

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

**Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису**

**ЛІСОВА КАТЕРИНА МИКОЛАЇВНА
УДК 618.36-008.64-618.5**

**ДИСЕРТАЦІЯ
ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД
ПРИ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ І ПАТОГЕНЕТИЧНО
ОБГРУНТОВАНІ МЕТОДИ ЇХ КОРЕКЦІЇ
14.01.01 Акушерство та гінекологія**

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

джерело


Науковий керівник Юзько Олександр Михайлович, доктор медичних
наук, професор

Чернівці – 2021

ЗМІСТ

ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНУВАННЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	12
1.1. Етіопатогенетичні аспекти порушень функціонування системи мати- плацента-плід у жінок з невиношуванням вагітності.....	12
1.2. Сучасні методи діагностики функціональних порушень в системі мати- пдацента-плід при невиношуванні вагітності.. ..	19
1.3. Морфогенетичні зміни в плаценті як прояв плацентарної дисфункції при невиношуванні вагітності.....	30
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	44
2.1. Матеріал дослідження.....	44
2.2. Методи дослідження.....	54
РОЗДІЛ 3. ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ, ЧАСТОТА, ХАРАКТЕР ЗМІН В СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД, ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ (ДАНІ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ).....	65
РОЗДІЛ 4. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ.....	75
4.1. Ультразвукова характеристика розвитку ембріона та плода у вагітних з невиношуванням.....	75
4.2. Характеристика гормонального статусу вагітних з невиношуванням	87
РОЗДІЛ 5. МАКРО І МІКРОСКОПІЧНА СТРУКТУРА, ПОКАЗНИКИ АПОПТОЗУ ПЛАЦЕНТ	

У ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ	96
5.1. Морфологічні характеристики та показники імуногістохімічного дослідження плацент від жінок з неускладненою вагітністю	96
5.2. Морфологічні характеристики та показники імуногістохімічного дослідження плацент від жінок з невиношуванням	99
РОЗДІЛ 6. ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ	106
6.1. Визначення прогностичних маркерів невиношування вагітності.....	106
6.2. Характеристика материнського генотипу у жінок з невиношуванням вагітності	112
РОЗДІЛ 7. ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З НЕВИНОШУВАННЯМ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНІ МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ В СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД.....	118
РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	127
ВИСНОВКИ.....	148
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	151
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	152

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
КТГ – кардіотокографія
КТР – куприко-тім'яний розмір
МПК – матково-плацентарний кровотік
ОАА – обтяжений акушерський анамнез
ОПЯ – об'єм плідного яйця
ПАМГ – плацентарний $\alpha 1$ -мікроглобулін
ПД – плацентарна дисфункція
ПДРФ – поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів
ПЛ – плацентарний лактоген
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
ПН – плацентарна недостатність
ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів
ППК – плацентарно-плодовий коефіцієнт
ПРПО – передчасний розрив плідних оболонок
СЗРП – синдром затримки розвитку плода
ТБГ – трофобластичний β -1-глікопротеїд
УЗД – ультразвукове дослідження
ФПК – фетоплацентарний комплекс
ФПН – фетоплацентарна недостатність
ХГ – хоріонічний гонадотропін
ХФПН – хронічна фетоплацентарна недостатність
ЦНС – центральна нервова система
Вак – проапоптозний протеїн
Вcl-2 – антиапоптотичного протеїну
BSA – бичачий сироватковий антиген
PBS – фосфатний буфер
PCNA – ядерний антиген проліферативної активності клітин

ВСТУП

Актуальність роботи. Безперервний прогрес акушерської науки щоразу виявляє патологічні процеси, пов'язані з гестацією та пренатальним захистом плода. Проблема невиношування вагітності набула широко поширення і детально досліджується у всьому світі. В сучасну практику широко впроваджуються різноманітні методики терапії, спрямовані вплинути на етіологію та основні ланки патогенезу, однак дана проблема і досі залишається актуальною[1,8,16,17,28,51,66,72].

Невиношування становить 10-20% всіх вагітностей. Середня поширеність жінок з одним викиднем в анамнезі становить 11%[270]. Це суттєво впливає на фізичне та психологічне самопочуття жінок. Дослідження показують, що рівень стресу, пов'язаний з викиднем, може бути еквівалентним рівню мертвонародженості недоношеної дитини і може спричинити посттравматичний стресовий розлад [126]. Згідно даних останніх мета-аналізів, ризик викидня зростає за послідовним біологічним градієнтом від 11% у тих жінок, в анамнезі яких не було викидня, до 64% у жінок з кількістю шість або більше викиднів в анамнезі [95,96,157].

Важливе значення при цьому належить порушенням функції системи мати-плацента-плід та плацентарній недостатності, що формується на цьому тлі. Як поширене ускладнення вагітності (згідно з результатами різних досліджень 4 - 22%), плацентарна недостатність пов'язана з гіпоксією та затримкою росту плода і є однією з провідних причин антенатальних захворювань плода та в подальшому перинатальної смертності [217,230].

Гіпоксія плоду, сповільнення збільшення його ваги протягом внутрішньоутробного розвитку зазвичай поєднуються з пошкодженнями або неповноцінним розвитком центральної нервової системи, що в подальшому проявляється порушенням адаптації дитини в період новонародженості, підвищеним ризиком захворювань, а в більш пізньому віці - порушеннями фізичного та інтелектуального розвитку дітей [240].

Дисфункція плаценти (ПД) — синдром, спричинений структурними і функціональними змінами в роботі плаценти і є наслідком складної реакції плода та плаценти на різного роду патологію в організмі матері. Причиною його є порушення адаптаційних механізмів та компенсаторних реакцій системи мати-плацента-плід на різних рівнях (від молекулярного до органного). Даний стан супроводжується розладами усіх функцій плацентарної системи, зокрема антитоксичній, ендокринній, транспортній, метаболічній, трофічній [31,66]. В свою чергу, це призводить до патологічних станів внутрішньоутробного плода і новонародженого. Дисфункція плаценти часто спостерігається у жінок зі звичним невиношуванням і є одним з провідних етіологічних факторів ранніх перинатальних втрат [291,311]. Саме тому для попередження можливих перинатальних втрат надзвичайно актуальним є раннє виявлення функціональних та морфологічних змін в фетоплацентарному комплексі.

Діагноз плацентарної недостатності виставляється на підставі даних, отриманих в результаті детального збору анамнезу, при якому враховуються не лише перенесені захворювання, характер менструального циклу та попередні репродуктивні втрати, а і вплив негативних факторів навколишнього середовища (умови життя і праці, наявність шкідливих звичок, психологічний стан жінки), а також після комплексного всебічного обстеження вагітних.

Таким чином, дослідження функціональних змін в системі мати-плацента-плід при невиношуванні вагітності в ранні терміни гестації, диференційований підхід до діагностики та індивідуалізоване лікування, спрямоване на основні етіологічні чинники та патогенетичні ланки, є актуальним та перспективним при даній патології. Надзвичайно важливо також визначити роль основних регуляторних систем організму матері у виникненні функціональних порушень, а в подальшому і морфологічних змін в фетоплацентарному комплексі, наслідком яких власне і є невиношування вагітності.

Раннє виявлення змін та своєчасна корекція порушень функціонування системи мати-плацента-плід у вагітних з невиношуванням сприятиме покращенню стану внутрішньоутробного плода та в подальшому зниженню ризику перинатальних втрат.

Зв'язок теми з планом наукових праць установи. Вибраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету «Сучасні аспекти збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки при акушерській і гінекологічній патології», 2016-2020 рр. виконання (№ держреєстрації 201110Н, шифр 0116U002939). Автор є учасником та виконавцем фрагмента запланованої науково – дослідної роботи.

Мета дослідження: оптимізація методів діагностики та лікування невиношування вагітності на основі вивчення особливостей материнсько – плодових взаємовідносин.

Завдання дослідження

Для досягнення поставленої мети в роботі вирішувались наступні задачі:

1. Провести ретроспективний аналіз факторів ризику виникнення фетоплацентарної недостатності у жінок з невиношуванням в анамнезі, а також оцінити стан новонароджених.
2. Дослідити особливості морфогенезу плаценти увагітних з невиношуванням.
3. Вивчити та дослідити показники гормонального стану фетоплацентарного комплексу та визначити його роль у розвитку перинатальної патології при невиношуванні вагітності.
4. Дослідити ультразвукові зміни фетоплацентарного комплексу у вагітних на тлі невиношування.
5. Провести генетичні дослідження та визначити генетичні маркери невиношування вагітності, вивчити взаємозв'язок генетичних маркерів з

ультразвуковими, гормональними показниками та визначити їх роль в патогенезі невиношування вагітності.

6. Розробити критерії ранньої діагностики первинної плацентарної недостатності у вагітних з невиношуванням.

7. Розробити систему організаційних та лікувальних заходів на підставі комплексної оцінки змін в фетоплацентарному комплексі та патогенетичних механізмів розвитку невиношування, направлених на своєчасну діагностику і профілактику перинатальних втрат.

Об'єкт дослідження- невиношування вагітності в першому та другому триместрі гестації.

Предмет дослідження - клінічні прояви, фактори ризику розвитку невиношування вагітності, функціональний стан фетоплацентарного комплексу, морфологічні та імуногістохімічні зміни в плаценті, поліморфізм гену невиношування.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні (визначення рівнів гормонів фетоплацентарного комплексу), мікроскопічне та імуногістохімічне дослідження плаценти, УЗ дослідження, генетичні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

- виділено критерії ранньої комплексної діагностики невиношування вагітності.
- вивчено особливості материнсько – плодових взаємовідносин при невиношуванні вагітності.
- досліджено показники гормонального стану фетоплацентарного комплексу та визначено його роль у розвитку перинатальних ускладнень і втрат при невиношуванні вагітності.
- вперше проведені генетичні дослідження та визначений їх взаємозв'язок та взаємний вплив з гормональними, морфологічними та ультразвуковими показниками, а також їх значення в розвитку невиношування вагітності.

- розроблені та впроваджені у практику методи ранньої комплексної діагностики та індивідуалізованої патогенетичної терапії невиношування вагітності.

Практичне значення одержаних результатів. В результаті проведених досліджень на підставі оцінки даних ретельно зібраного розширеного анамнезу, ультразвукових, морфологічних змін в фетоплацентарному комплексі, показників гормонального фону вагітних та даних генетичних досліджень розроблена система комплексної ранньої діагностики та індивідуалізованого лікування невиношування вагітності, що враховує основні патогенетичні ланки формування даної патології і спрямована на направлена на своєчасне виявлення і корекцію порушень, що в подальшому дозволить попередити розвиток патології і мінімізувати перинатальні втрати.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрі акушерства і гінекології БДМУ . Запропоновані схеми діагностики і лікування вагітних з невиношуванням впроваджено в практику роботи пологодопоміжних закладів Чернівецької, Хмельницької, Івано-Франківської, Тернопільської областей.

Особистий внесок аспіранта. Дисертантом обрана та обґрунтована тема дисертаційної роботи, визначена мета, завдання та напрями наукових досліджень. Проведено огляд та аналіз сучасної вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за темою роботи. Особисто проведено ретельний збір розширеного анамнезу вагітних з виявленням негативного впливу факторів навколишнього середовища, комплексне клініко-параклінічне обстеження вагітних основної та контрольної груп, проведено статистичну обробку первинного матеріалу, аналіз та узагальнення одержаних результатів, сформульовані основні наукові положення роботи, зроблено висновки та науково обґрунтовані практичні рекомендації. Підготовлено до друку наукові праці (у вигляді тез, статей, патентів) та виступи на конференціях.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи було викладено на Всеукраїнській науково-практичній

конференції з міжнародною участю «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики». (Яремче, 2018); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя» (Київ, 2018); міжнародній науково-практичній конференції «Вітчизняна та світова медицина: вимоги сьогодення» (Дніпро, 2018); міжнародній мультидисциплінарній конференції «Science and technology of the present time: priority development directions of Ukraine and Poland» (Wolomin, 2018); міжнародній науково-ійконференції «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук» (Одеса, 2018); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні досягнення медичних наукових досліджень в Україні та країнах ближнього зарубіжжя» (Київ, 2019); міжнародній науково-практичній конференції «Scientific achievements of modern society» (Liverpool, 2019); науково-практичній конференції з міжнародною участю, приуроченій 75-річчю з дня заснування Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» «Актуальні проблеми морфології в теоретичній та практичній медицині» (Чернівці, 2019); міжнародній науково-практичній конференції «Пріоритетні напрями вирішення актуальних проблем медицини» (Дніпро, 2020); міжнародному симпозіумі онлайн «Теорія та практика репродукції людини» (Чернівці, 2020)

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, з них: 6 статей у журналах (з них 2 - у фахових виданнях, що рекомендовані ВАК України, 1 в базі даних SCOPUS, 1 закордонна), 8 тез у збірниках наукових праць.

Структура дисертації. Матеріали дисертації викладені на 216 сторінках комп'ютерного друку, з яких основний текст займає 151 сторінку. Вона складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу «Матеріал та методи дослідження», даних ретроспективного аналізу, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій,

списку використаних джерел. Дисертаційна робота ілюстрована 32
рисунками та містить 29 таблиць. Список літератури складається з 375
джерел (із них 335 - зарубіжні) на 52 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНУВАННЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Етіопатогенетичні аспекти порушень функціонування системи мати-плацента-плід у жінок з невиношуванням вагітності.

Безперервний прогрес акушерської науки щоразу виявляє патологічні процеси, пов'язані з гестацією та пренатальним захистом плода. Важливе значення при цьому належить порушенням функції системи мати-плацента-плід та плацентарній недостатності, що формується на цьому тлі. Як поширене ускладнення вагітності (згідно з результатами різних досліджень 4 - 22%), плацентарна недостатність пов'язана з гіпоксією та затримкою росту плода і є однією з провідних причин антенатальних захворювань плода та в подальшому перинатальної смертності [1,8,85, 223].

Гіпоксія плоду, сповільнення збільшення його ваги протягом внутрішньоутробного розвитку зазвичай поєднуються з пошкодженнями або неповноцінним розвитком центральної нервової системи, що в подальшому проявляється порушенням адаптації дитини в період новонародженості, підвищеним ризиком захворювань, а в більш пізньому віці - порушеннями фізичного та інтелектуального розвитку дітей. Тому рання терапія хронічної плацентарної дисфункції продовжує залишатися актуальною донині і має велику не лише медичну, а і соціальну цінність [12,26,107, 240].

Дисфункція плаценти (ПД) — синдром, спричинений структурними і функціональними змінами в роботі плаценти і є наслідком складної реакції плода та плаценти на різного роду патологію в організмі матері. Причиною його є порушення адаптаційних механізмів та компенсаторних реакцій системи мати-плацента-плід (ФПК) на різних рівнях (від молекулярного до органного). Даний стан супроводжується розладами усіх функцій

плацентарної системи, зокрема антитоксичній, ендокринній, транспортній, метаболічній, трофічній. В свою чергу, це призводить до патологічних станів внутрішньоутробного плода і новонародженого [1,11,67,338].

Дисфункція плаценти може бути гострою, підгострою, хронічною, а також первинною і вторинною. Гостра плацентарна недостатність характеризується порушенням функції плаценти, що розвивається протягом декількох годин внаслідок масивного крововиливу чи її відшарування. Гістологічно виявляється ретроплацентарна гематома з колапсом міжворсинчастого простору, реактивною гіперемією плідних судин, деструкцією епітеліального покрову ворсин на фоні неповної функціональної зрілості хоріальних ворсин. Частіше за все розвивається гостра гіпоксія плода чи інтранатальна його загибель.

Підгостра ПН розвивається за декілька днів, викликаючи транзиторні порушення функціонування плацентарної системи. За характером ураження ця форма подібна до попередньої, але зони крововиливів не такі масивні, більш характерні тромби в міжворсинчастому просторі різної давності. Розлади матково-плацентарного кровотоку відмічаються при незрілості ворсин, але одночасно відшарування плаценти не виникає. Розвивається внутрішньоутробна гіпоксія та відносна гіпотрофія плода[339,348].

Хронічна дихальна недостатність плаценти характеризується порушенням дифузії газів на плацентарному рівні протягом кількох тижнів, в основному внаслідок незрілості ворсин, але без порушення кровообігу. Мікроскопічно виділяються невеликі ділянки некрозу, незрілі ворсини, без синцитіокапілярних мембран і синцитіальних вузликів. У плода розвивається латентна форма гіпоксії.

Хронічна метаболічна недостатність плаценти являє собою тривале (місяці) порушення функції цього органа з компенсаторним приростом маси, порушенням дозрівання хоріальних ворсин, дифузним склерозом їх стромы, крововиливами і масивними інфарктами. Залежно від об'єму ураження розвивається внутрішньоутробна гіпотрофія чи антенатальна загибель

плоду[1,349]. Хронічну фетоплацентарну недостатність (ХФПН) з урахуванням комплексу клінічних та морфологічних даних ще поділяють на 3 форми: переважно матково-плацентарна, ізольована плацентарна та переважно плацентарна форми

Невиношування вагітності належить до числа провідних етіологічних факторів формування дисфункції плаценти [232,351].]. Згідно даних останніх мета-аналізів, ризик викидня зростає за послідовним біологічним градієнтом від 11% у тих жінок, в анамнезі яких не було викидня, до 64% у жінок з кількістю шість або більше викиднів в анамнезі [95,96,157].

У випадку викиднів в ранніх термінах гестації (до 5-6 тижнів) основними етіологічними факторами здебільшого є генотип батьків (транслокація та інверсія хромосом), значні збіги у системі основного комплексу гістосумісності HLA, присутність ознак, характерних для вірогідної генетичної патології, підвищення кількості НК-клітин в ендометрії у поєднанні з підвищеним показником прозапальних цитокінів в плазмі крові [14,22,55,71]. Коли викидень трапляється на 7-10 тижні, основними причинами є гормональні збої, в результаті яких виникають порушення першої хвилі інвазії трофобласта, що веде до утворення дефектного хоріона, з якого в подальшому відповідно сформується неповноцінна плацента. У випадках, коли вагітність переривається в терміні більше 10 тижнів, основними етіологічними факторами є тромбоутворення, наявність ділянок відшарування плаценти та розвиток на цьому тлі ранньої дисфункції плаценти. На більших термінах гестації відбуваються передчасні пологи, в результаті чого народжуються діти, які перебувають у важкому стані за рахунок виражених явищ гіпоксії [352,366]. Постійна гіпоксія плода, що є наслідком неповноцінного функціонування фетоплацентарної системи під час вагітності, призводить до антенатальних захворювань плода та в подальшому спричиняє підвищений ризик перинатальної смертності [81,89,111,262].

Для вагітних з невиношуванням характерне виражене підвищення кількості LNK-клітин, що призводить дисбалансу цитокінів (підвищення рівня прозапальних). Це в свою чергу спричиняє розвиток локальних тромбозів та втрати вагітності [110,128,149,224].

Порушення функціонування фетоплацентарного комплексу при невиношуванні супроводжується зменшенням діаметру та кількості проміжних і кінцевих хоріальних ворсин, стоншенням стінок судин. Це призводить до сповільнення кровотоку в пупковій артерії і позиціонується як один з провідних етіологічних факторів внутрішньоутробної гіпоксії [353,367]. G. Burton та P.Kaufmann порушення насичення крові киснем при плацентарній дисфункції зумовлене розладами транспортування оксигену в просвіт судин пуповини з міжворсинчастого простору[73, 179, 253, 261]

Розлади функціонування системи мати-плацента-плід можуть знизити відсоток вірогідності народження здорової дитини, спричинити ЗВУР, гіпоксію та антенатальну загибель плоду.

Дисфункція плаценти буває первинна (рання) і вторинна (пізня). Первинна ПД розвивається до 16 тижнів вагітності на етапі розвитку плаценти, її прикріплення та раннього ембріогенезу за рахунок дії різного роду несприятливих факторів, зокрема і генетичних [354]. Часто супроводжується дизморфіями плода. Досить високим є відсоток завмерлих вагітностей. Вторинна ПД розвивається у вже сформованій плаценті. Вона спричинена розладами кровотоку, різного роду атрофічними та запальними процесами, які перенесла жінка. Те, на скільки пагубним буде вплив несприятливих факторів на плацентарну систему і внутрішньоутробного плода, багато в чому залежить від адаптаційних механізмів плаценти та її здатності до компенсації. За умови збереження останнього, дисфункцію плаценти можна коригувати, що дозволить успішно виносити вагітність і народити здорову дитину. Коли має місце зрив компенсаторних механізмів фетоплацентарної системи, спостерігається відставання

внутрішньоутробного плода в розвитку, спричинене його гіпоксією. Крайнім і найгіршим проявом даного стану є загибель плоду [1375].

Автори [41,163,359] виділяють цілий ряд патологічних ланок, які призводять до порушення повноцінного функціонування плаценти, зокрема:

- порушення першої та другої хвилі інвазії трофобласта та недостатня гестаційна перебудова спіральних артерій;
- різного роду розлади кровотоку в хоріальних ворсинах;
- зниження припливу крові до міжворсинкового простору внаслідок гіпотонії у матері або спазму судин матки при артеріальній гіпертензії;
- погіршення відтоку крові по венах, спричинене тривалими скороченнями;
- порушення реології та загортальної системи крові матері та плода;
- різноманітні ендокринологічні порушення в материнському організмі.

Серед усього вище зазначеного провідне місце займає недостатня гестаційна перебудова спіральних артерій, оскільки це значно впливає на інтенсивність кровообігу між матір'ю і плодом. Порушення реології в системі мати-плацента-плід має кілька стадій [86, 315]. Спочатку в області плаценти розвивається закупорка спіральних артерій біометрією, що спричиняє порушення інвазії трофобласта. В свою чергу це спричиняє дефектність хорального дерева і розвиток неповноцінного матково-плацентарного кровотоку [118,151]. Відзначаються реологічні та мікроциркуляторні порушення, що призводить до розладів метаболічної і транспортної функції плаценти, проявами чого є недостатнє надходження до плоду кисню та нутрієнтів. Дисфункція плаценти може проявлятися у вигляді неповноцінності клітин паренхіми, зменшення мембранного компоненту, порушень гемодинаміки [336]. Зазвичай має місце поєднання всіх цих механізмів, що проявляється як сповільнення або ж навпаки передчасне дозрівання плаценти з розвитком ділянок вираженої ішемії та кальцинозу.

З-поміж великої кількості етіологічних факторів розвитку ПД провідне місце займає не виношування, ранні та пізні гестози, резус-конфлікт, персистенція у матері інфекцій, що передаються статевим шляхом, захворювання нирок та серцево-судинної системи[153,154]. Значною мірою впливають також вік, явища інфантилізму, низька прибавка ваги, абостатня або ж надмірна фізична активність, стреси [30,35,36,131]. Незначно виражена ПД буде спостерігатись при збільшенні маси тіла ($> 0,2$ кг за 1 місяць, маса тіла до вагітності менше 50 кг. Негативні наслідки викличе тяжка анемія матері, народження мало вагових дітей або викидні в анамнезі [156,162], несприятливі оточуючі умови, відсутність збагаченого вітамінами та мікроелементами харчування матері, порушення ерегетичного балансу.

Chen, Voss та інші вказують на значний вплив стресів [82,84,120,145, 288,334].

Наявність у вагітної аномалій розвитку статевих органів за даними Бобкової підвищує вірогідність патологічного перебігу вагітності, зокрема вищим є відсоток не виношування, плацентарної дисфункції та затримки розвитку плода [6]. В останні роки все більше дослідників приділяють увагу інфекційному чиннику в генезі ПД, зокрема цитомегаловірусу, герпесу, трихомонадній інфекції [170,346].

Багато досліджень пов'язані з імунологічною реакцією материнського організму на плід та екстраембіональні структури, що формуються. Вагітність супроводжується синтезом в материнському організмі гуморальних факторів та гормонів, зокрема альфа-фетопротейн, уромодулін, хоріонічний гонадотропін, естрадіол, прогестерон, плацентарний лактоген. Порушення синтезу і зменшення секреції цих речовин призводить до неповноцінного функціонування плаценти і потенційно небезпечне в плані відторгнення вагітності [18]. На противагу вище вказаному, надмірно агресивна імунологічна реакція організму матері на плід, який по факту є чужорідною антигенною структурою, теж призводить до імунного конфлікту і формування реакції відторгнення [13, 54].

В сучасних дослідженнях часто можна зустріти дані що впливу оксидантного стресу на розвиток ПД. NO є регулятором тонусу судин, який спочатку викликає їх розширення, а згодом призводить до спазму [57]. Постійний достатній рівень оксиду азоту є важливим для адекватного тонусу судинного русла. За наявності ЗВУР плода, гестозів виявляється підвищення рівня ендотеліальної NO -синтетази і, що зумовлює розлади в синтезу оксиду азоту і веде до підвищення судинної резистентності, яка в свою чергу зумовлює погіршення плацентарної перфузії [4,5,357]. Це клінічно проявлялось змінами доплерометрії уже на початку другого триместру гестації і підтверджувало розвиток ПД.

Ріст і розвиток плода залежить не тільки від надходження кисню та нутрієнтів, а і від достатньої кількості медіаторів росту, зокрема інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1). У нормі його концентрація прямо пропорційна терміну гестації і вазі плода. В умовах хронічної гіпоксії збільшується рівень зв'язуючих протеїнів, що провокує компенсаторне підвищення рівня IGF-1 [83,125,186].

Візитною карткою ПД та основним етіологічним чинником антенатальних уражень плода є гіпоксія, яка розвивається внаслідок комплексу змін у вигляді судинних, реологічних та коагуляційних розладів. Об'єктивним показником гіпоксії плода є зниження pO_2 і pH венозної крові пуповини [123,148,202]. Встановлена пряма кореляційна залежність між газовим складом крові та параметрами грудної аорти, середньої мозкової артерії та ductus venosus. Основна причина ацидемії плода при цьому - погіршення кровотоку в артеріальній системі і в ductus venosus плода[127,193,216].

Патологічні зміни кровотоку в системі мати-плацента-плід та зрив компенсаторних механізмів призводить до формування ХФПН, яка в свою чергу характеризується порушенням реології, оксигенації і трофіки плода і зумовлює прогресуюче наростання явищ гіпоксії та ацидозу [155,171].

Фізіологічний стан плода та його розвиток, як ми бачимо з вищенаведеного залежать від чисельних факторів, і перш за все, від нормального функціонування та взаємовідносин у материнсько-плацентарно-плодовому комплексі.

Етіологічних факторів розвитку ПД надзвичайно багато. Але патогенетичні ланки у даної патології завжди однакові. Знання факторів ризику, етіології ПД на тлі не виношування вагітності, особливостей патогенезу та морфологічних змін, що розвиваються практично на початку вагітності, має важливе клінічне значення, адже сприятиме розробці методів ранньої профілактики і патогенетично обгрунтованої корекції даної патології.

1.2. Сучасні методи діагностики функціональних порушень в системі мати-плацента-плід при невиношуванні вагітності.

Своєчасна діагностика ПН є надзвичайно важливою для сприятливого перебігу вагітності та пологів, а також для внутрішньоутробного плода та новонародженого. За даними Антипкіна ЮГ, в наш час ПН діагностується у 4 - 5% здорових жінок з неускладненою вагітністю і у 25-50% вагітних з різними патологіями гестації, тобто більшість ускладнень перебігу гестаційного процесу супроводжуються ПН [1].

Саме тому доцільним і актуальним є не лише профілактичні заходи, а і застосування нових сучасних методів діагностики, особливо ранньої. Їх використання дозволить по-новому подивитись на фізіологічні та патологічні процеси, що відбуваються в організмі вагітної жінки та внутрішньоутробного плода. Перш за все, це стосується методів діагностики стану фетоплацентарної системи.

Всю сукупність методів, що застосовуються в сучасному акушерстві можна поділити на прямі (спрямовані на діагностику стану плаценти) і непрямі (визначають стан внутрішньоутробного плода). До першої групи відноситься ультразвукове дослідження плаценти, доплерографія, магнітно-

резонансна томографія, оцінка гормональних показників, різного роду дослідження морфології плаценти. Друга група методів дозволяє опосередковано судити про порушення розвитку плода. Сюди належить невідповідність висоти стояння дна матки до терміну гестації, відставання приросту об'єму живота, маси тіла вагітної (критичний період 28-32 тиж); ультразвукова фетометрія; КТГ, ЕКГ, ехокардіографія; визначення біофізичного профілю плода, гравідограма та інвазивні методики, такі як амніоскопія [68,106,129].

Під час вагітності синтезується багато біологічно активних речовин (альфа-фетопротейн, уромодулін, хоріонічний гонадотропін, фактор-супресор трофобласта та інші), які називають білками вагітності [21 32 358]. Їх поділяють на фетальні білки (α -фетопротейн, карциноембріональний антиген), плацентарні білки (В-1-трофобластний глікопротеїн, плацентарний α -1-мікроглобулін, α -2-мікроглобулін фертильності, плацента 5, плацентарний білок-10, плацентарний білок-15), материнські білки (SR-2-мікроглобулін фертильності, пов'язаний з вагітністю SR-3). Відповідно по рівню вказаних білків можна судити про стан плода, плацентарного комплексу та материнського організму.

Альфа-фетопротейн (АФП) — це специфічний фетальний білок. Місце синтезу - клітинами печінки, плодового жовткового мішка, частково шлунково-кишковий тракт, легені та кістки плода. З'являється одночасно з появою ембріонального кровотворення. Може виявлятися в терміні до 16 тижнів [43,122]. АФП можна розглядати як ранній маркер плацентарного кровотоку. Підвищення його рівня більше 200% від середнього для даного терміну є показником підвищеної проникності плаценти і відповідно порушення пристосувально компенсаторних механізмів, зумовлене гемодинамічними розладами [134,135]. Якщо зниження АФП виявляється в крові плода та навколоплідних водах, це є показником зриву компенсаторних механізмів та дисфункцію плаценти, особливо порушення бар'єрної функції.

Наслідками цього може бути вагінальна кровотеча, що часто завершується перериванням вагітності в ранні терміни.

Трофобластний β -1-глікопротеїн (ТБГ) – це плацентарний білок, що синтезується синцитіотрофобластом і характеризує стан хоріона і в подальшому плодової частини плаценти. Він є прогностичним маркером різного роду порушень фетоплацентарної системи [364,372]. При невиношуванні вагітності досить часто відзначається зниження рівня ТБГ уже в I триместрі вагітності, що свідчить про низьке прикріплення плаценти, неповноцінну плацентацію і ранній розвиток ПН [184,374].

Зараз кожна вагітна здає аналіз на концентрацію β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну та А-асоційованого білка вагітності (РАРР-А) у вигляді біохімічного гормонального скринінга першого триместру вагітності. Прогностично несприятливим є як підвищення, так і зниження показників, що є показником порушення адекватної реакції материнського організму на плід і є непрямою ознакою дисфункції плаценти.

Плацентарний α 1-мікроглобулін (ПАМГ, також іменований як SP-14, PP-14, прогестин-асоційований протеїн ендометрія (PER)) – це плацентарний білок, що продукується материнською частиною плаценти (децидуа). Характерною його особливістю є здатність зв'язувати соматомедини, через що його використовують як показник розвитку і росту внутрішньоутробного плода і відповідно як діагностичний критерій ЗВУР. Високий рівень даного протеїну порушує нормальну інвазію трофобласта в губчастий шар ендометрія, що веде до порушення розгалуження хорального дерева [254,305,373]. Різні ускладнення гестаційного процесу, зокрема при невиношуванні і тривалій загрозі переривання вагітності відзначається в декілька разів підвищена концентрація ПАМГ у сироватці крові вагітних, що свідчить про гіпоксію [369].

Отже, проведення комплексного дослідження білків вагітності є досить актуальним і дозволяє не лише виявити сам факт порушень

функціонування системи мати-плацента-плід, а і виявити ланку, в якій відбулась поломка[109,121].

Дуже обширний діагностичний напрямок становлять гормональні методи, які базуються на оцінці показників рівнів гормонів фетоплацентарного комплексу [87]. Найчастіше визначають рівень плацентарного лактогену (ПЛ) та хоріонічного гонадотропіну (ХГ), що є здебільшого характеризують стан хоріона, а в подальшому і плаценти. Додатково визначають також рівень естрадіолу (Е2), естріолу (Е3) і прогестерону (ПГ). На ранніх етапах формування плацентарної дисфункції уже будуть відзначатись зміни гормонального статусу вагітної, ще до появи клінічних проявів [59, 77].

Багато авторів при ХФПН визначають зниження гормональних показників в 1,5 – 2 менше порівняно з нормою, а при важких формах ФПН гормональні показники знижені на 80-90%. Настільки виражена гормональна недостатність часто є причиною внутрішньоутробної загибелі плода. Ще одним діагностичним показником, який характеризує гормон продукуючу функцію плаценти і відповідно стан фетоплацентарного комплексу, є естріоловий індекс (співвідношення рівня даного гормону в плазмі і сечі). Зниження індексу є маркером порушення функціонування системи мати-плацента-плід [78, 108].

ПД супроводжується не тільки порушенням синтезу гормонів, а і розладами метаболізму вуглеводів, амінокислот, ліпідів, синтезу ферментів, зокрема і плацентарних. До них належить зокрема лужна фосфатаза (ЛФ), частота порушення синтезу якої становить до 70% [19,91].

Плацентарний лактогенний (ЛГ) – це гормон, що виділяється клітинами плаценти, сприяє кращому при звичаєною метаболізму материнського організму під час вагітності і здійснює значний вплив на плід. У першому і другому триместрі ПЛ виділяється безпосередньо судинне русло плода, що на пряму коригує його ріст і розвиток за рахунок вираженого впливу на ангиогенез (а відповідно на надходження кисню і нутрієнтів до

тканин). Виявлена пряма кореляція між рівнем ПЛ у сироватці крові вагітних та масою внутрішньоутробного плода [187]. При порушенні функціонування фетоплацентарного комплексу виявляється зниження наростання рівня ПЛ в крові вагітних, що є показником недостатнього приросту маси плода, а відповідно є непрямим маркером ЗВУР. Механізм розвитку ЗВУР наступний: зниження рівня ПЛ зумовлює зменшення надходження до плода корисних речовин, зокрема і глюкози, що порушує забезпечення адекватних енергозатрат при синтезі білка – основного структурного елементу. Це в свою чергу призводить до відставання плода в розвитку[244, 251].

Естрогени – гормони, що в ранніх термінах декретуються в організмі плода, а тому можуть вважатись продуктом єдиної системи мати-плацента-плід і характеризують стан усього комплексу загалом. Тому зниження їх рівня є не лише показником розвитку дисфункції плаценти, а й індикатором ранньої затримки розвитку плода.

Прогестерон – гормон, що спочатку синтезується жовтим тілом вагітності, а згодом і плацентою. Досить високий відсоток продукованого гормону потрапляє у плодовий кровотік, де метаболізується майже усіма тканинами, при чому потреба в прогестероні у плода жіночої статі вища, ніж у плода чоловічої статі. Прогестерон є основним гормоном, відповідальним за збереження вагітності. Тому зниження його показників свідчить про високий ризик викидня у вагітної.

Як видно з даних літератури, гормони та білки вагітності сприяють кращій адаптації організму матері до процесу вагітності і об'єднують організм вагітної та плода в єдину врегульовану систему, що забезпечує абсолютно гармонійне співіснування двох організмів [169,195]. Роль цих біологічно активних речовин важко переоцінити, адже вони виконують безліч функцій, зокрема імуномодуючу, метаболічну, оксигенаційну, адаптивну, реологічну. Саме тому зниження рівнів білків і гормонів вагітності можуть використовуватись як маркери ранньої дисфункції плаценти.

Але на превеликий жаль не розроблено методики комплексної диференційованої оцінки гормонального статусу вагітних з не виношуванням, де б оцінювались показники усіх гормонів і пов'язані з цими порушеннями клінічні прояви.

Значний вплив на формування ПН при не виношуванні здійснюють імунологічні порушення в системі «мати-плацента-плід». Тому одним з діагностичних критеріїв розвитку даної патології є дослідження в крові вагітної вмісту цитокінів, як прозапальних, так і протизапальних. [150].

Велике значення в розвитку ПД на тлі не виношування вагітності має система вродженого імунітету, яка являє собою першу лінію імунного захисту від патогенів та реалізує захисну функцію шляхом диференційовки власних неінфекційних та чужорідних інфекційних молекул. Первинна запальна відповідь на патогени опосередкований специфічними рецепторами, які отримали назву Toll-подібних рецепторів (TLR), дослідженням впливу яких на формування енвиношування займалися Стрижаков та Белоусова[34]. Ці рецептори присутні в плаценті та клітинах трофобласта, а також на фагоцитах та дендритних клітинах. В більшості випадків інфекційний чинник зумовлює апоптоз клітин в плаценті, апоптоз в плаценті підсилюється по мірі її розвитку та має значний вплив на її функціонування та старіння. Передчасна індукція апоптозу може вносити вклад в дисфункцію плаценти і в результаті призводити до втрати вагітності [70,136,146].

Існує кілька основних патогенетичних ланок ПН при не виношуванні вагітності: порушення матково-плацентарного і фетоплацентарного кровотоку, обміну речовин, продукуючої функції та стану мембранного компоненту плаценти. Дисфункція плаценти, що розвивається на тлі порушення кровотоку, спричиняє значні розлади в материнській гемодинаміці. Тривалі порушення кровотоку зумовлюють розвиток дистрофічних змін у плаценті, які в свою чергу викликають гормональну та ферментативну дисфункцію.

Основну роль у патогенезі ПД відіграють порушенням гемодинаміки та мікроциркуляції в фетоплацентарній системі. Основні принципи виявлення цих розладів базуються на моніторингу серцебиття плода на КТГ, УЗД плаценти, доплерівського дослідження кровоотоку в маткових, пуповинних та фетальних артеріях. Розлади мікроциркуляції зумовлюють також порушення метаболізму і оксигенації, що викликає дистрес плода. Також розлади мікроциркуляції впливають і на гормон продукуючу функцію плацентарного комплексу. Розлади фетоплацентарного кровотоку на початку другого триместру призводять до падіння синтезу гормонів вдвічі порівняно з нормою і появи клінічних проявів дисфункції плаценти. Відзначається виражене падіння гормонпродукуючої функції плаценти у вагітних з невиношуванням і розладами в системі мати-плацента-плід в 30-32 тижнів, що підтверджує зрив компенсації плацентарної системи [209, 214].

Дуже важливим методом діагностики стану фетоплацентарного комплексу є ультразвукова фетометрія і плацентометрія, яка може застосовуватись з ранніх термінів [28, 99, 309, 312]. Багато дослідників виділяють ряд прогностично несприятливих ультразвукових маркерів: низьке прикріплення хоріона, особливо з появою ділянок відшарування, невідповідність розміру плідного яйця гестаційному терміну, відсутність чіткої візуалізації ембріона, особливо його серцебиття [27,185,197,205,313] .

У вагітних з невиношуванням надзвичайно важливим є виявлення ранніх проявів дисфункції плаценти, починаючи з I триместру, і провести адекватну корекцію даного стану. В цій ситуації головне – створити відповідні умови для розвитку і росту плаценти та її адекватного функціонування. Значні аномалії розвитку плода виникають уже в першому триместрі і чинять значний вплив на подальший процес його онтогенезу [322,329]. Терапія ФПН найбільш дієва при перших проявах, до появи структурних змін плаценти, які поєднуються з порушенням стану плода. Традиційні схеми лікування допомагають продовжити вагітність, але не дає можливості якісно коригувати відставання плода у розвитку [325,328].

Максимальний ріст плода відбувається до 28 тижнів, тому саме до цього часу бажано ліквідувати прояви ФПН, щоб забезпечити повноцінний ріст і розвиток внутрішньоутробного плода і пролонгацію повноцінної вагітності [144,159,165,292].

Внаслідок перебудови обміну речовин у вагітних та його активізації підвищується інтенсивність пристосувальних біохімічних реакцій, що призводить до збільшення кількості вільних радикалів і активізації синтезу перекисних сполук. Вміст продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у вагітних значно перевищує відповідний показник у невагітних. Це зумовлено збільшенням швидкості процесів обміну речовин, посиленням використання кисню в зв'язку з збільшенням енергозатрат. Посилення реакцій ПОЛ активізує антиоксидантну систему материнського організму з метою попередження розвитку патологічних процесів. Вплив негативних факторів оточуючого середовища порушує цю рівновагу [73,331]. Доведено, що антиоксидантної системи прямо пропорційна терміну гестації та умовам розвитку вагітності. Тому ранній термін в поєднанні зі значним впливом шкідливих факторів навколишнього середовища, тим слабша антиоксидантна система. В подальшому це призведе до вираженого подовження адаптаційного періоду новонародженого. Порушення процесів ПОЛ призводять до формування гіпоксії на усіх рівнях, яка проходить послідовні три стадії. На першій стадії спостерігаються розлади електронотранспортної функції дихальних ланок, які рівномірно поширюються від субстратної до цитохромної частини. Для другої стадії характерна декомпенсація енергетичного обміну. На третій стадії відбувається інактивація цитохромоксидази, що відбувається на тлі повної відсутності надходження кисню [100, 286].

В еритроцитах, інформативними ферментами, які відображають рівень обміну АФК, є супероксиддисмутаза і каталаза. За наявності патологічних змін у фето-плацентарному комплексі активність СОД підвищена на 65%, а активність каталази знижена на 23%. Такі

різнонаправлені зміни активності двох ферментів характерні для гіпоксії. Активність Г-6-ФДГ під час вагітності, яка протікає з плацентарною недостатністю підвищена на 14% від норми, що вказує на зниження рівня окиснення глюкози за явищ гіпоксії. Підвищена активність сукцинатдегідрогенази до 20%[143,332]. Із сироваткових показників, що відображають антирадикальний захист крові, найбільш інформативними є церулоплазмін (ЦП) і хемілюмінесценція. При плацентарній недостатності кількість ЦП підвищена на 40%, також підвищений рівень і хемілюмінесценції на 10%. В зв'язку з цим проблема резистентності організму вагітної та плода до різних негативних факторів може мати суттєве значення у зниженні материнської та перинатальної патології. Так, корекція антиоксидантного захисту при ускладненому перебігу вагітності (плацентарна недостатність, гіпоксія та затримка розвитку плода) призводить до зменшення ускладнень у перебігу вагітності та пологів. Згідно результатів досліджень, у жінок, що страждають невиношуванням, спостерігається виражене зниження рівня загальних антиоксидантів, активності супероксиддисмутази, каталази порівняно зі здоровими[137,286].

Велику роль в етіології невиношування вагітності грають простогландини. Ознакою загрози переривання вагітності є підвищення рівня простогландинів E2 та F2 вище 500 та 100 пг/ мл. Слід зазначити, що при вагітності, що нерозвивається, рівень простогландинів E2 в ендометрії був значно нижчим, чим у здорових[181,335].

При невиношуванні вагітності пропонують вивчення білків гострої фази запалення С-реактивний білок, орозомукоїд (ОР), інгібітор протеїназ, гаптоглобін. Рахують, що при розвитку плацентарної недостатності реєструється достовірне підвищення рівня даних білків, причому найбільше демонстративно це проявляється при вагітності, що нерозвивається[138, 142,337]. Ці дані можуть мати велике значення при розробці заходів ведення вагітних з плацентарною недостатністю в різні терміни гестації. Все це

послужило основою для вивчення змін антиоксидантної системи у вагітних з різними формами плацентарної недостатності в різні гестаційні терміни.

В наш час однією з ведучих причин невиношування вагітності ранніх термінів прийнято рахувати генетичний фактор, під яким розуміють спонтанне переривання розвитку ембріона з хромосомним дисбалансом[152]. Внесок генетичної компоненти в спектр причин невиношування вагітності складає коло 10%.

Особливий інтерес в останні роки приділяється ролі балансу Т-хелперів - як ключової ланки в процесі виношування вагітності. Цитокіни індукують зміни в експресії генів в клітинах мішенях і діють як імуномодулятори. Вони впливають на репродукцію безпосередньо через гаметогенез, імплантацію, інвазію трофобласта та розвиток плаценти. Численні роботи останніх років засвідчують, що продукція цитокінів знаходиться під генетичним контролем і, очевидно, жінки з невиношуванням мають генетичну predisпозицію до типу імунної відповіді, яка власне і відповідає за втрату вагітності. Ключову роль серед цитокінів відіграє ІЛ-10[46,56,368].

Генетичні дослідження у вагітних з невиношуванням в останні роки набувають все більшого інтересу, тому вивчення даної проблеми є актуальним на сьогоднішній день[222,235,249,250]. Так, в дослідженнях Wang [341, 342, 343, 345] детально описаний значний внесок материнського геному у розвиток невиношування вагітності, зокрема і генів, що регулюють роботу ренін-ангіотензинової системи[344].

Ренін-ангіотензинова система (РАС) відіграє фундаментальну роль в регулюванні кров'яного тиску і гомеостатичної функції нирок завдяки її компонентам: реніну, ангіотензиногену (AGT), ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE) та рецептору ангіотензину II типу I (AGTR1), забезпечуючи підтримку життєво важливих процесів в організмі. Анатомічною основою РАС є юктагломерулярний апарат нирки, клітини якого виділяють в кров фермент ренін, продукт гена *REN*. Ренін розщеплює ангіотензиноген, який

контролює синтез в печінці неактивного декапептиду ангіотензину I (AngI), який є субстратом для ангіотензинперетворюючого ферменту (продукт експресії гена *ACE*). ACE відщеплює дві амінокислоти від AngI, що призводить до утворення активного октапептида, ангіотензину II (AngII), який є центральним на шляху РАС, викликаючи звуження судин, підтримує водно-сольовий баланс і тісно переплітається з каскадом запальних, тромботичних і фіброзних факторів. Ці ефекти опосередковані через рецептор ангіотензину II типу 1 (AGTR1) [Angiotensin II type 1 receptor gene]. Ангіотензин II має широкий спектр дії як аутокринного, ендокринного та інтракринного передавача, який діє через AGTR1. Основна функція рецептору *AGTR1* – зв'язування ангіотензину II, передача сигналів вазоконстрикції та проліферації гладком'язевим клітинам. Стан гена або наявність певного генотипу впливають на зміну відповідного білка, інформація про який закодована в генетичній послідовності індивідуума[140,283,303]. Найбільш широко вивчений поліморфізм *A1166C* (rs5186), локалізований в 3'-UTR не кодуючій ділянці рецептора, впливає на стабільність мРНК транскрипта. Мікро-РНК по-різному взаємодіють з 3'-нетранслюючою ділянкою гена *AGTR1* на основі наявного поліморфізму *A1166C*. За наявності у індивідуума генотипу *AA* експресія гена знижена, а за наявності генотипу *CC*, зниження не відбувається, що призводить до підвищення рівня самого ферменту AGTR1 та скорочення судинних гладких м'язів, звуження судинного просвіту, гіпертрофії, підвищенню артеріального тиску, секреції альдостерону і ниркової реабсорбції натрію, інтенсивному тромбо- і атерогенезу, внаслідок посилення агрегації тромбоцитів і пригнічення фібринолітичної системи[316,356,360].

Оскільки зміни експресії або структури рецептора *AGTR1* за рахунок поліморфізму його гена впливають на регуляцію судинного тонуусу та проліферацію елементів судинної стінки, ген *AGTR1* розглядається як один з генів-кандидатів, пов'язаних з патологічними станами, обумовленими ішемічним генезом, оскільки визначає ймовірну адаптацію серцево-судинної

системи у відповідь на стимули. Продукти експресії гена *AGTR1* задіяні в підтримці судинного і клітинного гомеостазу, функціонального стану ендотелію, і загалом процесів кровообігу[256,269]. Ген *AGTR1* має 15 інсерційно-делеційних поліморфізмів та 265 одонуклеотидних поліморфних варіантів. Хоча даний поліморфізм не лежить в межах кодууючої області або сайту сплайсингу, була показано, що він впливає на стабільність транскрипції мРНК безпосередньо, або, альтернативно, через інші поліморфізми регулюючого значення[247,317]. Ген *AGTR1* локалізується на короткому плечі 3-ї хромосоми, в локусі 3q21-q25, має 5 екзонів, складається з 55 т.п.н. (рис.1)

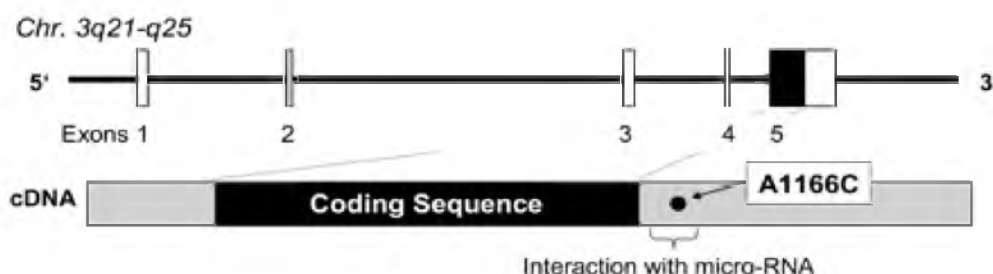


Рис.1. Локалізація *A1166C* поліморфізму гена *AGTR1*

Ген кодує два види рецепторів: 1a і 1b, які гомологічні майже на 98%. Варіант *AGTR1* – 1a експресується у клітинах всіх тканин і органів, а 1b – в плаценті, яєчниках, легенях, печінці [37,149,255] Цей ген відіграє важливу роль у розвитку реперфузійних розладів після відновлення кровотоку за наявності ішемічних розладів різного ступеня виразності, що було показано на прикладі аритмій. Окрім того, за результатами сучасних досліджень показано, що через рецептор *AGTR1* відбувається індукція росту клітин [248].

1.3. Морфогенетичні зміни в плаценті як прояв плацентарної дисфункції при невиношуванні вагітності.

Дисфункції плаценти в даний час в Україні приділяється велика увага. З-поміж етіологічних факторів перинатальної патології і летальності, а також

передчасних пологів недостатність плаценти займає одне з провідних місць і складає на сьогодні важливу проблему сучасної перинатології.

Дисфункція плаценти характеризується наявністю структурних змін, зокрема зменшенням просвіту спіральних артеріол, неоднорідним посиленням їх звивистості, зниженням площі артерій, звуженням, тромбозом і фіброзом капілярної мережі [24,25, 58,63]. Багато авторів відзначають наявність фібринозних скупчень в міжворсинчастому просторі, набряк і склерозування хоріальних ворсин, порушення в них мікроциркуляції, яка в подальшому призводить до гіпоксії і дистрофії. Всі вказані зміни є первинними і характерні для ранньої ПД. Проте можлива і поява вторинних змін, зокрема зменшення товщини стінки великих плацентарних судин, причиною яких була функціональна і морфологічна неповноцінність хорального дерева [66,183].

Вчені вважають, що причиною мертвонароджень в 52 % випадків є порушення формування ворсинчастого дерева плаценти. Доведено, що ризик повторного народження мертвої дитини збільшується при незрілості плаценти в 10 разів. Характерно, що внутрішньоутробна загибель асоційована з незрілістю ворсинчастого дерева, зазвичай виникає раптово, без попередніх ознак внутрішньоутробної гіпоксії. Порушення дозрівання ворсинчастого дерева зі зниженням площі поверхні ворсин спостерігається при ЗВУР. Встановлено двохкратне збільшення відсотку виявлення неповноцінності хоріального дерева при гострій та хронічній плацентарній недостатності. При передчасному дозріванні або гіперзрілості ворсинчастого дерева спостерігалась недостатність матково- плацентарної перфузії при нормальних показниках кровотока в артерії пуповини, а незрілість ворсинчастого дерева не корелювала з патологією кровотока ні маткових, ані артерії пуповини[147, 161].

Для морфологічної діагностики ХПН важлива не лише оцінка морфологічних змін, а і дослідження адаптивно-компенсаторних реакцій, котрі розвиваються для стабілізації в умовах гіпоксії, мікроциркуляторних

порушень та впливу несприятливих факторів. Часткова компенсація функціональної неспроможності здійснюється за рахунок збільшення маси плаценти (норма 360 до 440 г), але дана реакція визначається під час гістологічного дослідження (яке проводиться після пологів). Підтвердженням діагнозу компенсації є виявлення нормальної будови хоріальних ворсин та їх відповідність гестаційному терміну. До числа компенсаторних реакцій також належить адаптивна трансформація ворсинок по зонах, тобто в горизонтальному і вертикальному напрямках.

Дисфункція плаценти, як уже було зазначено, буває первинна (зміни формуються до 16-го тижня) і вторинна (зміни розвиваються в більш пізні терміни). Первинна дисфункція плаценти формується в період прикріплення яйцеклітини, раннього органогенезу ембріона та інвазії хоріона під впливом головним чином генетичних, ендокринних і інфекційних факторів, що впливають на гамети батьків, зиготу, бластоцисту, незрілу плаценту і відповідно на ембріон та ранній плід. Вона реалізується у вигляді анатомічних аномалій посліду, а також дефектів васкуляризації та порушень дозрівання хоріону, завмерлої вагітності чи самовільного викидня в ранніх термінах. Вторинна дисфункція плаценти має місце за наявності уже сформованої плаценти. Виділяється 2 її різновиди: гостра (порушення кровообігу в системі мати-плацента-плід) і хронічна; остання частіше виникає при преекклampsії, вогнищах латентної інфекції, захворюваннях серцево-судинної системи та нирок у вагітної. За умов впливу патогенних факторів на незрілу плаценту недосконалість компенсаторних реакцій зумовлює розвиток абсолютної ПД і внутрішньоутробну смерть плода в третьому триместрі.

Дисфункція плаценти - це стан її функціональної невідповідності потребам плода. Плацента – це орган, який постійно розвивається. Одні елементи редукуються, інші утворюються і розвиваються. Все спрямоване для того, щоб якнайкраще забезпечити адекватний і повноцінний розвиток ембріона і плода. В наш час існує безліч методик, що дозволяють провести

детальну оцінку морфологічної структури плаценти на усіх рівнях (від клітинного до органного).

Результатами багатьох досліджень була виявлена подібність морфології ворсин та окремих стадій розвитку часток (котиледонів). Тому було виділено 6 варіантів патологічного дозрівання (мезенхімальні, ембріональні, незрілі проміжні, диференційовані проміжні, хаотично склерозовані ворсини, передчасне дозрівання ворсин) і 2 варіанти відносної незрілості (дисоційований розвиток та дефіцит термінальних ворсин). Різного роду патологія дозрівання і галуження хорального дерева найчастіше призводять до формування первинної ПН, що досить часто закінчується викиднями в ранніх термінах [44, 350, 368]. Виділяють дві форми порушень дозрівання ворсинчастого дерева-незрілість та передчасне дозрівання.

Проблема дозрівання ворсин хоріону з практичної точки зору крім діагностичної сторони цікава ще і тим, що терапевтичні заходи можуть ефективно впливати на дозрівання ворсинчастого хоріону[132,133,365]. Аспектам дозрівання плаценти присвячені дослідження з використанням ультразвукової техніки. Визначають як змінюється товщина, об'єм, внутрішня структура (ехографічна) та площа плаценти при вагітності[246,263,293]. Сучасні ультрасонографічні прилади у сполученні з комп'ютерними технологіями дозволяють виконувати вимірювання тонких структур плаценти з точністю 0,11-0,74мм при хорошій кореляції з гістологічними дослідженнями, всебічно вивчати на основі ефекту Доплера параметри кровотоку в різних ділянках плаценти, зокрема міжворсинкові простори, створювати динамічні тривимірні моделі на основі ультрасономографічних зображень. Останню можливість слід відмітити особливо, адже такі зображення структур найбільш адекватно і об'єктивно ілюструють морфогенез (формоутворення). Хоча і раніше в морфологічних дослідженнях використовувався метод тривимірного моделювання структур, тепер з'явилися принципово нові технічні можливості[211,233,299].

Інший аспект морфогенезу дозволяє відобразити імуногістохімічні дослідження плаценти, які проводяться все більш інтенсивно. Так, у плаценті вивчаються антигени головного комплексу гістосумісності (МНС) I та II класів, які мають фундаментальне значення не тільки при імунному розпізнаванні та реалізації цитотоксичності, але і в міжклітинній комунікації. Антигени плаценти експресуються неоднаково залежно від терміну гестації. Синцитіотрофобласт не експресує класичних молекул МНС I класу (HLA-A, -B, -C) як у ранні, так і в пізні терміни вагітності, хоча має потенційні можливості для такого синтезу. Вважається, що на процеси експресії цитотрофобластними клітинами молекул МНС I класу впливає структура плацентарних ворсинок, що визначає деякі міжклітинні та/або клітинно-матриксні взаємодії[130].

Диференціювання цитотрофобласту раннього терміну гестації продовж інвазійного шляху призводить до ефективної інвазії будь-якої екстрацелюлярної матриці, при цьому цитотрофобласт змінює інтегринові рецептори. Імуногістохімічними методами в плацентах при різних термінах вагітності також визначають колагени різних типів: ламінін, фібронектин, які мають значення в процесах формоутворення екстрацелюлярного матрикса ворсин [158].

Ще одним цікавим методом дослідження плаценти, який певним чином дозволяє вийти на генетичний рівень, є вивчення структурних особливостей апоптозу (програмованої смерті клітин). Явища апоптозу можна вивчати світлооптичними методами (в т.ч. імуногістохімічними), наприклад, з застосуванням гістохімічних наборів як Арор DETEK, або електронномікроскопічними. Апоптоз може посилюватися при гіперпродукції оксиду азоту (NO). Гіперпродукція NO може бути викликана гіпоксією, яка є звичним супутником ПН. Про процеси проліферації в плаценті можна судити гістохімічно та імуногістохімічно, зокрема по експресії проліферативного клітинного ядерного антигену (PCNA), кількості

ядерцевих організаторів – маркерів транскрипції ДНК, а також традиційно методом визначення плоїдності ДНК (реакція Фольгена)[247,281,363].

У плаценті регуляція відбувається за рахунок метаболічних та рецепторно-хімічних взаємодій, за участі гормонів. Коливання концентрації гормонів у крові вагітних та в структурах плаценти має закономірний характер протягом вагітності, але може змінюватися при патології. В ранні терміни вагітності найбільш доцільно визначати в плаценті, сироватці крові та сечі хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген, прогестерон, естрогени (особливо естрадіол).

Безпосереднім попередником естрогенів у плаценті є дегідроепіандростерон-сульфат, процес дисульфування якого прямо корелює з величиною і ростом плаценти. Сучасні комп'ютерні програми при аналізі зображення гістологічних препаратів дозволяють при великій продуктивності проводити морфометричні, планіметричні, стереометричні дослідження, денситометрію гістохімічних та імуногістохімічних реакцій, підрахунок об'єктів з високим ступенем точності та відтворюваності. Дуже важливою, але неоднозначною є проблема морфогенезу і взагалі будови міжворсинкових просторів плаценти, оскільки морфологію останніх дуже важко вивчати на народженій при природних пологах плаценті[23]. Складність полягає в тому, що в процесі пологів у міжворсинкових просторах відбуваються настільки значні з морфологічної точки зору події, що вони не впливають на розміри та просторові взаємовідносини різних ділянок даних структур. Потрібна розробка нових підходів для аналізу міжворсинкових просторів.

Неповна гестаційна перебудова спіральних артерій відіграє важливу роль в патогенезі невиношування, зокрема і раннього переривання вагітності. Плацента виконує наступні функції: закріплення плода в матці, регуляція скорочень матки, попередження розвитку реакції відтогнення материнським організмом плода, бар'єрна, гормональна функція, забезпечення плода киснем та поживними речовинами, необхідними для його формування і повноцінного розвитку. Тому і порушення функціонування

фетоплацентарного комплексу може проходити у розладі будь-якої з її функцій. Клінічно це проявляється у вигляді викиднів, передчасних пологів, розладів метаболізму - затримка внутрішньоутробного розвитку, дистрес плода [1,66,69].

Звичайно, що порушення фіксації плода в матці і його морфофункціонального стану можуть бути зумовлені також причинами, які не визначаються ПН (тяжкі травми матки, тяжкі отруєння, генетичні порушення у плода, інфекційні агенти або токсини, для яких плацентарний бар'єр не є перешкодою тощо). Допомогти розібратися у цьому зможе клінічний аналіз у поєднанні з морфологічним дослідженням.

На всіх етапах гестації дослідження морфологічної структури плаценти, а особливо спіральних артерій, є надзвичайно важливим. Проводиться оцінка міра глибини і адекватності інвазії трофобласту, галуження хоріального дерева, перебудову судинного русла, стан котиледонів, адекватність імунних реакцій материнського організму [72,73].

Для того, щоб плацента виконувала свої функції, вона має бути відповідної маси. При цьому варто враховувати перш за все масу паренхіматозних клітин, тобто тих, які мають функціональну активність, оскільки маса плаценти загалом є збірним поняттям, яке враховує не лише масу мезенхімальних клітин, але і строми, судин, включень різного роду (гематоми, кальцифікати, кісти, ділянки відкладання фібриноїду тощо). Вага плаценти є важливим показником для діагностики стану фетоплацентарного комплексу. Доведено зв'язок між малою масою плаценти та дистресом плода і загрозою переривання вагітності [165,183].

При цьому надзвичайно важлива не лише достатня маса клітинного компоненту, а і їх відповідна функціональна активність у вигляді продукції специфічних речовин, зокрема гормонів, (ПЛ, ХГ), білків вагітності (альфа-фетопротейн, Р-асоційований протеїн), розвиток імунологічної резистентності, інактивація кортизолу синцитіотрофобластом, утворення

матричного компоненту фібробластами, формування судинного русла за рахунок активної діяльності ендотеліоцитів.

Для виконання специфічних функцій, клітини повинні бути забезпечені достатньою енергією, де важливе місце посідає аеробний метаболізм, функція відповідних ферментів, дифузійні процеси. Для останніх важливо оцінити щонайменше два морфологічних параметри: товщину плацентарного бар'єра та його загальну площу. Якщо товщину виміряти технічно відносно просто (вона складається з товщини синцитіотрофобласту, його базальної мембрани, ділянки строми від субепітеліальної до субендотеліальної базальної мембрани, стінки фетального капіляра, яка складається з базальної мембрани та ендотеліоцита), то з оцінкою його площі є певні складнощі. Вони полягають у тому, що виміряти загальну площу поверхні синцитіотрофобласта, який вкриває хоріальні ворсини і власне є площею плацентарного бар'єра, за допомогою гістометричних методів можливо, але недостатньо для отримання реальних параметрів. Річ у тому, що поверхня синцитіотрофобласта вкрита мікроросинками, які в десятки разів збільшують площу дифузійної поверхні синцитіотрофобласта. Мікроросинки внаслідок їх малих розмірів в повній мірі можна побачити тільки за допомогою ультрамікроскопічних методів (електронна мікроскопія), а останні мають ту суттєву особливість, що дозволяють вивчати тільки невеликі площі мікропрепаратів[189,190].

Функція клітин має бути адекватно забезпечена притоком та відтоком материнської крові по міжворсинчастих просторах, судинах матково-плацентарної ділянки та міометрію. При цьому має бути відповідною і якість материнської крові. Принципово важливим з точки зору ПН і є те, що потребам плода має бути адекватним і кровотік по судинах хоріальних ворсин і пуповини. Останній протягом вагітності забезпечується особливими процесами плацентарного ангіо- та васкулогенезу і регулюється різноманітними факторами. Взагалі кровотік для плаценти має більше значення ніж для багатьох "класичних" органів, адже в ній відсутня така

система транспорту рідин, речовин та клітин як лімфатичне русло. На ранніх етапах вагітності у хоріальних ворсинах присутні так звані стромальні канали, які не можна вважати аналогами лімфатичного русла ні за структурою, ні за функціями, хоч вони і приймають участь у транспортних процесах. Термін ПН, незважаючи на певну розмитість, у кожному конкретному випадку може бути наповнений цілком чітким змістом, в який буде включено поняття про термін гестації, диференційовану оцінку кількості й якості клітинної маси, забезпечення її функцій морфологічними особливостями материнського (включно стан інтервільозних просторів та матково-плацентарної ділянки) і плодового кровообігу (включно стан фетальних судин ворсин, хоріальної оболонки та пупочного канатика), а також міжклітинного матриксу, поняття про дифузійну характеристику плаценти з оцінкою стану плацентарного бар'єру. Знайдені патоморфологічні зміни необхідно оцінити з їх загальнопатологічного значення, тобто віднести до альтерації, реакцій адаптації (напруження, атрофії), компенсації (включно морфологічні перебудови циркуляторного русла, клітинну проліферацію, гістохімічні ознаки метаболічної компенсації) [191,194].

Враховуючи можливість переважання недостатності конкретних структур, можна використати сучасну класифікацію хронічної ПН, згідно якої розрізняють плацентарну, ізольовану плацентарну, матково-плацентарну форми[1].

При термінових пологах та ЗВУР морфологічні зміни в плаценті, які можуть бути розцінені як прояви ПН, залежать як від ступеня тяжкості анемії, так і від її тривалості. При ЗВУР II-III ст. у плаценті відмічаються дисциркуляторні, альтеративні та компенсаторні реакції. Типовим є надлишкові скупчення материнських еритроцитів у міжворсинчастих просторах, крововиливи або білі інфаркти. У багатьох термінальних ворсинах спостерігаються дистрофія та десквамація синцитіального покриву, склероз строми. Склероз також відмічено в стромі стовбурових ворсин. У плаценті знаходять значну кількість незрілих ворсин з двошаровою будовою епітелію,

центральним розташуванням капілярів. Часто відмічають збільшення об'єму міжворсинкового фібриноїду. Компенсаторні реакції проявляються головним чином ангіоматозом незрілих ворсин, збільшенням числа термінальних ворсин з синцитіокапілярними мембранами, наявністю синцитіальних бруньок. Разом з тим, з наростанням тяжкості анемії площа синцитіального покриву зменшується. При тривалому перебігу збільшується число петрифікатів, які розміщуються центрально або парацентрально. Локалізуються вони у синцитіотрофобласті і в структурі хоріальних ворсин. За сучасними уявленнями, однією з основних причин невиношування вагітності є збої в процесі трофобластної інвазії, порушення перебудови судинного русла, неповноцінний притік материнської крові до плацентарної ділянки, що призводить до розвитку гіпоксії. Гіпоксичні розлади в свою чергу призводять до неадекватного енергозабезпечення, посилення процесів перекисного окиснення з утворенням високої концентрації вільних радикалів кисню і NO [218,219,240].

Дефіцит енергії окрім погіршення пластичних процесів спричиняє мітохондріальну дисфункцію, що веде до енергетичного дефіциту і може спричинити атрофію, посилення процесів апоптозу і як наслідок загибель клітин. Вагітність сама по собі супроводжується посиленням окисних процесів, однак цей стан при нормальному перебігу вагітності повністю компенсується. А на фоні гіпоксії ці процеси значно посилюються, що веде до значного підвищення кількості вільних радикалів в крові матері, яке спричиняє пошкодження трофобласту і структурні зміни в хоріальних ворсинках.

Враховуючи низьку дифузійну здатність кисневих вільних радикалів, важко уявити можливість прямої участі вільних радикалів материнської крові у внутрішньоклітинних процесах у плаценті. Але при гіпоксії можлива і внутрішньоклітинна (в клітинах плаценти) активація вільнорадикальних процесів [240,241].

Гіпоксія може викликати гіперпродукцію NO, яка може чинити різні наслідки залежно від тривалості дії та рівня NO. Хоч NO може утворюватися в клітинах з нітритів (під час нітритредуктазних реакцій або неферментативного хімічного перетворення), все ж основним джерелом NO є L-аргінін. З нього NO синтезується NO-синтазами. У плаценті є індукцибельна NO-синтаза (в клітинах Гофбауера) та ендотеліальна NO-синтаза. Цікаво, що при гострій гіпоксії перша активується, а друга пригнічується, наслідком чого є локальна вазоконстрикція. Стосовно плаценти ця вазоконстрикція може стосуватися тільки судин хоріальних ворсин. Міжворсинчасті простори та спіральні судини матково-плацентарної ділянки згідно морфологічних властивостей не змінюються при коливаннях рівня NO.

Гостра гіпоксія залежно від рівня NO може викликати або онкоз, або апоптоз клітин, механізми чого обговорюється. Механізм дії NO насправді зумовлений переважно утворенням пероксинітритів, які мають багато мішеней, ще і володіють вираженими дифундуючими властивостями (здатність самотійно долати ліпідний бішар мембран), завдяки яким можуть надходити не тільки в органели, але і в ядро. Пероксинітрити інгібують білки мітохондріального дихального ланцюга і тим самим посилюють енергодефіцит та порушують гомеостаз Ca^{2+} , пригнічують протіоксидантні ферменти чим посилюють утворення супероксидного аніона, безпосередньо розривають ланцюги ДНК та інгібують ДНК-лігазу, що збільшує пошкодження ДНК, активують такі фактори транскрипції як p53, AP-1, NFkB, CREB. Діагностику впливу NO на клітинному рівні найкраще проводити по визначенню рівня маркера цього процесу – внутрішньоклітинного нітрозо тирозину[240,257].

В останні роки велику увагу приділяють дослідженням окиснювальної модифікації білків, яка відбувається не тільки під впливом вільних радикалів кисню, але під дією пероксинітритів[286]. Результатом такої модифікації є підвищення кількості карбонільних груп у білках. Дуже важливо враховувати, що окиснено модифіковані білки значно легше піддаються

протеолізу. Це може мати критичне значення і при каспазному протеолізі у ході апоптотичних процесів, і при лізосомальному розладі білкових компонентів мембран. Вважається, що підвищення сумарного рівня активних форм кисню у 2-5 разів запускає процеси апоптозу, а в 10-100 разів - некрозу. При хронічній гіпоксії відбуваються процеси адаптації до недостатку кисню, в яких, як це не парадоксально, одну із важливих ролей відіграє NO, причому окрім того, що відбувається посилення синтезу (транскрипції) самих NO-синтаз, створюється депонування NO в клітинах судинної стінки. Особливий інтерес на сучасному етапі розвитку науки набуває активація фрагментації хроматину і ядерної ДНК, що має як наслідок посилення процесів апоптозу або некрозу[29].

Найбільш сучасними аспектами вивчення апоптозу є встановлення конкретних для певної патології механізмів регуляції – активації або гальмування апоптозу клітин різних типів. Зокрема, перспективним саме для плаценти є вивчення ситуації навколо онкопротеїну Bcl-2 як антагоніста апоптозу та Вах як активатора апоптотичного процесу. Принципово важливо процеси регуляції апоптозу зіставляти з проліферативними процесами. Для цього підходящими є визначення рівня експресії таких генів як Ki-67 та особливо PCNA[287].

При аналізі патогенезу порушення дозрівання плаценти досить ефективним є дослідження процесів кальцифікації та склерозування, що виникають в плацентарній тканині. Вищевказані явища, які є свідченням передчасного старіння плаценти, значно зменшують масу функціональної тканини, що в свою чергу призводить до формування плацентарної дисфункції і може спричинити передчасне завершення гестаційного процесу (самовільні викидні, передчасні пологи), переношені вагітності, а також часто провокує затримку внутрішньоутробного розвитку плода і в подальшому появу порушень адаптації новонародженого [297].

Найкраще процес невідповідного дозрівання плаценти пояснює класифікацію А. П. Мілованова [28]. Основана вона на порівнянні будови

плаценти з різними стадіями формування ворсин при нормальній вагітності. Згідно даної класифікації виділяють 5 варіантів ворсин. Мезенхімальні ворсини – найбільш ранній патологічний варіант. Розвивається внаслідок ураження плаценти на стадії вторинних ворсинок (12-20 доба вагітності). Найчастіше виявляється при викиднях в малому терміні. Ембріональні ворсинки – варіант, що спостерігається при ураженні в проміжку від 21-го доби по 8-й тиждень вагітності. Гістологічно виявляють великі багатодолькові ворсини, в яких є виражений судинний компонент та канали з клітинами Гофбауера. Проміжні незрілі ворсини – варіант, що розвивається при ураженні на 9-му - 20-му тижні вагітності. Гістологічно проявляється у вигляді наявності овальних ворсинок середнього розміру, в стромальних каналах яких присутні клітини Гофбауера. Виявляється найчастіше у плацентах від жінок з передчасними пологамі в терміні 30-37 тижні вагітності. Проміжні диференційовані ворсини характерні для ураження в терміні 21-25 тижнів. Гістологічно виявляють округлі ворсини великого діаметру (80-100 мкм) з щільною строю та 4-5 капілярами, що проходять через них. Стромальні канали та клітини Гофбауера відсутні. Хаотичні склерозовані ворсини можуть спостерігатись при ураженні в різні терміни гестації. Характерною є наявність хаотичного галуження ворсин, які утворюють неправильні структури зі значним переплетенням ворсин та деформацією їх кінцевих гілок. Для цього варіанту характерна наявність щільної строми з великою кількістю клітин та практично відсутньою судинною сіткою, що є показником переважання склеротичних процесів і відкладання фібрину.

Імуноморфологічне дослідження таких ворсин підтвердило надлишкове утворення колагенів типів I та III в їх стромі. Приблизний час антенатального пошкодження відповідає 25-27 тижням гестації. Цей варіант віддалено нагадує гіперзрілість плацент і найчастіше трапляється при антенатальній загибелі плода, тяжкій прееклампсії. Варіант передчасного дозрівання ворсин зустрічається при недоношуваності вагітності при пологах

у 29-32 тижні вагітності (47,3% всіх випадків), у 33-36 тижнів (36,8%) і не спостерігається на 38-40 тижнях.

Серед варіантів відносної незрілості плаценти виділяють наступні. Варіант дисоційованого розвитку, коли відмічається нерівномірність дозрівання окремих котиледонів за умов хорошої васкуляризації більшості ворсин та присутності повністю зрілих котиледонів. Варіант недостатньої кількості термінальних спеціалізованих ворсин з нормальним співвідношенням опірних, проміжних диференційованих та термінальних гілок, але за відсутності функціональної спеціалізації термінальних ворсин. Для пояснення різних механізмів розвитку порушень дозрівання плаценти дуже вигідним може бути імуногістохімічне визначення в трофобласті плацентарного лактогену, вміст якого, як відомо, прогресивно збільшується з терміном вагітності і відображає таким чином ступінь зрілості трофобласту.

Використання в практичній діяльності нових діагностичних методик сприятиме діагностиці порушень в системі мати-плацента-плід уже на ранніх термінах, до появи незворотніх структурних змін, щодасть змогу помітно знизити показники неонатальної захворюваності і перинатальної смертності у жінок з невиношуванням.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження.

Клінічні спостереження проводилися на базі клінічного пологового будинку №1 м.Чернівці. Для виконання поставлених завдань було проведено обстеження 100 вагітних, які були розподілені на 2 групи:

- Основна група (50 жінок) - вагітні, які мали невиношування вагітності в анамнезі.
- Контрольна група (50 жінок) - здорові вагітні з необтяженим анамнезом, без проявів невиношування і дисфункції плаценти під час перебігу вагітності, клініко-параклінічні показники яких слугували контролем для порівняння даних обстеження вагітних основної групи спостереження.

Аналіз місць проживання вагітних груп дослідження показав, що в основній групі 76,0% є мешканцями міста, а 24,0% жительки сільської місцевості.

В контрольній групі 80,0% вагітних проживали в місті та 20,0% проживали в сільській місцевості. Відзначено більш як втричі вищий відсоток жінок з невиношуванням серед жителів міста, що імовірно пов'язано з більш вираженим впливом негативних факторів оточуючого середовища на дану групу вагітних. Середній вік вагітних основної групи дослідження склав 26,2 роки, порівняно з контрольною групою 22,6 років, Дані про віковий склад вагітних подані в табл.2.1.

З отриманих даних видно, що за віковим складом вагітні основної і контрольної груп не відрізнялися. Слід звернути увагу, що в основній групі вік жінок понад 30 років має місце в 24,0% випадків, порівняно з 12,0% у здорових вагітних, що узгоджується з даними, які відзначають вищу ймовірність розвитку невиношування у старших за віком вагітних[45,47,200].

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених вагітних за віком, n(%)

Вік вагітних, роки	Група обстежених	
	Основна	Контрольна
До 18 років	-	-
19-25 років	28(56%)	22(44%)
26-30 років	10(20%)	16 (32%)
31-40 років	12(24%)	6 (12%)
41 і більше років	-	-

Примітка: достовірність різниці показників відносно групи контролю $p < 0,05$

Крім того, у старших за віком вагітних вищим є ризик розвитку порушень функціонування фетоплацентарного комплексу, що також може бути провокуючим чинником різних проявів невиношування.

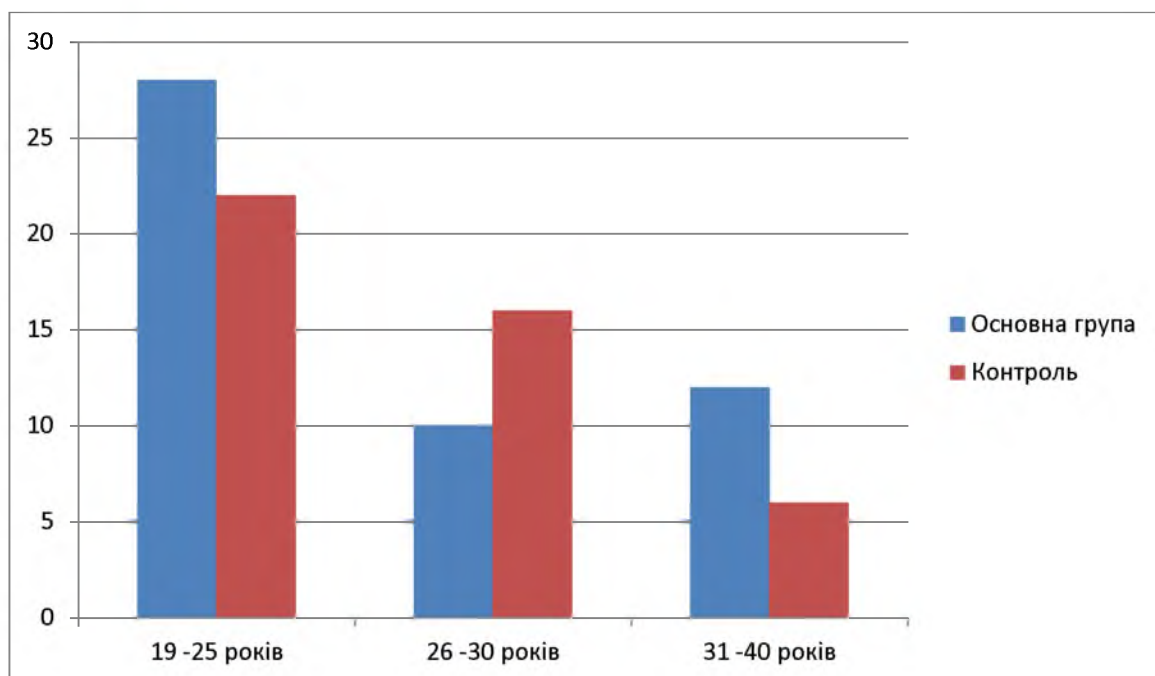


Рис. 2.1. Віковий склад вагітних.

Нами також була проведена оцінка впливу несприятливих факторів у вагітних обох груп, зокрема соціально-гігієнічних, медико-демографічних

і соціально-психологічних. Результати представлені у таб 2.2. Вплив соціальних чинників на розвиток невиношування вагітності підтверджується в інших дослідженнях [164,271,280].

Таблиця 2.2

Характеристика несприятливих факторів у обстежених жінок

Фактори ризику	Групи обстежених	
	Основна	Контрольна
Соціально-гігієнічні (погані матеріально-побутові умови : мати або обоє батьків-учні; праця батьків, особливо матері, пов'язана із профшкідливостями ; низький рівень загальної і санітарної культури сім'ї)	9(18%)	8(16%)
Медико-демографічні (неповні сім'ї; вік матері не перевищує 18 або понад 40 років; багатодітні сім'ї; сім'ї де є дитина з вродженими захворюваннями, дефектами розвитку; сім'ї в яких є випадок смерті дитини раннього віку або мертвонародження)	15(30%)	6(12%)
Соціально-психологічні (зловживання алкоголем, наркотиками, паління; сім'ї, у яких дитина небажана; несприятливий психологічний клімат; сім'ї, у яких є тяжкохворі)	10(20%)	5(10%)

Примітка: достовірність різниці показників відносно групи контролю $p < 0,05$

При порівнянні отриманих даних від основної та контрольної груп, виявлено значно сильніший вплив факторів в групі жінок з невиношуванням. Це підтверджує важливу роль цих факторів у формуванні даного порушення гестаційного процесу. Характерно і те, що більш прогностично несприятливими факторами були медико-демографічні і соціально-психологічні (показники в основній групі в 2,5 і 2 рази вищі відповідно).

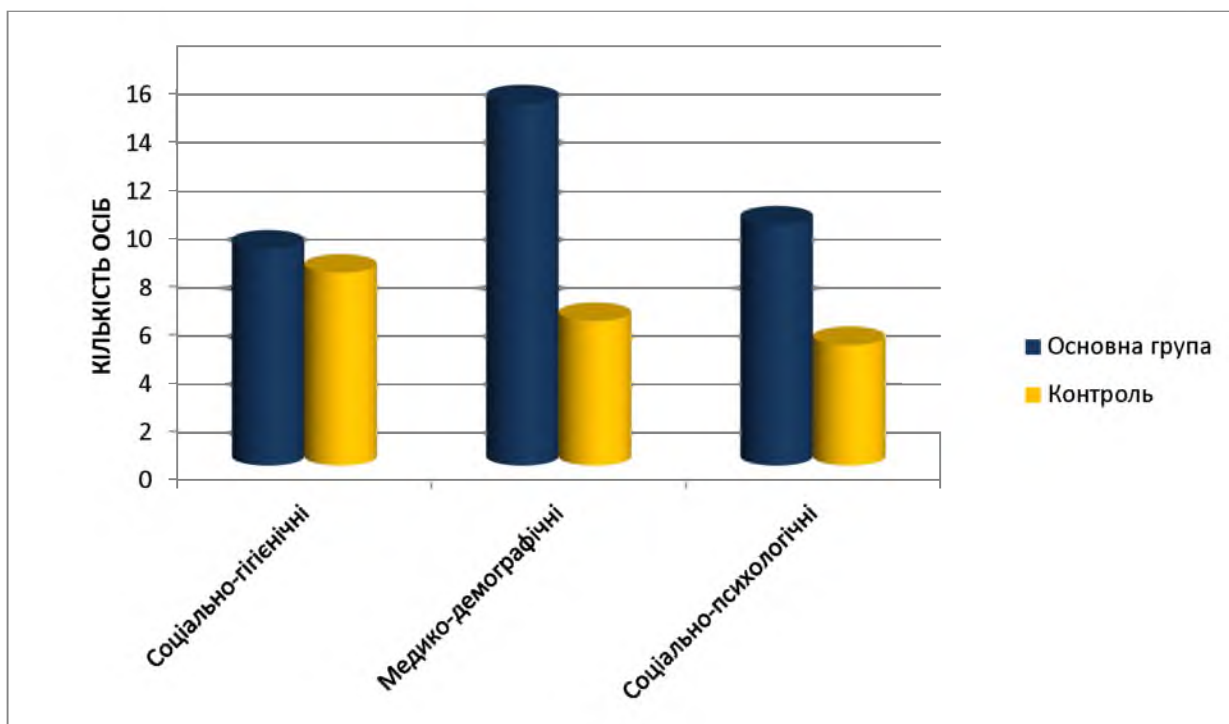


Рис. 2.2. Неприятливі фактори у жінок дослідних груп.

Також було проведено аналіз загальноанамнестичних даних у вагітних обох груп. Результати аналізу представлені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Перенесені захворювання у обстежених вагітних

Захворювання	Група обстежених жінок	
	Основна	Контрольна
Гострі респіраторно-вірусні інфекції	12(24%)	10(20%)
Ангіна	8(16%)	4(8%)
Захворювання дихальних шляхів	5(10%)	3(6%)
Захворювання шлунково-кишкового тракту	9(18%)	8(16%)
Вітряна віспа	5(10%)	3(6%)
Кір	6(12%)	2(4%)

Примітка: достовірність різниці показників відносно групи контролю $p < 0,05$

Варто зазначити, що у вагітних з невиношуванням в анамнезі частіше вивлялись інфекційні захворювання, зокрема гостра респіраторна вірусна інфекція, пневмонії, бронхіти, а також захворювання шлунково-кишкового тракту. Останнє дозволяє припустити, що в генезі даного ускладнення вагітності значну роль відіграє наявність хронічної персистуючої інфекції в організмі жінки, а також інфікування[114,115,213].

Було проведено ретельне вивчення не лише загальносоматичного, а і спеціального анамнезу досліджуваних вагітних. Були виявлені характерні відмінності, представлені в таб. 2.4.

Таблиця 2.4

Гінекологічний анамнез вагітних досліджуваних груп

Показник	Група обстежених жінок	
	Основна	Контрольна
Нормальна менструальна функція	23(46%)	38(76%)
Гіперполіменорея	5(10%)	6(12%)
Гіперменструальний синдром	5 (10%)	3(6%)
Альгодисменорея	12 (24%)	2(4%)
Дисфункціональні маткові кровотечі	5 (10%)	1(2%)
Ерозія шийки матки	13 (26%)	8(16%)
Запальні захворювання геніталій	36(72%)	16(32%)
Пухлини яєчників	3(6%)	-
Безпліддя в анамнезі	6(12%)	4(8%)

Примітка: достовірність різниці показників відносно групи контролю $p < 0,05$

Розлади менструальної функції (здебільшого різного роду посилення крововиділення та кровотечі, що часто супроводжувались больовим

синдромом) у вагітних з невиношуванням зустрічались значно частіше, що може бути свідченням локальних мікроциркуляторних порушень у даної групи жінок. Нормальна менструальна функція у жінок групи контролю мала місце в 76,0% випадків, проти 46,0% у жінок основної групи спостереження. Запальні процеси статевих органів також відзначались частіше (відповідно 72,0% і 32,0%), як і ерозія шийки матки (26,0% і 16,0%) та безпліддя (12,0% і 8,0%). Отримані результати дані свідчать про досить виражену роль обтяженого гінекологічного анамнезу у розвитку невиношування вагітності. Наші дані підтверджуються дослідженнями інших науковців[49,116].

Аналіз показників дітородної функції у обстежених вагітних теж виявив ряд відмінностей, представлених в таб. 2.5

Таблиця 2.5

Показники дітородної функції обстежених вагітних

Показник	Група обстежених жінок	
	Основна	Контрольна
Першовагіті	-	16(32%)
Повторновагітні	50(100%)	34(68%)
Першородящі	38(76%)	27(54%)
Повторнородящі	12(24%)	23(46%)
Мертвонародження в анамнезі	3(6%)	-
Вроджені вади в анамнезі	2(4%)	-
Народження дітей малої ваги	4(8%)	1(2%)

Примітка: достовірність різниці показників відносно групи контролю $p < 0,05$

Отримані нами дані свідчать, що у жінок з невиношуванням вищим є відсоток первородящих (76,0% проти 54,0%), однак разом з тим відсутні першовагітні в зв'язку з численними перинатальними втратами в анамнезі у

даної групи жінок. Виявлена також достовірна різниця щодо частоти перших і повторних вагітностей у групах обстежених вагітних. Вищим у жінок з не виношуванням є і відсоток мертвонародження та народження дітей з вродженими вадами. Усе вище зазначене є підтвердженням значно обтяженого акушерського анамнезу у вагітних основної групи спостереження.

Був проведений також аналіз ускладнень попередніх вагітностей у жінок обох груп. Виялені показники основної групи значно перевищили показники групи контролю. Результати наведені в табл.2.6.

Таблиця 2.6

Частота ускладнень попередніх вагітностей у жінок дослідних груп

Ускладнення вагітності	Група обстежених жінок	
	Основна	Контрольна
Ранній гестоз	14(28%)	8(16%)
Пізній гестоз	10(20%)	4(8%)
Загроза переривання вагітності	36(72%)	10(20%)
Кровомазання викидень	6(12%)	2 (4%)
Анемія вагітних	24(48%)	10(20%)

Примітка: достовірність різниці показників відносно групи контролю $p < 0,05$

У вагітних з невиношуванням вищим був відсоток ранніх і пізніх гестозів (28,0 і 20,0%, проти 16,0 і 8,0 %). Практично у $\frac{3}{4}$ (72,0%) зафіксована загроза переривання вагітності та мали місце кровомазання, наслідком яких стала анемізація вагітних. З усього вказаного, можна зробити висновок, що у жінок з невиношуванням значно вища була кількість ускладнень попередніх вагітностей і більший відсоток перинатальних втрат.

Більша кількість ускладнень гестаційного процесу в свою чергу спричинила і вищий відсоток ускладнень в самому процесі пологів у жінок з невиношуванням, зокрема передчасне вилиття навколоплідних вод – 40,0%,

слабкість пологової діяльності – 24,0%, дистрес плода - 32,0%, кровотечі – 20,0%, стрімкі пологи – 16,0%.

Таблиця 2.7

Ускладнення попередніх пологів у вагітних дослідних груп

Ускладнення пологів	Група обстежених жінок	
	Основна	Контрольна
Передчасне вилиття навколоплідних вод	20(40%)	8(16%)
Слабкість пологової діяльності	12 (24%)	2(4%)
Стрімкі пологи	8 (16%)	4(8%)
Дистрес плода	16(32%)	8(16%)
Кровотечі	10(20%)	2(4%)
Інтранатальна загибель плода	2(4%)	-

Примітка: достовірність різниці показників відносно групи контролю $p < 0,05$

Ускладнення перебігу гестаційного процесу і різного роду патологічні стани, що спостерігались під час пологів призвели до збільшення частоти оперативних втручань у жінок з невиношуванням. У 32,0% (16 роділь) проводилось застосування вакуум – екстрактора та перінеотомії, що було спричинено дистресом плода наприкінці I та в II періоді пологів. Вищим був і відсоток кесарських розтинів (14,0% проти 3,0%).

В групі вагітних з невиношуванням значно частіше спостерігалися післяпологові ускладнення (28,0% проти 6,0% в контрольній групі, $p < 0,05$). З них з найбільшою частотою виявляли транзиторну гарячку та субінволюцію матки (12,0% в основній групі і 2,0% у контрольній групі та 10,0% проти 2,0% відповідно). Лохіометра спостерігалась у 6,0% жінок основної групи спостереження.

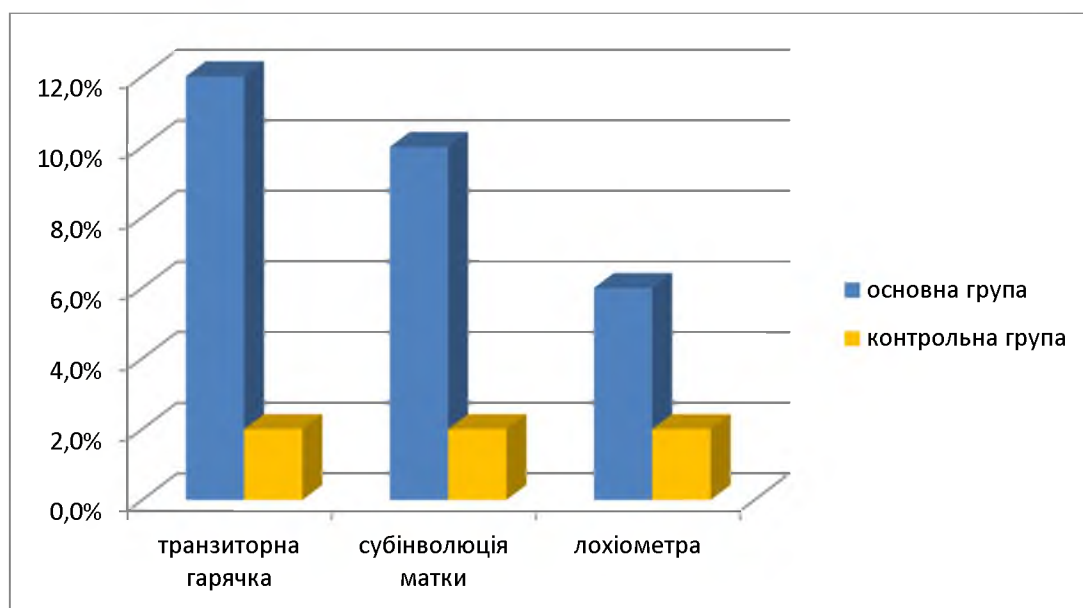


Рис. 2.3. Частота ускладнень післяпологового періоду у вагітних дослідних груп.

В ході аналізу 50 карт розвитку новонароджених від жінок з невиношуванням виявлено високий відсоток асфіксії при народженні різного ступеня важкості (у 50,0% немовлят). Підрахунок балів за шкалою Апгар на першій хвилині після народження дав наступні результати: легка асфіксія (7-5 балів) вивлена у 38,0% новонароджених (у дітей від жінок групи контролю цей показник склав 6,0%) тяжка асфіксія (менше 5 балів) у 12% (проти 4,0%).



Рис. 2.4. Стан новонароджених від жінок основної групи.

Дослідження даних щодо розвитку немовлят в перші дні після народження показав достовірні відмінності. У досить великого відсотка дітей, народжених від жінок з невиношуванням (47,0%), були виявлені ознаки функціональної незрілості, зокрема нестабільність терморегуляції, надмірне зригування, зниження тону м'язів та ослаблення рефлексів. Нормалізація стану у 44,0% новонароджених відбулась до 3 доби. У 56,0% вище вказані прояви спостерігались і надалі. Частота мертво народження склала 4,0% (2 новонароджених). Відповідно показник перинатальної смертності становив 40,0%.

Нами також було проведення дослідження маси тіла новонароджених і групування їх за даним показником. Результати наведені в таблиці 2.8.

Таблиця 2.8

Розподіл новонароджених від жінок обох груп за вагою

Група новонароджених	Маса тіла новонароджених, грам		
	1500-2499	2500-2999	3000 і більше
Новонароджені від матерів з невиношуванням	-	16(32%)	34(68%)
Новонароджені від матерів контрольної групи	-	2(4%)	48(96%)

Примітка: достовірність різниці показників відносно групи контролю $p < 0,05$

Як видно з таблиці, в 68 % народилися живі доношені діти масою від 3000 г. і більше, в 32% маса новонароджених склала від 2500 до 3000 г. Слід зазначити, що у жінок основної групи більшим був відсоток дітей з масою 2500-3000г.



Рис 2.5. Розподіл новонароджених від матерів основної групи за масою тіла.

2.2. Методи дослідження.

В ході даного дослідження були застосовані наступні методи: клінічні (опитування з визначенням скарг, збір загальносоматичного та спеціального акушерського та гінекологічного анамнезу, дослідження показників менструального циклу та дітородної функції, загально терапевтичний лікарський огляд, зовнішнє та внутрішнє акушерське обстеження), лабораторні (визначення рівнів гормонів фетоплацентарного комплексу, зокрема хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену, прогестерону, естрадіола), ультразвукові дослідження (оцінка показників формування ембріона і екстраембріональних структур, ультразвукова фето- і плацентометрія), макроскопічне, мікроскопічне та імуногістохімічне дослідження плаценти, генетичні дослідження, статистичні методи обробки результатів. Усі застосовані методи є неінвазивними, абсолютно нешкідливими та відповідають біоетичним принципам.

Визначення гормонів (прогестерону, естрадіолу, плацентарного лактогену, хоріонічного гонадотропіну) здійснювалося методом

твердофазного імуноферментного аналізу. Використовували наступні набори реактивів: „Стероїд ІФА- прогестерон-01”, „Плацентарний лактоген ІФА”, „Гонадотропін ІФА-ХГч-1”, „Естрадіол ІФА”. Дослідження виконували на імуноферментному аналізаторі згідно інструкцій до вказаних наборів реактивів. Принцип роботи наборів полягає у наступному. Для визначення рівня естрадіолу комірки мікропланшета, на поверхні яких адсорбовані специфічні анти-естрадіол-антитіла, вносять досліджуваний зразок і кон'югат естрадіол-пероксидази. Естрадіол із зразка конкурує з кон'югованим антигеном за зв'язування з антитілами на поверхні комірки. Після відмивання активність фермента, зв'язаного з поверхнею комірки мікропланшета, проявляється і вимірюється додаванням хромоген-субстратної суміші, стоп-розчину та фотометрією при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність кольорової реакції зворотно пропорційна кількості антигену у зразках. Реакція проводиться наступним чином. У комірки мікропланшета вносять по 25 мкл калібрувальної проби, контрольної сироватки або досліджуваного зразка. Потім додають по 200 мкл розчину кон'югату (для чого розводять кон'югат в 50 разів на буфері ST208). Інкують 120 хв при температурі 37°C. Після відмивання стрипів 5 разів відмивочним розчином, вносять у комірки 200 мкл розчину субстрату R051Z та інкують ще 15 хв при температурі 20-25°C. Додають у комірки 100 мкл стопреагенту (R050Z) та визначають оптичну щільність у комірках на фотометрі при довжині хвилі 450 нм.

Для визначення рівня хоріонічного гонадотропіну використовували "сендвіч" варіант твердофазного імуноферментного аналізу. Для реалізації цього варіанту використано два моноклональних антитіла з різною специфічністю до β -ХГ. Одне з них мобілізовано на твердій фазі (внутрішня поверхня комірок), друге-кон'юговане з пероксидазою хрому. У комірках при додаванні досліджуваного зразка і кон'югату анти-ХГ-пероксидази, під час інкубації одночасно відбувається іммобілізація ХГ, який є в дослідному зразку, та зв'язування з кон'югатом. При видаленні вмісту з комірок і

відмиванні відбувається видалення надлишку кон'югату анти-ХГ-пероксидази, який не зв'язався з іммобілізованим у ході інкубації хоріонічним гонадотропіном. Кількість зв'язаного кон'югату прямо пропорційна кількості ХГ у дослідному зразку. Під час інкубації відбувається забарвлення розчину в комірках. Ступінь забарвлення прямо пропорційна кількості зв'язаного антитілами кон'югату анти-ХГ-пероксидази. Після виміру оптичної густини розчину в комірках на основі колібрувальної кривої розраховують концентрацію ХГ у зразках.

Визачення плацентарного лактогену проводилося в сироватці крові вагітних (3-5мл) методом твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою стандартного набору реактивів.

Патоморфологічні дослідження плаценти були проведені у 25 жінок з невиношуванням і 25 здорових вагітних. Нами були використані наступні методи:

1. Органометричний - включає вимірювання маси плаценти її розмірів (максимальний та мінімальний діаметр, максимальну та мінімальну товщину, діаметр та товщину пупкового канатика, а також плацентарно-плодовий коефіцієнт (ППК).

2. Макроскопічний - визначалась цілісність тканин плаценти, їх загальний вигляд, наявність дефектів чи видимих змін. Вивчалися форма материнської, плодової поверхні, пупочний канатик. При огляді материнської поверхні визначали цілісність децидуальної тканини, форму, розміри плаценти, наявність допоміжних часточок, їх кількість та розміри, виразність та глибину борозн. Також відмічалась виразність та глибина зон з нетиповим забарвленням і щільністю та кількість свіжих та старих згортків крові. При огляді плодової поверхні плаценти звертали увагу на форму та контури, кількість основних судин хоріона, забарвлення амніона, місце прикріплення пуповини, ділянки пошкодження, відшарування, присутність ободка на плаценті. Відмічалась також наявність утворень, які деформують поверхню, а саме кіст та пухлин. Оцінювали стан плодових оболонок, відмічали їх

товщину, забарвлення, наявність включень (кров, меконій) та набряк. Проводилось дослідження пуповини, звертали увагу на зміни кольору поверхні, довжину і товщину. Визначали також набряк сполучної тканини, присутність справжніх та несправжніх вузлів, гематом, травматичних ушкоджень[348].

3. Загальногістологічний - проводили по стандартній схемі [336,337]. З фіксованої в нейтральному формаліні тканини плаценти через усю товщу вирізали 6 шматочків (2- з краю; 2- з парацентральної частини, 2- з центральної зони плаценти). Матеріал обробляли в парафіновій заливці, зрізи фарбували гематоксилін-еозином та пікрофуксином по ван-Гізон:

а) забарвлення гематоксилін-еозином - дана методика дає загальну уяву про структуру органу, добре виявляє усі клітинні елементи та деякі неклітинні структури. На предметне скло наливають відфільтрований розчин гематоксиліну Бомера, залишають на 5-10 хв. Зливають гематоксилін назад до колби, вміщують зрізи у воду на 1-10 хв. Просвітлюють 1% солянокислим спиртом і знов вміщують в чисту водопровідну воду до посиніння зрізів (30хв.). Забарвлюють 1% еозином 1-2 хв. і вміщують у воду, а потім в 70° і 96° спирти. Підсушують фільтрувальним папером та вміщують в ксилол до просвітлення зрізів, а потім заключають у бальзам. Препарат нормально пофарбований коли ядра мають червоно-фіолетове забарвлення з чітко виразним ядерцем та хроматином, а цитоплазма помірно рожево-жовтуватого кольору;

б) забарвлення пікрофуксином по ван-Гізон - дана методика дозволяє виявити сполучну тканину. На предметне скло наливають одну частину офіційного розчину заліза і 2 частини залізистого гематоксиліну – 5 хв. Зливають барвник, промивають водою і вміщують у воду. Просвітляють 1% солянокислим спиртом і вміщують у воду до посиніння зрізів – 15-30хв. Забарвлюють пікрофуксином – 3-5хв. Вміщують зрізи у воду на 1-10 хв. І просвітлюють 1% солянокислим спиртом і знов вміщують в чисту водопровідну воду до посиніння зрізів (30хв.), потім - в 70° і 96° спирти,

підсушують фільтрувальним папером і вміщують в ксилол до просвітлення зрізів. Заключають в бальзам. Колагенові волокна сполучної тканини при забарвленні пікрофуксином мають червоний колір, м'язові та еластичні, бурувато-жовтий чи жовто-зелений. Ядра забарвлені в темно-коричневий колір.

4. Імуногістохімічні методи:

1) непрямий стрептавідин - пероксидазний метод виявлення експресії гену, який кодує синтез протеїну bcl-2. Дана методика визначає ступінь експресії гену, який кодує синтез антиапоптотичного протеїну bcl-2.

Протокол забарвлення: депарафінізація шматочків тканини на скло, блокування ендогенної пероксидази 3% розчином пероксида водню, обробка предметного скла водою, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1% бичачого сировоткового антигену (BSA), промивання в фосфатному буфері (PBS) з pH 7,4, обробка зрізів в цитратному буфері pH 6,0 в мікрохвильовій печі, промивання в PBS-буфері, нанесення первинних антитіл до антигену bcl-2 (фірма DAKO, Данія) на одну годину. Потім промивають в PBS - буфері і наносять вторинні антитіла на 30 хв. Промивання в PBS – буфері, нанесення двох крапель комплексу стрептавідин-пероксидази та інкубація на протязі 30 хв, промивання і нанесення АЕС – хромоген - розчину – інкубація від 5 до 20 хв, до появи коричнево - червоного забарвлення з наступним дофарбовуванням гематоксиліном Майєра ;

2) непрямий стрептавідин – пероксидазний метод виявлення експресії антигену Вах. Принцип методу полягає у виявленні експресії антигену Вах за допомогою первинних і вторинних Kit моноклональних антитіл до антигену Вах.

Протокол забарвлення: депарафінізація шматочків тканини на скло, блокування ендогенної пероксидази 3 - процентим розчином пероксида водню, обробка предметного скла водою, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1 – процентному бичачому

сировотковому антигені (BSA), промивка в фосфатному буфері (PBS) pH 7,4, нанесення первинних антитіл до антигену рецепторів Fas(Apo-1/CD95) (фірма DAKO, Данія) на одну годину. Промивають в PBS – буфері і наносять вторинні антитіла на 30 хв. Промивання в PBS - буфері, нанесення двох крапель комплексу стрептавідин – пероксидази та інкубація на протязі 30 хв, промивання і нанесення АЕС – хромоген - розчину – інкубація від 5 до 20 хв, до появи червоно - коричневого забарвлення з наступним дофарбовуванням гематоксиліном Майора;

3) непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії ядерного антигену проліферативної активності клітин (PCNA). Принцип методу базується на виявленні експресії антигену проліферативної активності клітин за допомогою первинних і вторинних Kit моноклональних антитіл до антигену проліферативної активності клітин (PCNA).

Протокол забарвлення: депарафінізація шматочків тканини на скло, блокування ендогенної пероксидази 3% розчином пероксида водню, обробка предметного скла водою, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1% BSA, промивка в PBS-буфері, обробка зрізів в цитратному буфері РН -6,0 в мікрохвильовий печі промивка в PBS-буфері, нанесення первинних антитіл до антигену нанесення первинних антитіл до антигену проліферативної активності клітин (фірма DAKO, Данія) на одну годину. Промивання в PBS-буфері і наносять вторинні антитіла. Промивання в PBS-буфері, нанесення двох крапель комплексу стрептавідин-пероксидази та інкубація на протязі 30 хв., промивання і нанесення АЕС-хромоген-розчину - інкубація від 5 до 20 хвилин до появи забарвлення, яке потрібне.

Оцінка результатів: Оцінка результатів іміногістохімічної реакції здійснюється за допомогою методів, прийнятих в імуногістохімії [341,344], з визначенням ступеню експресії (в балах): 0 балів – немає видимого забарвлення; 1 бал – слабе забарвлення; 2 бали – помірне забарвлення; 3 бали – виразне забарвлення; 4 – бали – дуже виразне забарвлення.

Оцінка стану внутрішньоутробного ембріона/плода проводилася заданими ультразвуковою фето- і плацентометрією. Стан плода оцінювався як нормальний за умови, що показники його біофізичної активності, серцевої діяльності залишалися в межах норми [338,339]. Якщо результати дослідження одного або декількох методів не укладалися в границі гестаційної норми, стан плода вважали порушеним. Усім пацієнткам основної і контрольної груп проведене від двох до трьох ультразвукових досліджень в масштабі реального часу. Ультразвукове сканування виконували на апараті SONOACE 8800 "GAI MT" з використанням конвексного датчика потужністю від 3,5 до 7,5 МГц. Оцінка ультразвукових показників проводилася за стандартними критеріями [23,59,63]. Затримку росту плода діагностували у випадку відставання фетометричних показників на 2 тижні і більше у порівнянні з гестаційними нормами. При цьому оцінювалися основні фетометричні показники (біпаріетальний розмір голівки при реєстрації лінії М-ехо, довжину стегна по максимальному поздовжньому перетині, окружність грудей на рівні серцевих стульчастих клапанів, живота на рівні нирок або місця прикріплення пуповини), стан внутрішніх органів плода, товщина, локалізація і ступінь зрілості плаценти, обсяг навколоплідних вод.

Про ступінь зрілості плаценти судили відповідно до класифікації Р.А.Grannum, у якій виділяється її чотири ступені [28,345,346]. За норму приймали плаценту 0 ступінь - до 30 тижнів, I ступінь - 30-32 тижня, II - 34-36 тижнів, III - з 37-38 тижнів. Передчасну появу ознак зрілості плаценти розцінювали, як прискорене її дозрівання. Товщину плаценти оцінювали з урахуванням даних про середні ультразвукові показники в III триместрі, при цьому враховували площу плаценти. Низьким вважали розташування плаценти, коли її край був менше ніж на 5 см у другому триместрі і на 7 см у третьому триместрі від внутрішнього вічка шийки матки. Для оцінки обсягу навколоплідних вод застосовували 4-х квадрантну методику визначення індексу амніотичної рідини, що вважали "дуже низьким" при сумі 0 - 5,0 см;

"низьким" - при сумі 5,1 - 8,0 см; "нормальним" - при сумі 8,1 - 18,0 см; "високим" - при сумі більш 18,0 см.

До проведення **генетичного дослідження** було залучено 63 жінки різного віку ($28,32 \pm 0,64$), серед яких 31 жінка (основна група) із загрозливим викиднем та невиношуванням в анамнезі (8-9 тижнів гестації), та 32 жінки (контрольна група) з неускладненою вагітністю (8-9 тижнів гестації) під час обстеження.

Матеріалом для проведення молекулярно-генетичного дослідження слугувала периферійна кров, яку забирали у стерильних умовах в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвої сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти як антикоагулянта («Sarstedt», Німеччина). Геномну ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з лейкоцитів периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи “innuPREP Blood DNA Mini Kit ” (Analytik Jena, Німеччина) з використанням центрифужних фільтрів. У стерильну пробірку на 1,5 мкл додали 200 мкл цільної крові та доводили до загального об'єму 300 мкл деіонізованою водою. В приготований зразок додавали 300 мкл лізуючого буферу BLB та 20 мкл протеїнази К, що входять в набір, для здійснення селективного лізису еритроцитів, гранул ядер. Пробірки з досліджуваним матеріалом ретельно перемішали на вортексі та прогрівали 15 хв. при 70° С. В заготовлену пробірку з центрифужним фільтром вносили готову суміш. Додавали 200 мкл зв'язуючого буферу SBS та вортексували 5 сек. Після лізису клітин білки видаляли селективним осадженням при центрифугуванні 11 тис. об/хв. 2 хв (при цьому геномна ДНК зв'язувалася з поверхнею центрифужного фільтра).

На наступному етапі, додавали по 500 мкл розчину для відмивки AS, перемішували на вортексі 5 сек, центрифугували 1 хв. при 11 тис.об./хв. на мікроцентрифузі. Потім додавали 650 мкл розчину для відмивки MS в кожную пробірку та центрифугували при 11 тис.об./хв. протягом 1 хвилини. Після чого додавали по 200 мкл буферу для елюції в кожную пробірку та прогрівали в твердотільному термостаті 2 хв. при 70° С. Центрифугували на

максимальних обертах 13 тис об/хв 2 хв. Супернатант, що містив очищену ДНК використовували для постановки полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).

Для визначення поліморфних варіантів гена *AGTR1* використовуючи протокол з олігонуклєтидними праймерами з застосуванням методу ПЛР та наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ). Для цього ампліфікували специфічні ділянки гена за допомогою специфічних праймерів («Metabion», Німеччина) вказаних в табл.2.9. Для ампліфікації брали 3 мкл розчину ДНК та додавали до ампліфікаційної суміші, що містила 12,5 мкл Dream TaqGreen PCR робочого розчину, 20 pmol праймерів 1 та 2, а загальний об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою.

Таблиця 2.9

Олігонуклеотидні праймери

Ген (поліморфізм)	Послідовність праймерів (5' – 3')	Розмір амплікованої ділянки ДНК
<i>AT2R1</i> (A1166C)	CCTGCACCATGTTTTGAGGTTGAGTGA C AAAATAACAGGACAAAAGCAGGCTAG GGAG	352 п.н

Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю ставили в ампліфікатор «FlexCycler BU» (Analytik Jena, Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму полімеразної ланцюгової реакції (табл.2.10).

Продукти ампліфікації фрагментів ДНК гена *AGTR1* підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеази рестрикції *BstDeI*. Для проведення даного аналізу в кожну мікропробірку вносили по 7,5 мкл приготованої ПЛР-суміші та по 5 мкл ампліфікату. Рестрикцію проводили в

мікротермостаті при 37°C протягом 12 годин. Реакцію зупиняли підвищенням температури до 65°C впродовж 20 хвилин.

Таблиця 2.10

Режими ампліфікації фрагментів ДНК

Ген (поліморфізм)	Етап	Температура	Час	Кількість циклів
<i>AT2R1</i> (<i>A1166C</i>)	Передплавлення	94°C	3 хв.	X 35
	Плавлення	94°C	30 сек	
	Віджиг	65°C	30 сек	
	Синтез	72°C	30 сек	
	Пролонгація синтезу	72°C	2 хв.	

Стан ампліфікаційних та рестрикційних фрагментів аналізували в 2% агарозному гелі. Візуалізацію отриманих результатів проводили в транслюмінаторі. В залежності від наявності або відсутності відповідних сайтів рестрикції у ампліфікованій ділянці ДНК, продукти рестрикції мали різну молекулярну вагу. Фрагменти гідролітичного розщеплення з молекулярною вагою 352 п.н. вказували на наявність у жінки генотипу *AA*, з молекулярною вагою 352 п.н., 238 п.н. та 114 п.н. – генотипу *AC*, а наявність 238 п.н. та 114 п.н. – генотипу *CC*.

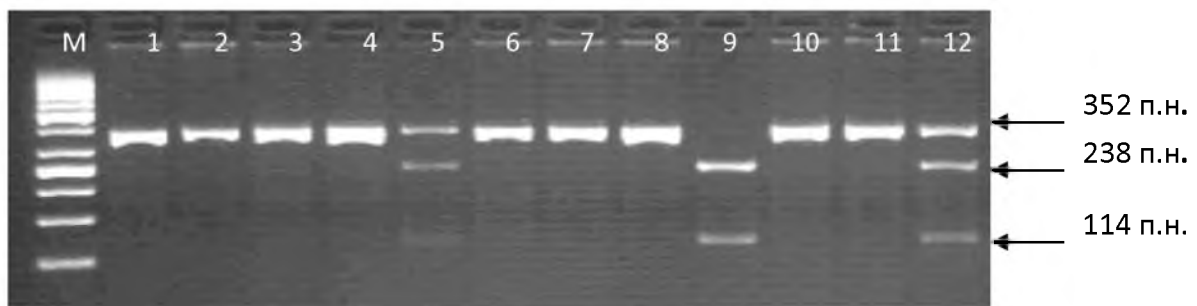


Рис. 2.6. Результати електрофоретичного розподілу ампліфікованих фрагментів гену *AT2R1*

Зразки 1- 4, 6-8, 10, 11 – генотип *AA* (*AGTR1*), зразки 5, 12 – генотип *AC* (*AGTR1*), зразок 9 – генотип *CC* (*AGTR1*), М – маркер молекулярної ваги.

Отримані результати частоти наявності поліморфних варіантів гена серцевого рецептору першого типу ангіотензину другого (*AGTR1*) в основній та контрольній групах з урахуванням клініко-лабораторних показників підлягали статистичному аналізу з використанням χ^2 критерію Пірсона (з поправкою Йетса на безперервність), співвідношення шансів (ВШ) при 95% довірчому інтервалі (ДІ), бінарної логістичної та лінійної регресії (програма SPSS 17.0). Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Статистичні методи обробки результатів

Для статистичної обробки отриманих даних використовували стандартні методи математичного аналізу з використанням критеріїв Ст'юдента, Фішера, стандартних і спеціалізованих комп'ютерних програм, зокрема Libre Office Calc 7.0, Open Office Calc 4.1, JASP 0.14, Statistical Lab 3.7. Для вивчення характеру й ступеня взаємозв'язку між різними параметрами використовувалися показники кореляційного аналізу.

РОЗДІЛ 3

ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ, ЧАСТОТА, ХАРАКТЕР ЗМІН В СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД, ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ (ДАНІ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ)

Перинатальна смертність та постгіпоксичні ураження новонароджених є важливими соціальними показниками, так як вони впливають на рівень загальної смертності населення країни та здоров'я майбутньої нації. Розвиток та частота клінічних проявів дисфункції плаценти в різні гестаційні терміни значно підвищився в порівнянні з минулими роками, а перинатальні втрати при невиношуванні вагітності залишаються високими [66,69]. Все це вказує на необхідність проведення подальшого аналізу даної проблеми з метою розробки заходів з антенатальної охорони плода у таких вагітних.

Було проведено ретроспективний аналіз 100 історій пологів жінок з невиношуванням в акушерському стаціонарі пологового будинку №1 м.Чернівці за 2018 рік. Прояви розладів функціонування фетоплацентарного комплексу, що клінічно проявлялось у вигляді плацентарної дисфункції, вивчалися в різні гестаційні періоди. Недостатність плаценти може проявитися у вигляді загрози переривання вагітності, самовільних викиднів, відмерлої вагітності, передчасних пологів, синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку, гіпоксії та дистресу плода.

Певну роль у розвитку плацентарної недостатності має вік обстежених жінок. Дані щодо вікового складу обстежених вагітних наведено в табл.3.1

Таблиця 3.1

Розподіл жінок з невиношуванням в анамнезі за віком

Вік вагітних	Загальна кількість вагітних	%
До 18 років	1	1%
19-25 років	29	29%
26-30 років	46	46%
31-35 років	21	21%
36 і старше	3	3%

Плацентарна дисфункція зустрічається в різні вікові періоди у жінок на тлі невиношування. Проте, у юних (до 18 років), зустрічається рідше порівняно з іншими віковими категоріями. Прояви плацентарної дисфункції у юних зустрічались всього у 1 % проти 46% у віці 26-30 років. Така тенденція зберігається протягом останніх років. Отже, можна констатувати, що це ускладнення вагітності значно частіше виникає у старших за віком вагітних, що підтверджується даними інших авторів [25,72,15].

Деякі дослідники [73,245] вказують на негативний вплив перенесених в дитинстві інфекційних захворювань на репродуктивну функцію жіночого організму. Ці положення підтверджуються також отриманими нами даними

Таблиця 3.2

Перенесені захворювання у вагітних з невиношуванням

Захворювання	Кількість вагітних
Кір	15 (15%)
Вітряна віспа	46 (46%)
Гострі респіраторно-вірусні інфекції	88 (88%)
Ангіна	37 (37%)
Пневмонія	28 (28%)

Значна кількість жінок з невиношуванням в дитинстві перенесли інфекційні захворювання (кір, вітрянка, гострі респіраторні та вірусні інфекції, ангіна, пневмонія). Це підтверджує вплив інфекційного чинника на подальше формування порушень функціонування фетоплацентарного комплексу[36].

Було проведено аналіз гінекологічного анамнезу обраної групи вагітних. Відомості про характер менструальної функції і гінекологічну патологію у вагітних з не виношуванням групи ретроспективного аналізу представлені на рисунку 3.1.

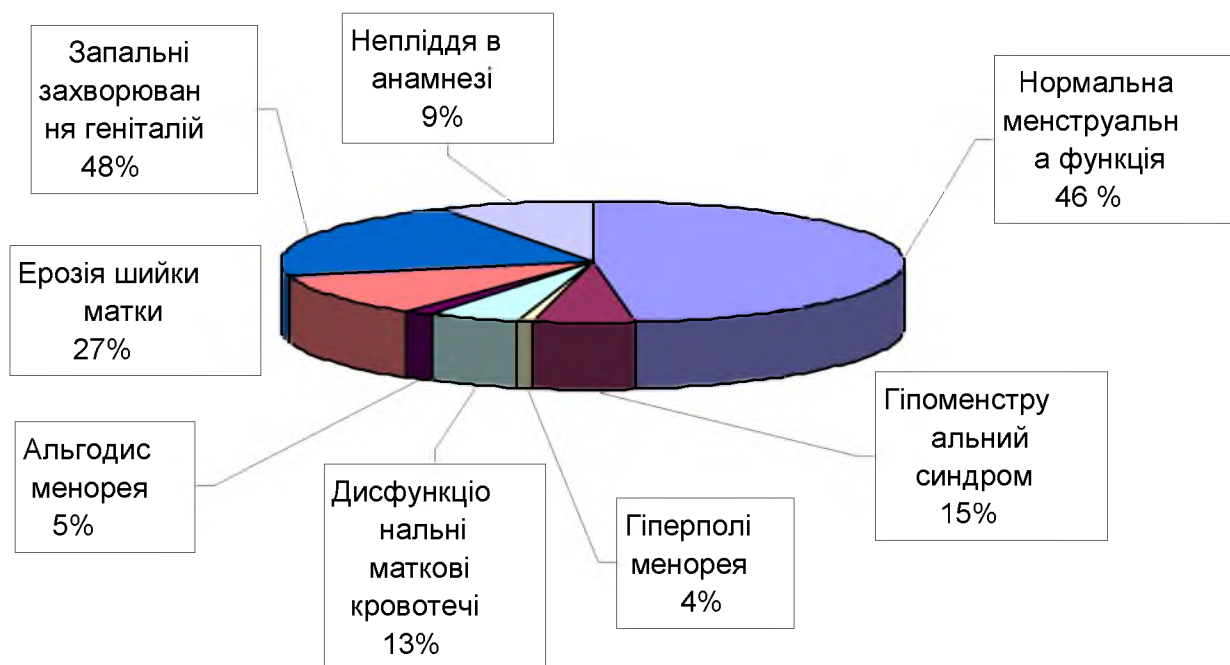


Рис. 3.1. Характер менструальної функції та гінекологічна патологія у вагітних з невиношуванням.

Відсутність патологічних змін менструальної функції була зареєстрована лише у 46,0% вагітних з невиношуванням. У решти 64,0% були виявлені порушення та різного роду гінекологічна патологія, з них запальні процеси статевих органів мали місце у 48,0% жінок, безпліддя зустрічалось в 9,0%, гіпоменструальний синдром в 15,0%, ерозія та ектропіон шийки матки в 27,0%. Таким чином, отримані результати свідчать

про певний вплив гінекологічних захворювань на формування невиношування вагітності та розвиток функціональних порушень в системі мати-плацента-плід.

Було проведено аналіз показників дитородної функції за даними історій пологів обраної групи жінок на рис 3.2.



Рис.3.2.Показники дитородної функції в анамнезі у жінок з невиношуванням.

Як бачимо, найбільш частими перинатальними втратами були самовільні викидні (71,0%) та відмерла вагітність (32,0%). Це є свідченням того, що жінки з не виношуванням в анамнезі потенційно є групою підвищеного ризику в наступних вагітностях[39].

Ряд авторів [34,38] вказує на те, що у вагітних з проявами дисфункції плаценти часто мають місце різноманітні ускладнення перебігу теперішньої вагітності. Отримані дані представлені на рисунку 3.3. В анамнезі у жінок з невиношуванням спостерігались ранні та пізні гестози, СЗРП, ФПН, загроза викидня, анемія, дистрес плода, передчасні пологи. Частота ранніх гестозів складала 8,0%, пізніх-13,0%. За даними літератури [1,29] форми пізнього гестозу є обтяжуючим фактором в розвитку дисфункції плаценти під час

вагітності. Ознаки загрози переривання вагітності спостерігалася в 41,0%, самовільні викидні в анамнезі 71,0%, передчасні пологи в 10,0%.

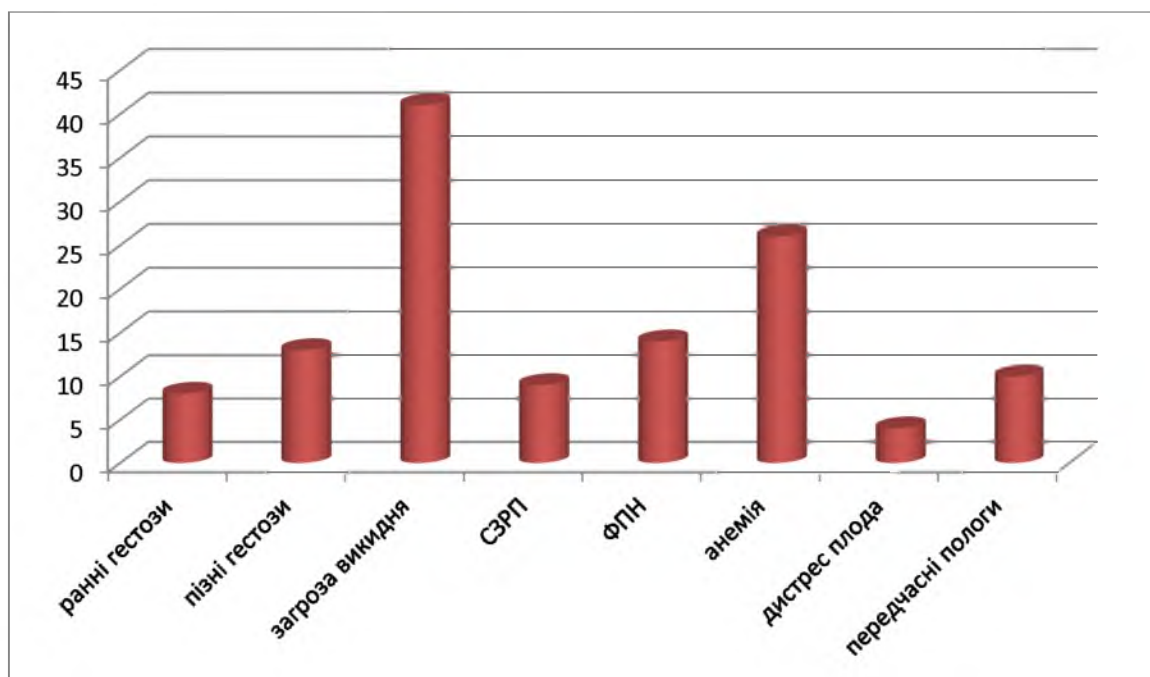


Рис.3.3. Ускладнення вагітності у жінок групи ретроспективного аналізу.

Результати багатьох досліджень вказують на значення [25,227] загрози переривання вагітності та передчасних пологів як етіологічного чинника і водночас як результату ФПН. Виражені імунологічні, ендокринні та мікроциркуляторні порушення у жінок з невиношуванням, що викликають неповноцінне формування фетоплацентарного комплексу та зрив компенсаторних механізмів, що досить часто завершується передчасне переривання вагітності [8,9,12,48].

У вагітних дослідженої групи досить часто спостерігались ускладнення не лише в перебігу вагітності, а і в пологах. Результати представлені на рис 3.4.

З-поміж усіх ускладнень, найбільшою була частота передчасного розриву плідних оболонок (ПРПО), який спостерігався у 18 (18,0%) жінок, а також первинна і вторинна слабкість пологової діяльності – у 14 (14,0%) роділь.

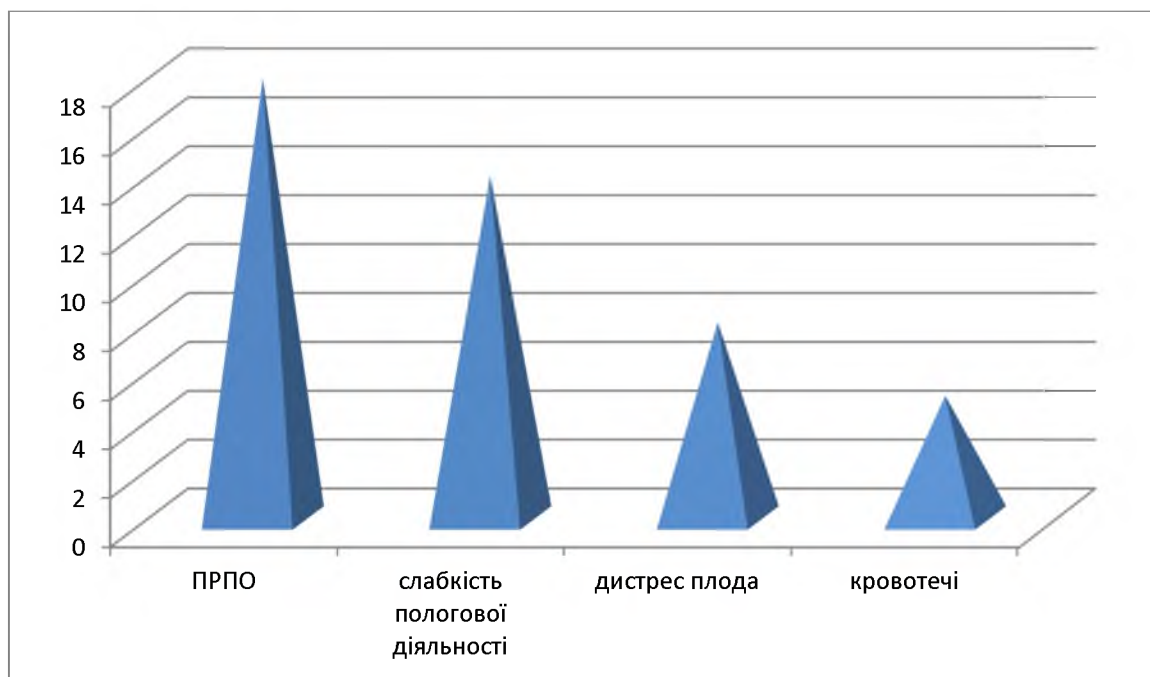


Рис.3.4. Ускладнень пологів у жінок групи ретроспективного аналізу.

У 8 (8,0%) вагітних спостерігався дистрес плода в пологах, який є проявом дисфункції плаценти. У 14 (14,0%) роділь застосовувалась медикаментозна стимуляція пологової діяльності.

Досить високими у жінок групи ретроспективного аналізу були показники різного роду оперативних втручань в пологах (табл.3.3).

Таблиця 3.3

Оперативні втручання в пологах у жінок групи ретроспективного аналізу

Група вагітних	Вакуум-екстракція плода	Епізіотомія	Кесарський розтин	Ручне обстеження або інструментальне вишкрібання порожнини матки
Вагітні з невиношуванням	8	10	16	6

У зв'язку з дистресом плода в пологах досить часто проводилась епізіотомія та вакуум-екстракція плода з метою якнайшвидшого його

вилучення. Досить високий відсоток ПРПО (18,0%) та слабкості пологової діяльності (14,0%), яка часто не піддавалась медикаментозній корекції, призвів до досить великого (16,0%) відсотка кесарських розтинів.

У обстеженої групи вагітних досить часто спостерігались ускладнення і в післяпологовому періоді.

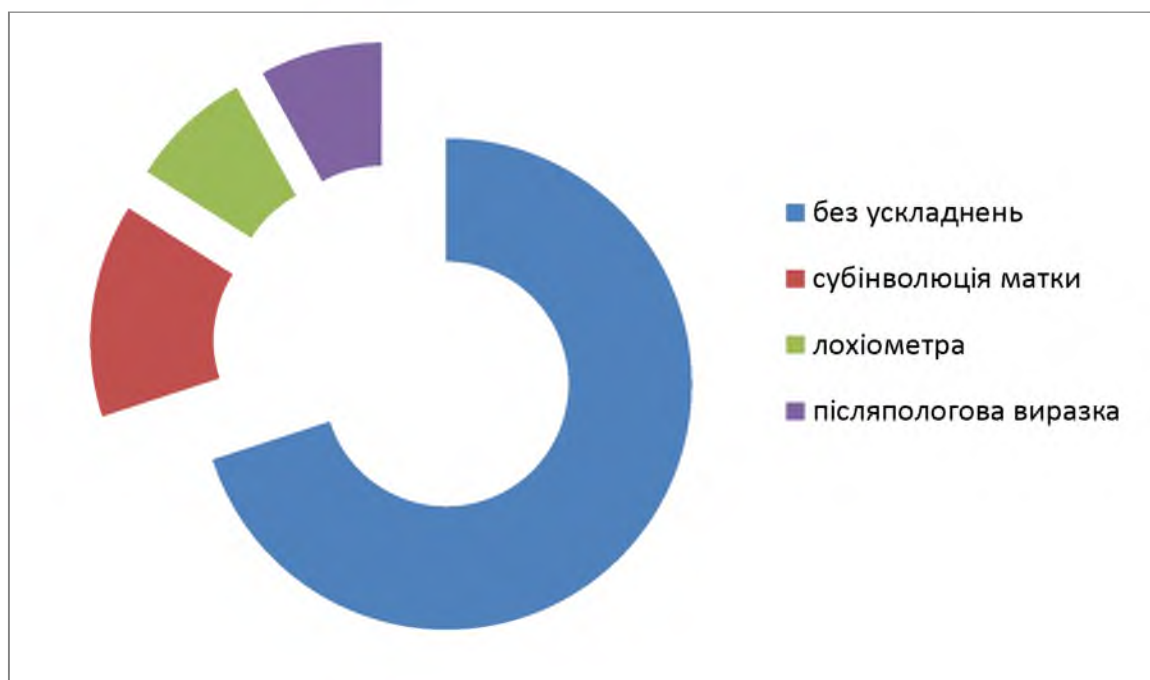


Рис.3.5. Патологія післяпологового періоду у жінок групи ретроспективного аналізу.

Без ускладнень післяпологовий період протікав у 70% жінок. У решти 30% породіль спостерігались лохіометра (8%), субінволюція матки (14%), післяпологова виразка (8%).

Було проведено ретроспективний аналіз 100 карт новонароджених від жінок з невиношуванням. Великий відсоток ускладнень перебігу вагітності і пологів у жінок з невиношуванням призвів також до порушення стану новонароджених. Отримані дані підтверджуються даними літератури. Багато науковців схиляються до думки, що внутрішньоутробна гіпоксія плода є провідним патологічним синдромом, що досить часто є причиною

перинатальних уражень плода [53,62,64,90]. Результати представлені на рис 3.5.

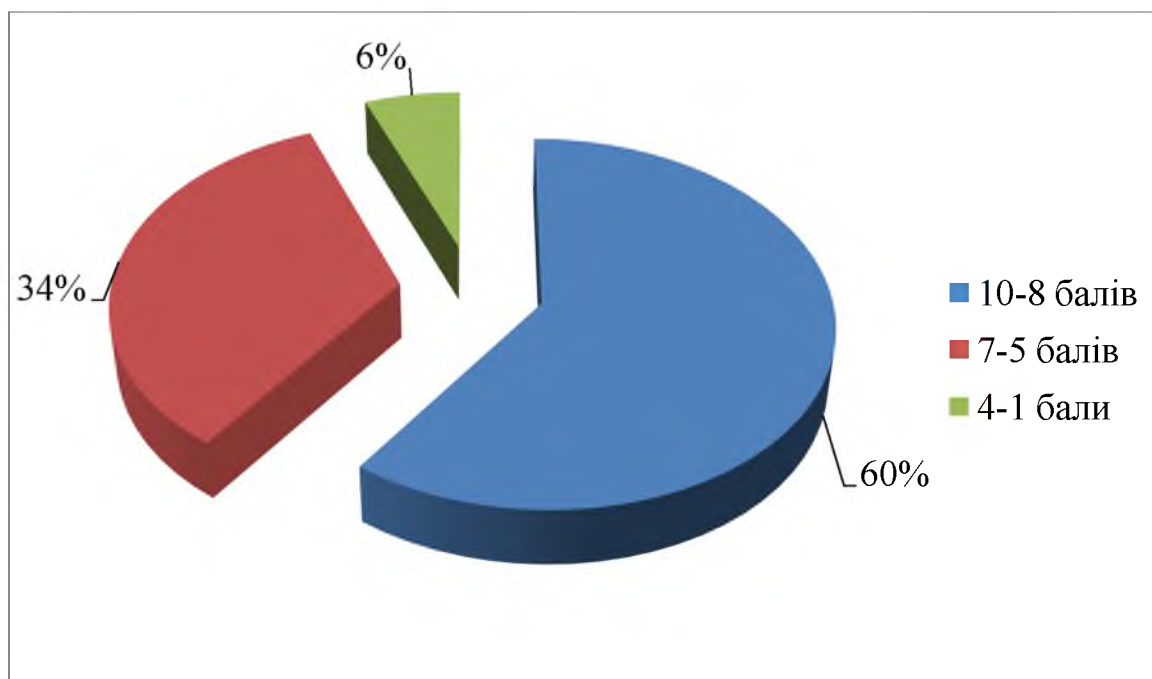


Рис.3.6. Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар від жінок групи ретроспективного аналізу.

Як бачимо, що в задовільному стані народилося 60 (60,0%) немовлят. У 34 (34,0%) новонароджених була асфіксія легкого ступеню і у 6 (6,0%) була гіпоксія важкого ступеню. Отже, відсоток гіпоксії новонароджених від жінок з не виношуванням є досить високим і становить загалом 40%.

Аналіз маси новонароджених від жінок з невиношуванням дав наступні результати: 82 (82,0%) дітей народилися з масою тіла від 3000г і більше, 14 (14,0%) - з масою тіла 2500 – 3000г. У 4 (4,0%) новонароджених маса тіла була від 1500г до 2499г. Серед 100 новонароджених від вагітних з не виношуванням 10 (10,0%) народились недоношеними. З-поміж 90,0% доношених новонароджених 12 дітей (12,0%) народилося з ознаками гіпотрофії I ступеня. У 5 (5,0%) новонароджених виявлено гіпотрофію II ступеня. Також були виявлені численні порушення стану немовлят в ранньому неонатальному періоді.

Таблиця 3.4

Ускладнення раннього неонатального періоду у новонароджених від жінок групи ретроспективного аналізу

Група	Втрата маси тіла більше 10 %	Наявність кон'югаційної жовтяниці	Відпадання пуповинного канатика пізніше 5 доби	Втрата маси тіла до виписки
Новонароджені від жінок з невиношуванням	18	16	28	42

У 18 (18,0%) новонароджених мала місце втрата початкової маси тіла більше 10%. До виписки лише 58 (58,0%) дітей відновлювали масу тіла. У решти 42 (42%) маса тіла до виписки була знижена. У 16(16,0%) новонароджених спостерігалась кон'югаційна жовтяниця. У 28 (28,0%) новонароджених пуповинний канатик відпадав пізніше 5 доби. Одержані дані є свідченням порушення адаптаційних можливостей новонароджених від жінок з не виношуванням в ранньому неонатальному періоді. Розвиток дезадаптаційного синдрому та явищ гіпоксії у новонароджених від матерів з не виношуванням показаний також в даних зарубіжних авторів [101,102,117,119].

Досить високим був показник перинатальної смертності у вагітних з невиношуванням і склав 6 випадків (6,0%), з них 2% - антенатальна смертність, 4,0% - інтранатальна смертність. Збільшення відсотка перинатальних втрат у вагітних з невиношуванням відбувається за рахунок наявного обтяженого акушерського анамнезу, екстрагенітальної патології, порушення адекватного функціонування фетоплацентарного комплексу.

Проведений ретроспективний аналіз продемонстрував виражений негативний вплив невиношування на перебіг вагітності, стан фетоплацентарного комплексу, внутрішньоутробного плода та

новонародженого. Наведені вище дані підтверджують доцільність ранньої діагностики порушень функціонального стану ФПК у жінок з невиношуванням та вдосконалення лікувальних заходів задля профілактики формування незворотних станів і в подальшому перинатальних втрат.

РОЗДІЛ 4

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ У ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ

4.1. Ультразвукова характеристика розвитку ембріона та плода у вагітних з невиношуванням

З метою розробки нормативних показників розвитку ембріона та позаембріональних структур, оцінки особливостей розвитку фетоплацентарного комплексу, визначення показників плодової гемодинаміки та мікроциркуляції при нормальній вагітності нами було проведено комплексне УЗД 50 жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Для визначення відхилень від норми та характерних змін, а також виділення ключових ультразвукових маркерів невиношування вагітності, проведено обстеження 50 жінок з невиношуванням в анамнезі. Ультразвукове дослідження проводилось в динаміці в різні гестаційні терміни (5 - 40 тижнів).

Показники біометрії ембріона вагітних групи контролю. При трансвагінальному УЗД ембріон візуалізували у 38 (76,0%) вагітних в терміні 5-му тижнів 1-го день. За умов середнього внутрішнього діаметра плідного яйця ≥ 14 мм в терміні після 6 тижнів гестації візуалізація ембріона була 100,0%. Отже, трансвагінальне дослідження при фізіологічному перебігу вагітності характеризується візуалізацією ембріона в порожнині плідного яйця діаметром ≥ 14 мм, що відповідає 6-тижневій вагітності.

З моменту ідентифікації ембріона почали вводити вимірювання куприко-тім'яного розміру (КТР) і порівняння його показників з гестаційним віком. Встановлено, що у 44 (88,0%) випадках розміри ембріона відповідали вирахованому терміну вагітності та середньому внутрішньому діаметру плідного яйця. У 6 (12,0%) жінок КТР по відношенню до діаметра плідного яйця був не більш ніж на 6 днів нижче очікуваного значення. Згодом при УЗД в динаміці у даних 6 жінок відбулась нормалізація показників.

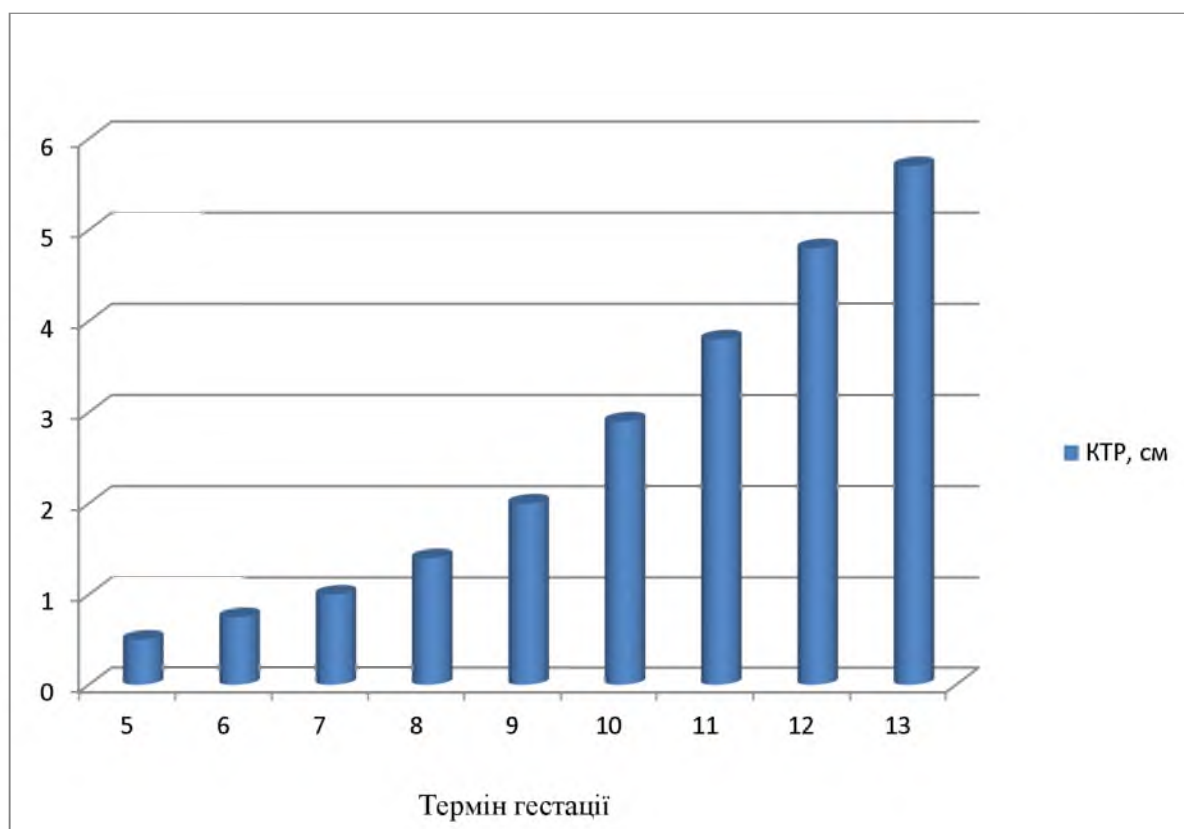


Рис.4.1 Показники КТР ембріона у жінок групи контролю.

При фізіологічному перебігу вагітності КТР ембріона здебільшого відповідає терміну вагітності. Можливе також незначне відставання (не більше як на 6 днів), яке згодом нормалізується.

Ультразвукова характеристика хоріона, плаценти та навколоплідних вод вагітних групи контролю. Ультразвукове дослідження цієї позаембріональної структури проводили з 7-го тижня гестації, від початку його візуалізації. В I триместрі для хоріона була характерна гомогенна дрібнозерниста структура середньої ехогенності з чітким внутрішнім контуром з плодової сторони та нечітким з боку матері. При аналізі в динаміці спостерігалось постійне збільшення товщини хоріону в середньому на $1,0 \pm 0,3$ мм на тиждень. Кореляційний аналіз показав сильний зв'язок між збільшенням хоріонічної та амніотичної порожнин та КТР ембріона ($r_1 = 0,94$; $r_2 = 0,87$). Визначена також прямо пропорційна кореляція КТР із терміном вагітності ($r_3=0,99$).

По даним УЗД, проведеного в середньому та пізньому фетальному періоді, виявлено різного роду розміщення плаценти: в 30 (60,0%) випадках - на передній стінці матки, у 14 (28,0%) - на задній стінці, у 6 (12,0%) – в ділянці дна матки. Функціональний стан фетоплацентарної системи здебільшого визначається ступенем розвитку плаценти відповідно до терміну вагітності та наявністю повноцінних компенсаторно-приспосувальних механізмів. У вагітних контрольної групи товщина плаценти відповідала гестаційній нормі у 47 (94,0%) жінок, а у 3 (6,0%) спостерігалось зниження цього показника. У 8 (16,0%) випадках виявлено «товсту» плаценту. Відповідність ступеня зрілості плаценти строку вагітності є однією з найважливіших передумов для повноцінного розвитку та захисту плода. В 46 (92,0%) випадків ця відповідність зберігалась. Лише в 4 (8,0%) жінок виявлене передчасне дозрівання плаценти.

Також було проведено аналіз кількості навколоплідних вод, утворення яких є наслідком різного роду обмінних процесів в організмі матері, плода та плодового міхура. Виялено, що показники відповідали нормі в 49 (98,0%) випадків. Тільки у однієї жінки було виявлене помірне багатоводдя, яке не супроводжувалось жодними іншими порушеннями.

Показники біометрії ембріона вагітних основної групи. У цій групі пацієнток особлива увага приділялась моменту візуалізації ембріона. При діаметрі плідного яйця ≥ 14 мм спостерігалась візуалізація ембріона у 42 (84,0%) випадках. Це відповідало 6-тижневій вагітності. У 8 (16,0%) вагітних ембріон візуалізувався пізніше. В подальшому у цих жінок були виявлені ознаки стійкої загрози переривання вагітності, яка досить складно піддавалась медикаментозній корекції.

Показники КТР та динаміка їх приросту у жінок обох дослідних груп представлені в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Куприко-тім'яний розмір ембріона у вагітних дослідних груп

Термін гестації, тиж	КТР, мм	
	Контрольна група	Основна група
5	40	20
6	70	30
7	90	40
8	140	70
9	200	90
10	280	120
11	370	180
12	470	280
13	560	370

Примітка: достовірність різниці показників відносно групи контролю $p < 0,05$

Подальше контрольне обстеження у 24 (48,0%) пацієнток основної групи визначило відставання куприко-тім'яного розміру від нормальних значень на 6-10 днів. На наступному УЗД, яке проводили через 2 тижні, у 8 (16,0%) випадках виявлено підвищення ембріометричних показників та їх відповідність терміну вагітності, що є свідченням позитивної динаміки. У 12 (24,0%) вагітних КТР ембріона відставав від терміну гестації не більше ніж на 7 днів. В подальшому при УЗД в динаміці визначались біометричні показники, які відповідали нормальним для даного гестаційного терміну. У 9 (18,0%) вагітних виявлено прогресуюче зниження ембріонального КТР у поєднанні зі зменшенням об'єму плодового яйця, що дало можливість встановити діагноз затримки росту і розвитку ембріона. Затримка розвитку була раннім клінічним симптомом невиношування у даних жінок і свідчила про формування первинної дисфункції плаценти. В подальшому у даних 9 жінок вагітність завершилась перериванням, а саме : у 4 (8,0%) була завмерла вагітність, а у 5 (10,0%) відбувся самовільний

викидень в терміні до 9 тижнів. У 8 (16,0%) вагітних на першому УЗД діагностовано відставання показників КТР ембріона від нормативних значень більше ніж на 2 тижні.

В результаті проведеного аналізу отриманих даних встановлено, що частота виявлення відставання куприко-тім'яного розміру від нормальних для даного гестаційного періоду значень прямо корелювала з клінічними симптомами загрози переривання вагітності (болі, кровомазання). Затримка росту ембріона визначалась вдвічі частіше при наявності клінічних ознак загрозливого викидня. У той же час спостерігалася чітка тенденція до нормалізації КТР після усунення клінічних симптомів невиношування. Отримані нами дані свідчать про те, що показник КТР ембріона є найбільш значимими для прогнозування подальшого перебігу та результату вагітності в І триместрі.

Оцінка об'єму плідного яйця. Об'єм плідного яйця (ОПЯ) у 11 (22,0%) жінок основної групи відповідав нормативним параметрам. У 39 (78,0%) випадках ви значене зменшення показника нижче норми. В основному це пов'язано зі зменшенням об'єму амніотичної порожнини, при чому в даному випадку об'єм екзоцелома зазвичай зменшується незначно. Встановлено, що зниження ОПЯ та зменшення розмірів амніотичної порожнини є характерним для жінок з невиношуванням. У всіх випадках поєднання цих двох ознак мало клінічні прояви у вигляді ознак загрозливого викидня. У 19 (38,0%) жінок, які скаржились на болі внизу живота спостерігалось ізольоване зменшення об'єму амніотичної порожнини, яке повернулося до нормальних значень при застосуванні спазмолітичних засобів. Проте в 20 (40,0%) випадках, в яких спостерігались явища тривалої загрози переривання вагітності і спазмолітична терапія була мало ефективною спостерігалось поєднане зменшення ОПЯ та амніону. Цим вагітним було призначено гормональну терапію, що дозволило купірувати больовий синдром, однак при повторному УЗД через 2-3 тижні показник ОПЯ надалі відставав від нормативних значень.

В ході проведеного аналізу було виявлено, що показники ОПЯ у жінок з невиношуванням відстають від показників, характерних для фізіологічного

перебігу вагітності, при чому це відставання прогресує по мірі збільшення гестаційного терміну.

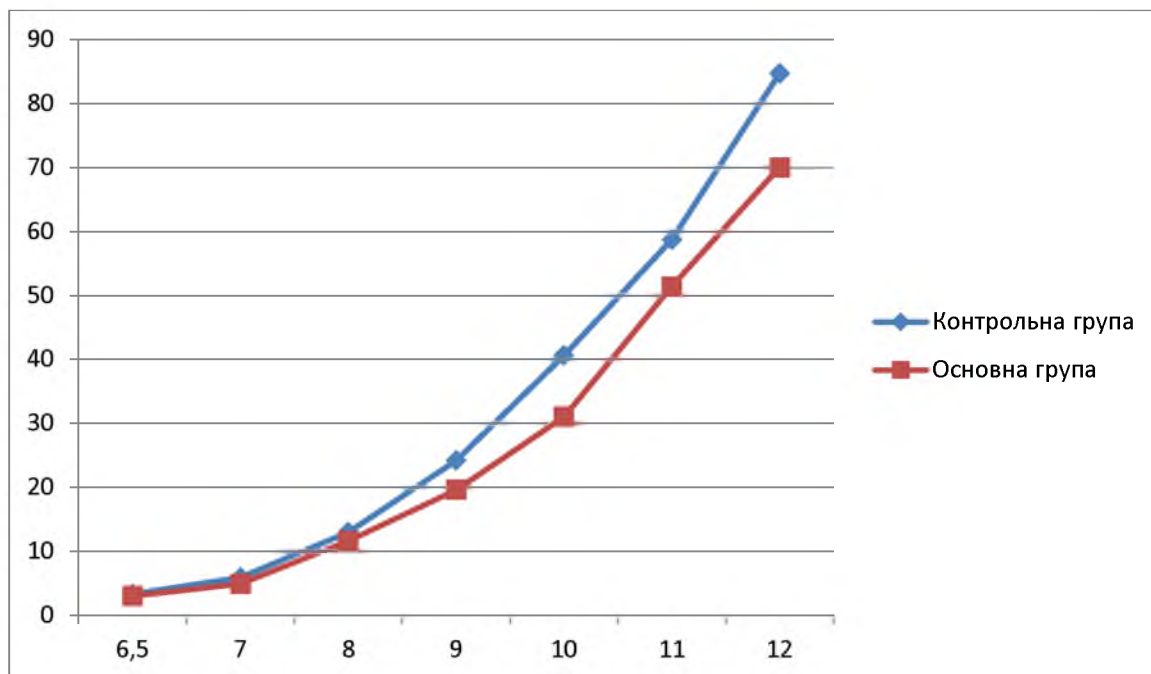


Рис. 4.2. Об'єм плідного яйця (в см³) у жінок досліджуваних груп.

При тяжких клінічних проявах загрозливого викидня найбільш характерною ультразвуковою ознакою було зменшення ОПЯ, що є показником подальших ускладнень гестаційного процесу та несприятливого його завершення.

При аналізі перебігу гестаційного процесу встановлено, що у 9 (18,0%) жінок вагітність перервалась в ранні терміни. У решти 41 (82,0%) відзначене прогресування вагітності. Однак у цих жінок відзначались різного роду ускладнення, зокрема загроза переривання вагітності – у 26 (52,0%), загроза передчасних пологів - у 12 (24,0%) триместрі, передчасне старіння плаценти - у 22 (44,0%), маловоддя - у 14 (28,0%), гестози ранні і пізні - у 12 (24,0%). Виражені ознаки дисфункції плаценти з порушеннями компенсаторно-адаптаційних механізмів спостерігалось у 20 (40,0%) випадках, з яких в 4 (8,0%) виявлено СЗРП.



Рис. 4.3. Ехограма при загибелі ембріона

Був проведений аналіз результатів вагітності у жінок основної групи. У вагітних, в яких визначили відставання показників ОПЯ, високим був відсоток передчасних пологів (28,0%) та ускладнень пологів (52,0%), зокрема: патологічний прелімінарний період - 6 (12,0%), слабкість пологової діяльності - 12 (24,0%), гіпоксія плоду - 8 (16,0%). Серед вагітних основної групи 27 (54,0%) жінок народили в термін 38-40 тижнів, тобто відбулись строкові пологи.

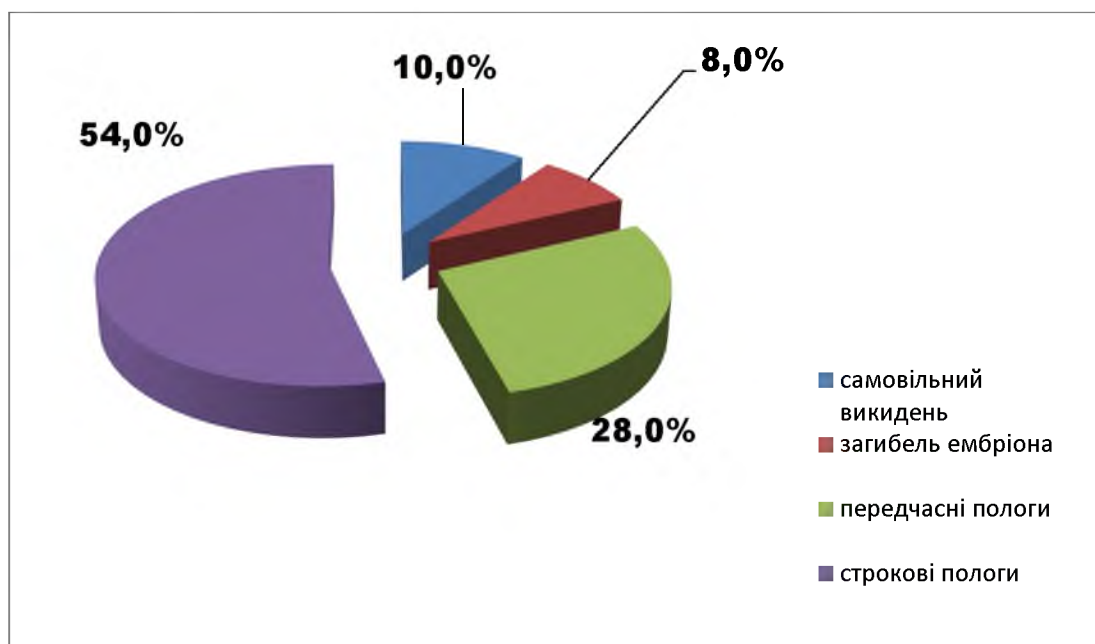


Рис. 4.4. Результати вагітності у жінок з невиношуванням при зменшенні об'єму плідного яйця.

Прогресуюче зменшення об'єму плідного яйця є достовірним ультразвуковим маркером раннього переривання вагітності. При цьому стабільно знижений показник ОПЯ з чутливістю 77,8% і специфічністю 57,1% є прогностичним критерієм підвищеного ризику загрози переривання вагітності і передчасних пологів. Отримані нами результати узгоджуються з даними інших авторів [60, 88, 103, 204], зокрема з Doubilet PM [113].

Ультразвукова характеристика хоріона, плаценти та навколоплідних вод вагітних основної групи. При аналізі структури хоріона у жінок з невиношуванням у 42 (84,0%) були виявлені особливості пов'язані з його будовою. У 30 (60,0%) спостереженнях визначався хоріон неоднорідної структури з дрібними ехонегативними включеннями. У решти 12 (24,0%) жінок відзначена гіперехогенність хоріона. Характерно, що його товщина в більшості випадків не відрізнялася від значень контрольної групи протягом усього дослідження. І лише у однієї вагітної (2,0%) діагностовано зменшення товщини хоріона в 7 тижнів гестації, що клінічно супроводжувалось ознаками загрози переривання вагітності у вигляді виражених болей та вираженими явищами токсикозу, а саме надмірним блюванням вагітної. Жінці застосовано гормональну і метаболічну терапію, що в подальшому призвела до нормалізації товщини хоріона і пролонгації вагітності. У 4 (8,0%) пацієнток виявлено значне збільшення товщини хоріона (15 мм) та нерівний контур плодової поверхні. В подальшому у цих жінок діагностовано й інші ультразвукові зміни, зокрема ретрохоріальну гематому, збільшенням жовточного мішка, зменшення об'єму навколоплідних вод. Надалі у цих вагітних гестаційний процес ускладнився загроза переривання вагітності.

За даними кореляційного аналізу не встановлено чіткої залежності між частотою самовільних викиднів та товщиною хоріона. Однак визначений досить сильний взаємозв'язок між змінами структури хоріона та поза зародкових структур. Це швидше за все пов'язано з тим, що неповноцінний розвинений хоріон не може забезпечити адекватну трофіку і повноцінний

розвиток не лише ембріона, а й інших структур. Тому ультразвукові характеристики хоріона зазвичай супроводжуються й іншими змінами в плідному яйці і окремо не можуть слугувати прогностичним маркером невиношування.

В ході проведення УЗ дослідження в ранніх термінах (7-8 тиж) у 14 (28,0%) жінок основної групи діагностована наявність ретрохоріальної гематоми. З них у 9 (18,0%) виявлене корпоральне її розташування, а у 5 (10,0%) - супрацервікальне. Характерно, що в половині випадків (7 (14,0%)) виявлялась невелика ділянка відшарування хоріона і відносно невеликий об'єм гематоми – до 20 мл (у середньому $16,5 \pm 2,2$ мл). У іншій половини жінок навпаки виявлено гематому великого об'єму, що всередньому становив $23,1 \pm 4,4$ мл. Критичною була наявність гематоми 25-35 мл, яка була виявлена у 3 (6,0%) жінок і мала корпоральне розташування. В подальшому ці три вагітності перервалися в ранні терміни.



Рис. 4.5. Корпоральне розташування ретрохоріальної гематоми великого об'єму (25мл)

У вагітних з ретрохоріальною гематомою відзначались прояви загрози переривання вагітності, зокрема у 6 (12,0%) жінок було кровомазання, а у 9 (18,0%) періодичні тягнуть болі внизу живота. Характерно, що у всіх цих вагітних під час ультразвукового дослідження виявлено гіпертонус матки.

Була встановлена залежність клінічної симптоматики від локалізації гематоми, а саме больовий синдром характерний для корпорального, а кровомазання – для супрацервікального розташування гематоми. Згідно з отриманими нами даними встановлено несприятливе прогностичне значення корпорального розташування і великого об'єму ретрохоріальної гематоми, що підтверджується даними авторів [74, 238, 239, 306, 320].

Розташування плаценти має певний вплив на ріст і розвиток плода. Вважається, що найкраще розміщення її - на задній стінці матки, де найінтенсивніше кровопостачання матки. Результати аналізу локалізації плаценти були наступні: у 34 (68,0%) випадках діагностовано розміщення плаценти на передній стінці, у 8 (16,0%) - на задній, у 8 (16,0%) - біля дна матки. У 10 пацієнток (20,0%) виявлено низьку плацентацию, що безсумнівно є фактором ризику переривання вагітності, оскільки тип васкуляризації нижнього відділу матки не забезпечує повною мірою достатніх умов для повноцінного матково-плацентарного кровотоку [166, 183, 189, 230, 261, 267].

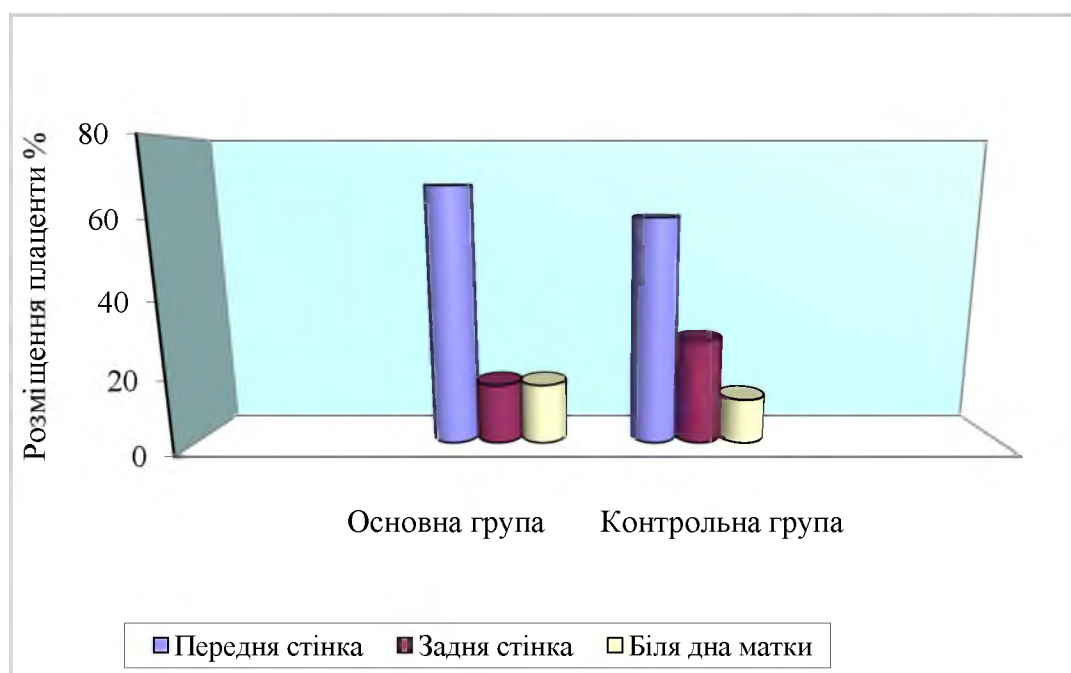


Рис.4.6. Локалізація плаценти у вагітних

Повноцінне функціонування плаценти значною мірою зумовлений ступенем її розвитку, що відповідає терміну вагітності, та необхідними

компенсаторно-адаптаційними механізмами. У 25 (50,0%) вагітних з невиношуванням ультразвукова плацентометрія показала, що товщина плаценти відповідає гестаційній нормі. При цьому у 15 (30,0%) випадках спостерігалось зниження цього показника, а у 10 (20,0%) – підвищення з розвитком «товстої» плаценти. Надзвичайно важливою є відповідність ступеня зрілості плаценти терміну вагітності. Ультразвукова структура плаценти відповідала терміну вагітності у 26 (52,0%) пацієнток, в той час як у 18 (36,0%) виявлено передчасне старіння плаценти.

У 26 (52,0%) пацієнток основної групи кількість навколоплідних вод, які є продуктом метаболізму матері, плода та амніона була нормальною. Порушення синтезу та всмоктування навколоплідних вод свідчать про патологію плода. Така патологія спостерігалась у 24 (48,0%) жінок. У 12 (24,0%) відзначалось зменшення, у 12 (24,0%) збільшення об'єму навколоплідних вод. Маловоддя є несприятливим прогностичним чинником подальшого перебігу гестаційного процесу. Спостерігалось воно переважно у жінок, які мали ускладнення вагітності, зокрема ранні та пізні гестози, анемію та екстрагенітальну патологію, що знаходить підтвердження в літературних джерелах [192, 201, 268, 289], де увага акцентується на значно вираженішу гіпоксію плоду при поєднанні ускладнень вагітності. Примітно, що у 8 (16,0%) вагітних, у яких на тлі помірного або вираженого багатоводдя визначалась груба ехопозитивна суспензія в амніотичній порожнині, клінічно проявлялась виражена тривала загроза переривання вагітності, яка важко піддавалась лікуванню.

В ході проведення кореляційного аналізу між ультразвуковими параметрами плідного яйця та результатом вагітності виявлено ряд значущих взаємозв'язків. До 10 тижнів спостерігалось асоціації між зменшенням об'єму амніона і хоріона з КТР ембріона, внаслідок чого підвищується ризик викидня ($r_1 = 0,67$; $r_2 = 0,63$). У ході лікування під кінець першого триместру окрім поліпшення стану вагітних і зменшення вираженості симптомів загрози викидня відбувалась нормалізація співвідношення між розмірами амніона і

КТР ($r_1 = 0,92$). Отже, розмір амніону та ОПЯ є прогностично значущими ознаками для діагностики ускладнень гестаційного процесу.

У 12 (24,0%) вагітних основної групи виявлено синдром затримки росту плода І ступеня, який є показником формування у таких жінок дисфункції плаценти. У вагітних з явищами загрози переривання вагітності СЗРП спостерігався в 16 (32,0 %) випадках, а при анемії у 10 (20,0 %). Під впливом медикаментозної корекції показники нормалізувались.

Отже, в результаті аналізу ехографічних показників виділено специфічні маркери несприятливого перебігу та результату гестаційного процесу у вагітних з невиношуванням в ранніх термінах:

- відставання показника КТР ембріона від гестаційної норми на 2 і більше тижнів, що виявляється в ранніх термінах (до 9 тижнів);
- корпоральне розміщення ділянки відшарування хоріона з утворенням ретрохоріальної гематоми великих розмірів (більше 22 мл);
- постійно прогресуюче виражене зменшення об'єму плідного яйця та амніотичної порожнини, що виявляється при динамічному ультразвуковому дослідженні ;
- збільшена кількість навколоплідних вод в поєднанні з наявністю грубої ехопозитивної суспензії в амніотичній порожнині.

Імовірність розвитку тяжкої первинної дисфункції плаценти і як наслідок ранньої втрати вагітності значно збільшувалася при виявленні 2 і більше з цих маркерів. Тому можна стверджувати, що раннє проведення динамічного УЗ моніторингу параметрів формування та розвитку ембріона і позазародкових структур у вагітних з невиношуванням сприятиме ранньому виявленню прогностично несприятливих ознак і ранньому початку медикаментозної корекції змін ще на тому етапі, коли вони є зворотніми і не призведуть до серйозних ускладнень гестаційного процесу і перинатальних втрат.

4.2. Характеристика гормонального статусу вагітних з невиношуванням.

Ендокринна функція плаценти є однією з найважливіших, оскільки гормони, які вона синтезує сприяють повноцінній перебудові материнського організму і адаптації його до вагітності, забезпечують сталість гомеостазу, що сприяє здоровому розвитку і росту плода. Розлади гормонпродукуючої функції плаценти лежать в основі патогенезу різних ускладнень вагітності, включаючи невиношування [40,47]. Тому визначення рівнів гормонів фетоплацентарного комплексу є надзвичайно важливим в діагностиці ускладнень гестаційного процесу і виявленні порушень функціонування ФПК, які в подальшому призведуть до формування дисфункції плаценти. Не зважаючи на значну кількість досліджень в цій галузі, фізіологічна роль окремих гормонів плаценти ще не до кінця розкрита [38,39,242]. Плацента є саморегульованим органом, тобто обсяг секреції гормонів напряму залежить від рівня їх у крові. Також певну роль в регуляції утворення гормонів плацентою здійснює плід [355,361]. Для визначення функціонального стану фетоплацентарного комплексу найінформативнішим є одночасне визначення декількох продукуваних гормонів, оскільки це дасть більш повного картину загального гормонального фону. Важливо і те, що досліджувати гормональний статус жінок з ускладненнями вагітності потрібно в динаміці, а не лише разовим визначенням концентрації гормонів. Саме тому ми визначали вміст естрадіолу, хронічного гонадотропіну та плацентарного лактогену у вагітних обох груп в різні терміни гестації. Дослідження проводились у 31 жінки з невиношуванням і 31 здорової вагітної.

Естрогени є одними з ключових гормонів, що синтезує фетоплацентарний комплекс. Виробляються вони з андрогенних попередників, що утворюються в надниркових залозах плода, тому і говорять про гормонпродукуючу функцію системи мати-плацента-плід, в якій усі складові тісно взаємопов'язані і взаємозалежні. Так, кількість синтезованого

організмом матері естрогену напряду залежить від стану надниркових залоз плода і активності їх функціонування [139]. Відповідно, рівень естрогену є показником, що характеризує не лише стан плацентарного комплексу, а опосередковано також показує стан організму плода. Як правило, для різного роду ускладнень гестаційного процесу характерне зниження показників рівня естрогену, що свідчить також про страждання плода. Значну роль в підтримці достатнього рівня гормонів у крові вагітної відіграє також повноцінна гемодинаміка в системі мати-плацента-плід, оскільки саме адекватне кровопостачання сприяє надходженню в організм жінки достатньої кількості субстрату для синтезу естрогену [242,264,274].

Для оцінки фізіологічного прогресування вагітності важлива не абсолютна величина показника рівня гормону, що визначається в певний гестаційний термін, а динаміка його змін по мірі прогресування вагітності.

Аналіз зміни показників естрадіолу у вагітних досліджуваних груп (основної та контрольної) показав суттєві відмінності. Отримані дані представлені в табл 4.2 та на рис. 4.7.

Таблиця 4.2

Рівень естрадіолу (нмоль/л) в сироватці крові вагітних дослідних груп

Група обстежених	Гестаційні періоди			
	Ембріональний період	Ранній фетальний період	Середній фетальний період	Пізній фетальний період
Основна група	0,93±0,06	1,82±0,38	18,50±1,19	21,38±1,57
Контрольна група	3,86±0,18	13,86±0,46	43,85±3,72	61,95±7,23

Примітка: достовірність різниці показників відносно групи контролю $p < 0,05$

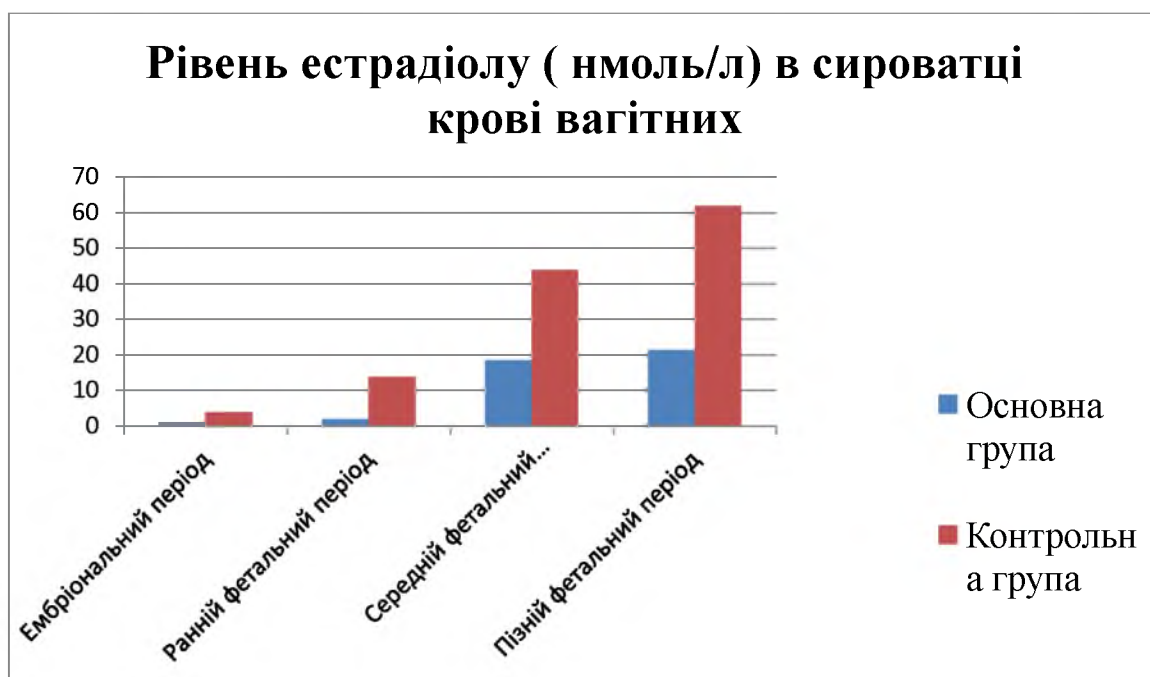


Рис. 4.7. Показники рівня естрадіолу в сироватці крові вагітних.

Згідно отриманих даних, різниця між показниками рівня естрогену у вагітних дослідних груп спостерігалась протягом усього періоду гестації, починаючи з ембріонального періоду. Рівень естрадіолу в основній групі вже в ембріональному періоді був на 76,0% нижчим, ніж у групі контролю. У ранньому фетальному періоді цей показник був нижчим на 86,7% відповідно, а в середньому фетальному періоді – на 57,8%. У пізньому фетальному періоді надалі зберігалась тенденція до відставання показника у жінок основної групи від норми на 65,5% у порівнянні з контрольною групою. Характерно, що найнижчий показник рівня естрадіолу ($0,28 \pm 0,01$ нмоль/л) спостерігався у жінок, у яких в подальшому була відмерла вагітність чи самовільний викидень. При аналізі показників рівня естрадіолу по періодам, слід відзначити, що найбільше відставання від норми характерне для ембріонального і раннього фетального періоду (76,0% і 86,7% відповідно). В цей час відбувається формування плаценти. Недостатній рівень естрогену в цей період пригнічує синтез і гальмує активність ферментних систем, енергетичний обмін, накопичення глікогену і АТФ, а також посилює скоротливу активність матки [104,105]. Недостатність енергетичних ресурсів

і метаболітів спричиняє порушення першої хвилі трофобластної інвазії, що в свою чергу призводить до неповноцінного ремоделювання спіральних артерій. Утворені судини плаценти не здатні забезпечити стабільне достатнє надходження артеріальної крові до міжворсинчастого простору [179, 220, 225]. Відповідно, сформоване таким чином плацентарне ложе не здатне повною мірою забезпечити адекватну трофіку та надходження метаболітів до плаценти і плода. Плацента не здатна повноцінно виконувати свої функції. Стабільно знижена концентрація естрадіолу в крові вагітних протягом середнього і пізнього фетального періодів зумовлене поступовим зниженням здатності плаценти до компенсації та прогресуванням плацентарної дисфункції.

Проаналізувавши отримані дані, ми дійшли висновку, що показники рівня естрадіолу у вагітних з невиношуванням найбільш віддалені від норми в ранніх термінах гестації, коли тільки відбувається формування плацентарного комплексу. Неповноцінність гормонпродукуючої функції плаценти в ранніх термінах призводить до формування первинної її дисфункції, що клінічно загрозою переривання вагітності, кровомазанням, відшаруванням хоріону в малому терміні та самовільними викиднями. [300].

Також проводилося визначення рівнів білкових гормонів, синтезованих плацентою, а саме хоріонічного гонадотропіна (ХГ) та плацентарного лактогена (ПЛ). Утворюються вони в першому триместрі в клітинах трофобласта. Ці гормони забезпечують підтримку стероїдної функції жовтого тіла у ранні терміни вагітності[301].

Для порушення функціонування системи «мати-плацента-плід» характерні розлади продукції ХГ, що веде до зниження його рівня в сироватці крові вагітних. В свою чергу останнє зумовлює зниження синтезу естрогенів і прогестерону в яєчниках і плаценті. Так активізується патологічний патогенетичний ланцюг процесів, які в подальшому призводять до посилення скоротливої активності матки. Клінічно це проявляється у вигляді ознак загрози переривання вагітності [234,236,295].

Основним місцем синтезу ПЛ є трофобласт. При порушенні першої хвилі інвазії і в подальшому неповноцінному розвитку трофобласта відбувається зниження його гормонпродукуючої функції, а в подальшому і функції плаценти. Саме тому дослідження рівня ПЛ надзвичайно важливе, особливо в II і III триместрі, коли активно проявляються ознаки плацентарної дисфункції [300,355].

В ході проведення визначення рівнів ХГ і ПЛ у жінок дослідних груп встановлено, що вміст обох гормонів у вагітних з невиношуванням був достовірно нижчим порівняно зі здоровими вагітними протягом усього періоду гестації. Показники рівня ХГ і ПЛ в крові вагітних представлені в таблиці

Таблиця 4.3.

Рівень хоріонічного гонадотропіну, плацентарного лактогену (мг/л) у обстежених вагітних

	Ембріональний		Ранній фетальний		Середній фетальний		Пізній фетальний	
Основна група	ПЛ	ХГ	ПЛ	ХГ	ПЛ	ХГ	ПЛ	ХГ
	0,078± 0,004	14125± 1107,0	1,020± 0,1180	13720± 1024,0	1,315± 0,2380	9900± 1305,0	4,045± 0,654	15133± 1125,0
Контрольна група	0,128± 0,0170	52100± 2137,0	1,320± 0,1860	17325± 1120,0	3,414± 0,2380	17370± 1250,0	8,236± 0,887	23430± 1035,0

Примітка: достовірність різниці показників відносно групи контролю $p < 0,05$

Рівень плацентарного лактогену у вагітних основної групи був стабільно нижчим за показники групи контролю в усі періоди. А оскільки ПЛ є основним метаболічним гормоном вагітності, отримані дані підтверджують формування дисфункції плаценти у вагітних з невиношуванням.

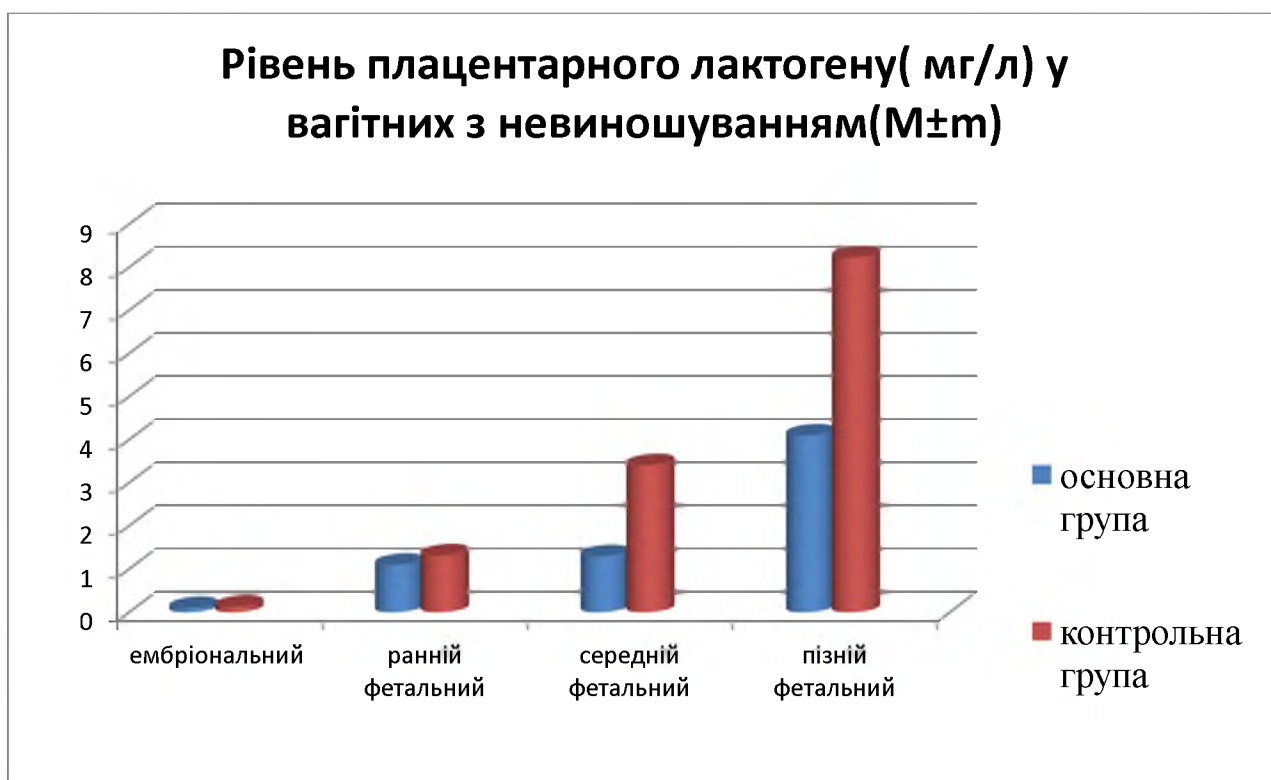


Рис.4.8.Рівень плацентарного лактогену у вагітних з невиношуванням.

В ембріональному періоді рівень ПЛ в основній групі був в 1,6 раза меншим (на 39,1%) в порівнянні з показниками групи контролю. У ранньому фетальному періоді цей показник був в 1,3 рази меншим (на 22,7%). В середньому і пізньому фетальному в 2,5 (на 61,5%) та в 2 (на 50,9%) рази менший відповідно. Зниження рівня ПЛ призводить до сповільнення обмінних процесів в організмі матері та погіршення транспортної функції плаценти. Виразене збільшення відставання показників основної групи від групи контролю свідчить про прогресуючу плацентарну дисфункцію і зрив компенсаторних механізмів плаценти, що в свою чергу зумовлює відставання ваги плода від терміну гестації, тобто формування синдрому затримки розвитку плода.

Основним місцем синтезу ХГ в першому триместрі є клітини синцитіотрофобласта, звідки по кров'яному руслу він надходить до міжворсинчастого простору, а звідти – в матково-плацентарний кровотік. Основною функцією хоріонічного гонадотропіна в ранні терміни є забезпечення повноцінного розвитку хоріальних ворсин та в подальшому їх

адекватного галуження [294]. Аналіз показників рівня ХГ у сироватці крові вагітних з невиношуванням виявив зниження показників в усіх періодах.

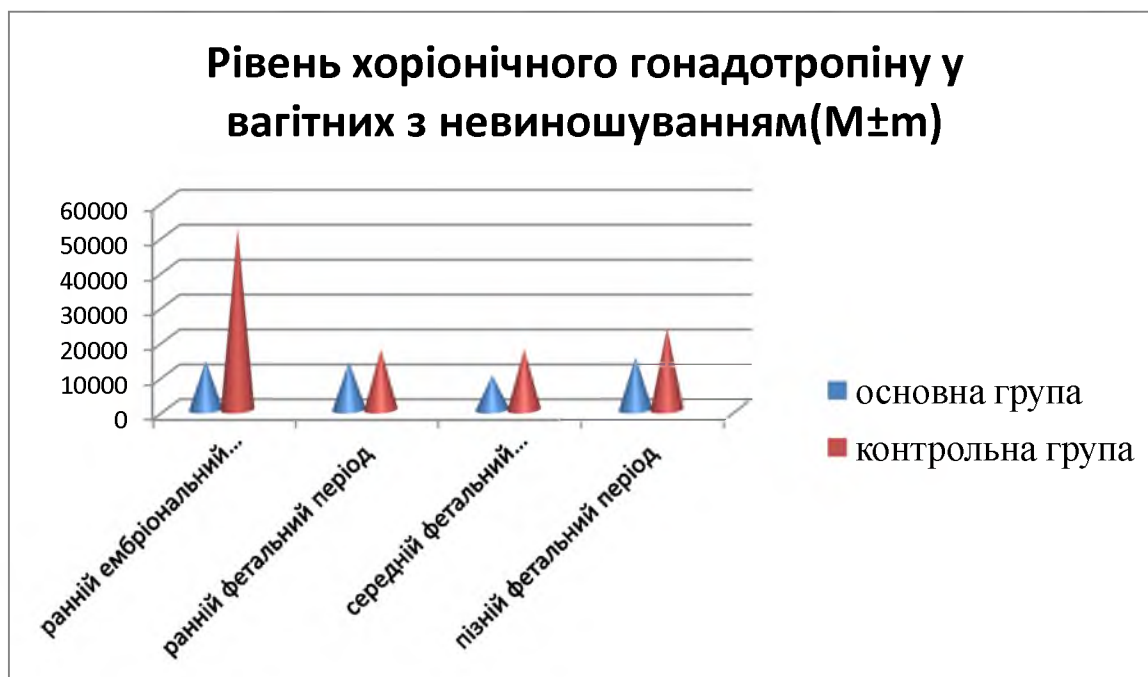


Рис.4.9. Рівень хоріонічного гонадотропіну.

В ембріональному періоді рівень ХГ у жінок основної групи був нижчим в 3,7 разів (на 72,9%) за показники групи контролю. В ранньому і середньому фетальному періодах показники були нижчими в 1,3 (на 20,8%) і в 1,8 (на 43,0%) разів порівняно з контролем. В пізньому фетальному періоді - в 1,5 разів (на 35,4%). Характерно нижчим був і приріст рівня гормону в крові у жінок основної групи порівняно з групою контролю.

З отриманих даних видно, що найбільш виражене зниження рівня ХГ спостерігалось в ранніх термінах вагітності. Внаслідок цього у вагітних з невиношуванням відбувається порушення першої хвилі інвазії трофобласта. При цьому порушується гестаційна перебудова спіральних артерій, що призводить до розвитку реологічних змін в міжворсинчастому просторі, утворення ділянок фіброзу та склерозування. Це спричиняє різке звуження судинного просвіту та згодом їх закупорення. Вище описані явища посилюють вже наявну дисфункцію плаценти у жінок з невиношуванням.

В ході дослідження також був проведений аналіз показників рівня прогестерону в різні терміни. Прогестерон необхідний для секреторної трансформації ендометрію, що дозволяє імплантацію та підтримку вагітності в першому триместрі. Прогестерон сприяє гіперполяризуючій дії на мембрани клітин міометрія, гальмує скоротливу активність м'язів матки [92, 93, 243]. Дефіцит прогестерона, який часто називають «дефектом лютеїнової фази», вважається однією з причин генетично нормального «викидня» з еуплоїдом [80]. Прогестерон має важливе значення для підтримання децидуї, і припускають, що дефект функції жовтого тіла може призвести до низького рівня прогестерону, що, в свою чергу, може збільшити ризик викидня [300, 302].

Показано, що прогестерон стимулює вироблення блокуючого Р-індукуючого білка 34-KDa, що запобігає запальним реакціям на трофобласт шляхом блокади природних клітин-кілерів. Нещодавно кілька досліджень, зокрема проведені Saccone та Schoen, показали що дерегуляція кількості природних клітин-кілерів та / або їх активності в крові та ендометрії пов'язана з різними проявами репродуктивної недостатності[282].

Отримані зміни рівня прогестерону в сироватці крові вагітних наведені в таблиці

Таблиця 4.4

Рівень прогестерону (нмоль/л) у сироватці крові вагітних

Групи	Періоди гестації			
	Ембріональний	Ранній фетальний	Середній фетальний	Пізній фетальний
Основна група	35,5±2,1	46,7±4,61	127,4±7,42	135,0±2,0
Контрольна група	108,9±2,81	157,1±23,86	288,0±38,05	427,2±62,5

Примітка: достовірність різниці показників відносно групи контролю $p < 0,05$

Отримані нами результати показали значне зниження концентрації прогестерону в сироватці крові жінок з невиношуванням. Так, в ембріональному періоді показники групи контролю в 3,1 рази (на 67,4%) перевищували показники основної групи. Подібна тенденція мала місце впродовж усієї вагітності. В ранньому і середньому фетальному періодах рівень прогестерону у жінок з невиношуванням був відповідно в 3,4 (на 70,2%) і в 2,3 (на 55,7%) рази нижчим, ніж у здорових вагітних. В пізньому фетальному періоді різниця показників становила 68,4% (в 3,2 рази нижче норми). Як бачимо з отриманих показників, рівень прогестерону, основного гормону, що сприяє збереженню вагітності, у жінок з невиношуванням був значно нижчим за норму протягом усього гестаційного процесу. Характерно і те, що з-поміж усіх досліджених гормонів ФПК саме рівень прогестерону був найбільше знижений.

Зниження рівнів прогестерону та естрадіолу вказують на відсутність плацентарного стероїдогенезу. Варто зазначити, що естрадіол також демонстрував значне відхилення від норми, як і прогестерон, що вказує на дефіцит реакції яєчників на підвищення рівня ХГЧ [260,273,333].

Згідно отриманих даних, показники рівня гормонів відрізнялись у вагітних обох груп. Так, у жінок основної групи спостерігався значно повільніший темп наростання рівня гормонів і відставання кількісних показників порівняно з групою контролю. Це, в свою чергу, є свідченням порушення гормональної функції плаценти, а отже і маркером фетоплацентарної дисфункції, що розвивається.

РОЗДІЛ 5

МАКРО І МІКРОСКОПІЧНА СТРУКТУРА, ПОКАЗНИКИ АПОПТОЗУ ПЛАЦЕНТ У ВАГІТНИХ З НЕВИНОШУВАННЯМ

5.1. Морфологічні характеристики та показники імуногістохімічного дослідження плацент від жінок з неускладненою вагітністю.

Маса плацент всередньому становила 460-580 грамів ($M = 520,0 \pm 32,7$ г.). Форма плаценти переважно овальна або округла, у 3 (6,0%) випадків – неправильна, додаткових часток немає. Плодова поверхня 47 (94,0%) плацент рівна, виблискує, сіро-білого відтінку з чітко вираженим малюнком судинної сітки. Пуповина середньою довжиною 62 см і шириною 1-1,5 см. У 43 (86,0%) випадків пуповина з'єднувалась з плацентою центрально, у 7 (14,0%) – дещо в бік від центра. Судини пуповини представлені двома артеріями і однією веною. Поодинокі несправжні вузли на пупковому канатику зустрічалися в 3 (6,0%) випадків. Материнська поверхня плаценти мала типову будову, характерні дрібні або середні частки, місцями з нечіткими межами. У 14 (28,0%) випадків на поверхні плаценти виявлялися згустки крові. Характерний також помірний розподіл на долі і помірне стабільне кровопостачання. Окремі периферичні ішемічні інфаркти виявлені у 10 (20,0%) плацентах. У 40 (80,0%) випадків виявлено кальцинати та ділянки «старіння» плаценти, які макроскопічно мали вигляд ділянок з сірувато-жовтуватим забарвленням.

При мікроскопії децидуального шару у 20 (40,0%) випадків знайдено ділянки дистрофії, некрозу, скупчення фібриноїду та незначну кількість інфільтрованих лімфоцитами ділянок. В одному спостереженні (2,0 %) виявлено помірні запальні зміни базального шару, у 4 (8,0 %) – поодинокі кальцифікати невеликих розмірів. Амніотична оболонка здебільшого була без змін, подекуди виявлялись осередки атрофії та лущення. Для парацетральної зони характерна була наявність вогнищ проліферації.

Хоріальні волокна мали неоднорідну структуру: поблизу амніона та міжворсинкового простору вони розташовувались паралельно і щільніше прилягали одне до одного. Оточувала їх рихла строма, в якій волокна були розташовані хаотично. Просвіт хоріальних ворсин відзначався різноманіттям діаметру і кровопостачання. Стінки артерій та вен потовщені. Артерії повнокровні, в той час як вени навпаки.

Ворсинки хоріона розгалужені достатньою мірою, їх кількість у міжворсинковому просторі значна. У 35 (70,0%) випадків структура ворсин відповідала терміну 39-40 тижнів. У 15 (30,0%) плацент виявлені різні варіанти незрілості ворсин, зокрема у 10 (20,0%) плацент - диссоційований розвиток котиледонів, у 5 (10,0%) — проміжні диференційовані ворсини. Епітелій стовбурових ворсин одношаровий, стоншений, з рівномірним розподілом ядер та поодинокими ділянками фібриноїда. Стромальний компонент щільний, помірне число фібробластів, поодинокі вогнища некрозу та відкладання фібриноїду. Для ворсин другого і третього порядку характерні ділянки закупорки судин з вогнищами ішемії, що поєднувалось з відкладанням фібриноїду (це ділянки строми із збереженими облітерованими капілярами, що іноді містять еритроцити та клітини цитотрофобласту). Проміжні зрілі ворсинки мають щільне епітеліальне покриття, представлене здебільшого синцитіотрофобластом. Стромальний компонент достатньо диференційований, має розвинуте мікроциркуляторне русло. Термінальні ворсини здебільшого покриті клітинами синцитіотрофобласта. Їх строма цих ворсинок містить до 5-8 капілярів різного діаметру з центральним та периферичним розташуванням. Більшість таких ворсин містить одну або дві синцитіокапілярні мембрани. Також зустрічаються ділянки скупчення ворсин, з'єднані синцитіальними містками. Синцитіальні містки мають кілька овальних нормохромних ядер. Термінальні ворсини складають 46,0% усіх ворсин плацент цієї групи, а термінальні спеціалізовані – 20,0% усіх термінальних ворсин. В 3 (6,0%) досліджених плацент зустрічалися поодинокі незрілі ворсини. Це ворсини середні за розміром, вони містять

великі судини, чітку продольну систему стромальних каналів з клітинами Кашенко-Гофбауера в їх просвіті.

В 90,0% мікропрепаратах плацент виявлено невеликі скупчення клітин цитотрофобласта. Характерно, що розташовувались вони здебільшого на поверхні, в той час як в базальних відділах вони не зустрічались. Розлади мікроциркуляції траплялись досить рідко. Лише в 8,0 % випадків траплялись крововиливи в між ворсинчастий простір на периферії плаценти. Часто знаходили відкладання фібриноїда в між ворсинчастому просторі. Траплялись там і поодинокі кальцифікати (у 32,0%). Виражених ознак значної активізації адаптаційно-компенсаторних механізмів виявлено не було. Отже, будова плацент жінок контрольної групи цілком відповідає поняттю гістологічної норми [194, 281].

При імуногістохімічному дослідженні виявлені наступні особливості експресії проапоптозного протеїну Вах: експресія від слабо вираженої до помірної (1-2 бали) в окремих ядрах клітин строми стовбурових та термінальних ворсин. Слабо виражена експресія - в ядрах епітелію, ендотелію та клітин децидуальної оболонки. Апоптозний індекс становив $7,9 \pm 0,25$ %.

При вивченні особливостей експресії антиапоптотичного протеїну bcl-2 встановлено, що в плацентах жінок контрольної групи слабо виражена та помірна його експресія виявлена в ядрах клітин епітелію, ендотелію та клітин децидуальної оболонки (1-2 бали) та виражена - (3 бали) у стромальних клітинах та клітинах децидуальної оболонки.

При імуногістохімічному дослідженні ядерного антигену проліферативної активності клітин (PCNA), відмічалася слабо виражена та помірна експресія (1 - 2 бали) в ядрах епітелію та клітин строми ворсин, а в ендотелії судин плода його експресія була слабо виражена (1 бал).

Результати отримані в ході проведення імуногістохімічного дослідження плацент від жінок з неускладненим перебігом вагітності (контрольна група) представлені в таблиці 6.1.

Таблиця 5.1.

Особливості експресії Вах, bcl-2 та PCNA в структурах плацент
вагітних контрольної групи

Назва структурних компонентів плаценти	Ступінь експресії Вах	Ступінь експресії bcl-2	Ступінь експресії PCNA
Епітелій	1	1-2	1-2
Строма	1-2	3	1-2
Ендотелій	1	1-2	1
Децидуальні клітини	1	2-3	-

З отриманих даних видно, що у жінок з нормальним перебігом вагітності переважає синтез протиапоптозного протеїну, що попереджає передчасне старіння плаценти і сприяє пролонгації вагітності.

5.2. Морфологічні характеристики та показники імуногістохімічного дослідження плацент від жінок з невиношуванням.

У 38 (76,0%) випадках визначалось помірне зниження ваги плаценти всередньому до $400 \pm 20,5$ (при порівнянні з даними групи контролю зменшення маси на 23,0%). Плацентарна тканина бордового кольору, досить темна, розподіл на долі виражений незначно і самі долі помітно відрізняються за розмірами. Тобто у цих жінок спостерігалась тенденцією до гіпоплазії плаценти, що є проявом плацентарної дисфункції. У решти 12 (24,0%) маса плаценти була нормальною.

Також макроскопічно були виявлені численні зміни, зокрема значна кількість кров'яних згустків з материнського боку плаценти у 34 (68,0%) випадках, білісуваті ділянки ішемічних інфарктів – у 20 (40,0%). При візуальному огляді пуповини в більшості випадків спостерігалось різного ступеня вираженості варикозне розширення вен, а в 5 (10,0%) випадках виявлені несправжні вузли. При гістологічному дослідженні артерій

пуповини відзначено гіпертрофію внутрішнього поздовжнього шару гладкої мускулатури.

Помітні відмінності від показників групи контролю виявлені і при проведенні дослідження зрілості хоріальних ворсин. Так, показники відповідали нормі лише в 5 (10,0%) випадків. У решти ж 45 (90,0%) виявлено різного типу незрілі хоріальні ворсини. У 21 (42,0%) випадку виявлено хаотично склерозовані ворсини. Даний тип незрілості характеризується безладним розташуванням невеликих ворсин зі значно збідненою судинною мережею та досить щільним стромальним компонентом.

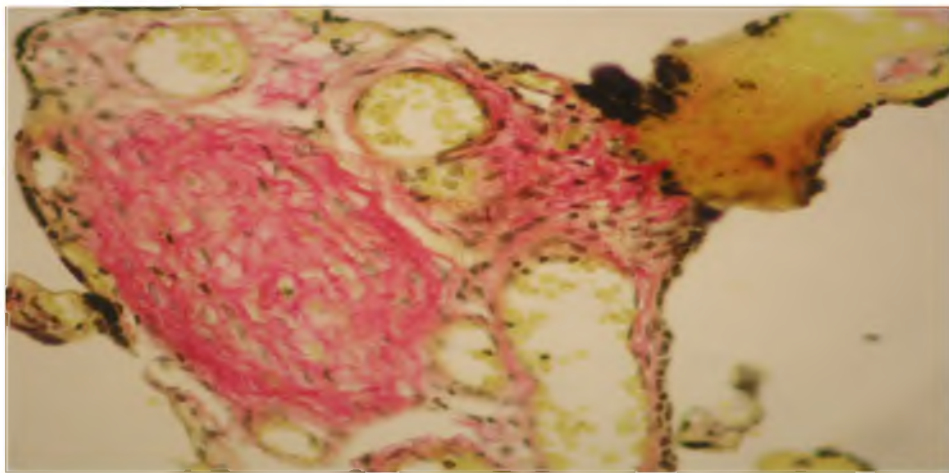


Рис.5.1 . Плацента вагітної з невиношуванням. Термін 39-40 тиж. Виражені ділянки склерозу ворсин, периферична гіповаскуляризація. Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном. х 200.

У 8 (16,0%) знайдені проміжні диференційовані ворсини, які переважно розташовані субхоріально і характеризувались потоншеним епітелієм, великою кількістю афункційних зон (ділянки склеєних ворсин) та синцитіальних містків.



Рис.5.2. Плацента вагітної з невиношуванням. Термін 39-40 тиж. Дистрофія епітелію ворсин, афункційні зони, з'єднані синцитіальними містками.

Забарвлення пікрофуксином за Ван-Гізоном. x 200.

У 16 (32,0%) плацентах знайдено тип диссоційованого розвитку котиледонів, в яких виявлялись мікроциркуляторні розлади, місцями повна закупорка судин, ділянки склерозу та фіброзу. Надмірна активність фібробластів і посилення продукції колагену зумовлює здавлювання капілярів, що веде до порушень газообміну та метаболізму в системі мати-плацента-плід. Наявність значної кількості ворсин з ознаками гістологічної незрілості призводить до зменшення функціонально активної площі хоріального дерева, а відповідно спричинятиме посилення явищ внутрішньоутробної гіпоксії плода. Отримані дані знаходять підтвердження в працях багатьох дослідників [17, 65, 252, 324, 326].

В 32 (64%) випадків знайдені термінальні ворсини, які цілком оточені фібриноїдом. Наявні лише поодинокі функціонально активні цитотрофобласту. Для таких ворсин характерна практично повна відсутність епітелію. Судинна мережа також значно збіднена. Посеред скупчення фібриноїда розміщуються поодинокі вогнища зі збереженими капілярами, в яких зазвичай візуалізуються еритроцити.

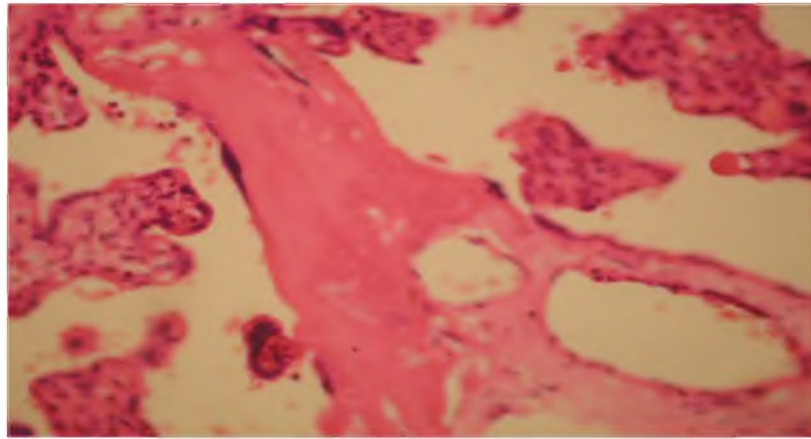


Рис.5.3. Плацента вагітної з невиношуванням. Термін 39 тиж. Фібриноїд з ізольованими клітинами проліферуючого цитотрофобласту. Забарвлення гематоксилін-еозином. х 200.

Такі ворсини ніби відмежовані від між ворсинчастого кровотоку і не приймають жодної участі в забезпеченні процесів гемодинаміки. Наявність таких «мертвих зон» є морфологічним проявом дисфункції плаценти. Однак, разом з наявними ділянками ішемії в цих плацентах були виражені прояви активізації компенсаторно-адаптаційних механізмів, що проявлялось в збільшенні кількості синцитіальних вузликів.

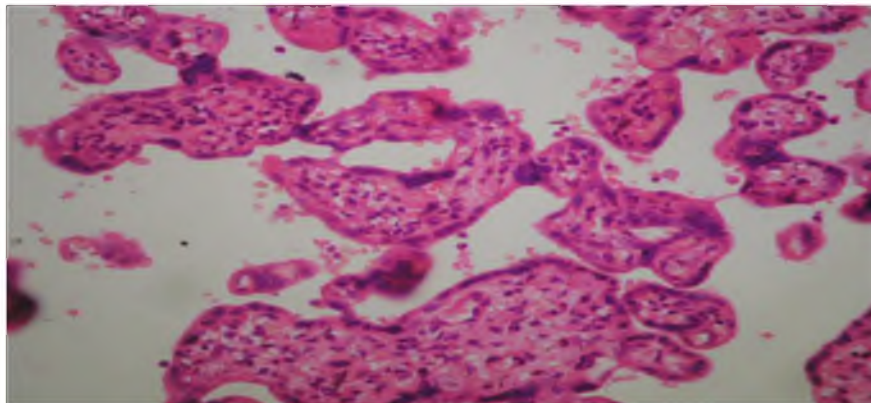


Рис.5.4 . Плацента вагітної з невиношуванням. Термін 40 тиж. Виражене збільшення кількості синцитіальних вузликів. Забарвлення гематоксилін-еозином. х 200.

Гістологічне дослідження плацент від жінок основної групи показало, що в 50 (100,0%) випадків були наявні різного роду мікроциркуляторні

розлади, а саме крововиливи. Місцями їх локалізації були децидуальні оболонки (рис. 5.5.); міжворсинчастий простір (рис. 5.6.) і хоріальні ворсини різного калібру.

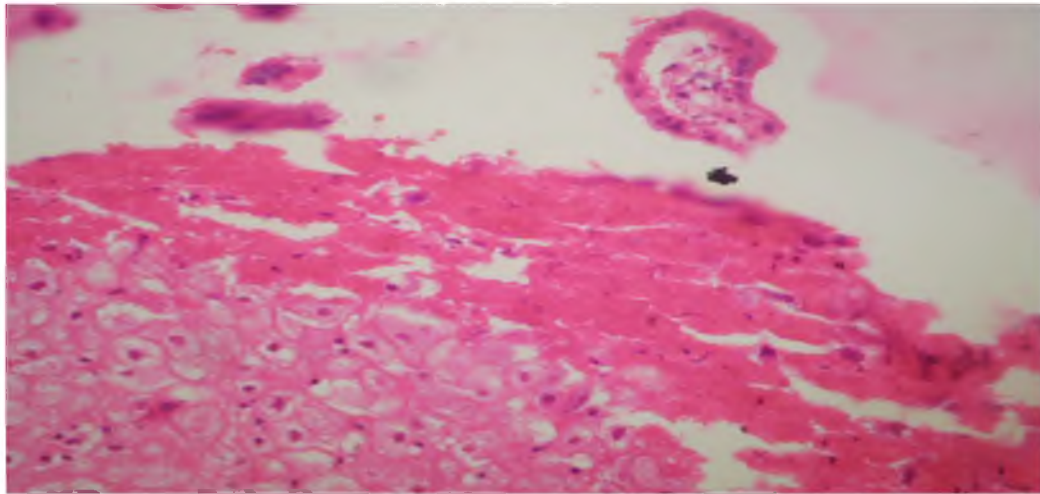


Рис.5.5. Плацента вагітної з невиношуванням. Термін 38-39 тиж. Крововиливи в децидуальні оболонки. Забарвлення гематоксилін-еозином. x200.

Як бачимо, на даних рисунках дуже чітко визначаються досить масивні крововиливи, які деформують і розшаровують децидуальні оболонки і створюють дефекти міжворсинчастого простору, що в подальшому стало б основою фіброзу.

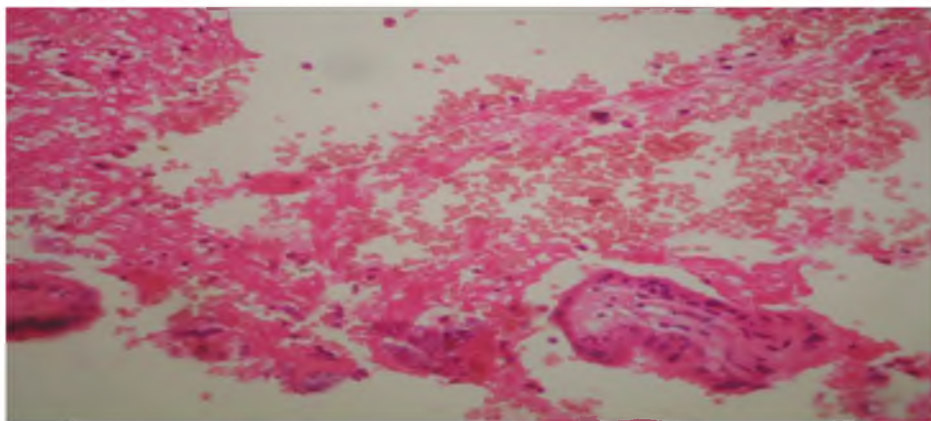


Рис.5.6. Плацента вагітної з невиношуванням. Термін 38 тиж. Крововиливи в міжворсинчастий простір. Забарвлення гематоксилін-еозином. x 200.

Також було проведено імуногістохімічне дослідження з метою визначення ступеня експресії про- та протиапоптозних протеїнів в плацентах жінок з невиношуванням. Нами були виявлені достовірну відмінність від показників групи контролю. Виявлена помірна експресія антигену Вах (2 бали) спостерігалася в ядрах клітин строми, ендотелію та децидуальних клітин. А от в клітинах синцитію, тобто епітелію, експресія була виражена (3 бали), найбільше в ділянках, які межували з ішемічно зміненими. Отримані дані свідчать про виражену активізацію процесів апоптозу. Також відзначено збільшення кількості клітин, в яких були виражені явища апоптозу, апоптозний індекс становив $22,0 \pm 0,5\%$; (значно збільшений в порівнянні з групою контролю, в якій цей показник складав $7,9 \pm 0,25\%$).

Рівень експресії протиапоптозного протеїну bcl-2 у жінок з невиношуванням був слабо виражений (1 бал) в усіх досліджених структурах, а саме в клітинах строми, епітелію ворсин, ендотелії судин, клітинах децидуальної оболонки. Це свідчить про зниження компенсаторних можливостей плаценти у жінок основної групи і підтверджує розвиток у них передчасного старіння плаценти на тлі наявної її дисфункції.

Також було проведено визначення експресії ядерного антигену проліферативної активності клітин. У плацентах від жінок основної групи ступінь експресії PCNA був помірно вираженим (2 бали) в клітинах епітелію та строми та дуже слабо виражений (0-1 бал) в клітинах ендотелію судин. Отримані нами дані свідчать про слабо виражену проліферативну активність клітин плаценти у вагітних з невиношуванням. Виражене зниження експресії ядерного антигену проліферативної активності на тлі виражених процесів апоптозу підтверджує наявність у даної групи вагітних передчасного старіння плаценти та розвитку плацентарної недостатності.

Результати імуногістохімічного аналізу плацент вагітних з невиношуванням представлені в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2.

Особливості експресії Вах, bcl-2 та PCNA в структурах плацент
вагітних основної групи

Назва структурних компонентів плаценти	Ступінь експресії Вах	Ступінь експресії bcl-2	Ступінь експресії PCNA
Епітелій	3	1	2
Строма	2	1	2
Ендотелій	2	1	0-1
Децидуальні клітини	2	1	-

Як бачимо, отримані показники експресії проапоптозного протеїну вищі в порівнянні з даними, одержаними від групи контролю, а показники експресії протиапоптозного протеїну навпаки значно нижчі. Це є свідченням досить масивної загибелі клітин шляхом апоптозу у жінок з невиношуванням (що підтверджується показником апоптозного індексу який в 2,8 рази більший за показник контрольної групи) та опосередковано підтверджує наявність у даної групи вагітних плацентарної дисфункції і передчасного старіння плаценти.

РОЗДІЛ 6

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ

6.1.Визначення прогностичних маркерів невиношування вагітності.

Дослідженню впливу генетичних маркерів на перебіг вагітності було присвячено ряд робіт, у яких аналізували здебільшого вплив материнського та/або плацентарного генотипу на ризик розвитку ускладнень вагітності [50,61,97,168,173]. Окремі поліморфні варіанти генів розглядалися як прогностичні маркери підвищеного ризику переривання вагітності, а для носіїв несприятливих поліморфних варіантів було запропоновано індивідуальні профілактичні заходи [50,94,112,176]. Але в представлених роботах не визначали біометричні показники ембріонів та плодів з урахуванням гормонального гомеостазу та імунологічних особливостей у жінок, а пропонували обмежувати їх застосування за наявності будь-яких ускладнень при вагітності [75,76,119,178]. Внаслідок цього, ізольоване використання генетичних маркерів, у якості прогностичних, зменшило їх цінність та знизило можливість їх практичного застосування[203,266,284,290].

Поліморфізм *A1166C* гена *AGTR1* розглядався як прогностичний маркер переривання вагітності в ранні терміни гестації та прееклампсії у другій половині вагітності [124, 265, 360, 371]. З поміж інших прогностичних маркерів ренінангіотезинової системи (РАС), які визначають особливості кровообігу у вагітних жінок, згаданий поліморфізм впливає на особливості перфузії та реперфузії внутрішніх органів після ішемічних розладів [207,226, 296,362]. Саме тому його аналіз у вагітних із загрозою переривання був обраним для оцінки його прогностичної спроможності та впливу на ембріометричні показники.

Молекулярно-генетичне дослідження *A1166C* поліморфізму гена *AGTR1* було проведено у 63 пацієнток, розподілених на дві групи. До

основної групи було залучено 31 жінку із загрозою переривання вагітності невиношуванням в анамнезі, а до контрольної групи – 32 жінки без цього ускладнення. У 63 пацієток обох груп залучених до дослідження нами було виявлено наступні частоти генотипів: *AA* – 61,90%; *AC* – 30,16%; *CC* – 7,94%. Розподіл генотипів відповідав закону Харді-Вайнберга та достовірно не відрізнявся від частот генотипів за цим поліморфним варіантом, встановленим для представників європейських популяцій. На рис. 6.1 наведено частоту досліджуваних поліморфних варіантів гена у пацієток обох груп.

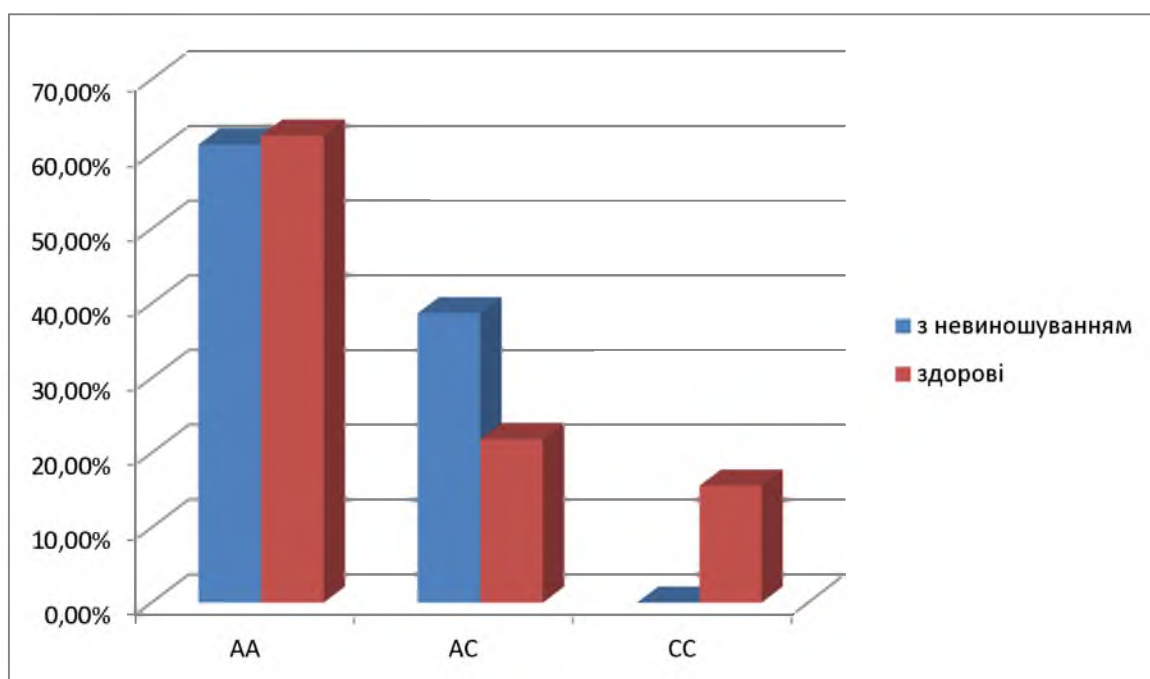


Рис. 6.1 Частота розповсюдження поліморфних варіантів гена *AGTR1(A1166C)*

Частота розповсюдження генотипу *AA* у хворих обох груп достовірно не розрізнялася ($\chi^2=0,03$, $p>0,05$ ВШ=0,95 95%ДІ (0,34-2,63)), спостерігалися відмінності у розповсюдженні генотипу *AC*, частота якого складала 38,71% у пацієток основної групи та 21,88% у пацієток контрольної групи, але зазначені відмінності були недостовірними ($\chi^2=1,39$, $p>0,05$ ВШ=2,26 95%ДІ (0,75-6,82)). У пацієток основної групи взагалі не було виявлено генотипу *CC*, а у пацієток контрольної групи частота цього генотипу була 15,63%.

Зазначені дані щодо частоти генотипу *CC* мали також незначущі відмінності ($\chi^2=3,34$, $p>0,05$).

Оскільки гестаційний процес та особливості кровообігу в першому триместрі вагітності у жінок пов'язані із станом ренін-ангіотензивної системи (РАС) та генами, що її контролюють, нами було проведено сукупний аналіз клініко-генетичних та лабораторних показників, для з'ясування впливу генетичних особливостей пацієнток на перебіг вагітності. Побудова статистичних моделей передбачала залучення у аналіз усіх даних обстеження жінок основної та контрольної групи. Загалом було проаналізовано 16 показників: індекс маси тіла, зріст та артеріальний тиск матерів, поліморфізм гена *AGTR1*, ембріометричні параметри (КТР, ЧСС плода, ОПЯ), середні рівні гормонів (естрадіол, ХГ, ПЛ, прогестерон), імуногістохімічні показники плацент (особливості експресії антигенів Вах, bcl-2, PCNA) та виражені морфологічні зміни посліду (інфаркти, кальцинати, афункційні зони).

Комбінації усіх перерахованих показників використовували для побудови математичної моделі із найкращою класифікаційною спроможністю. Методом бінарної логістичної регресії було визначено (табл. 6.1), що найбільш вагомими та достовірно значущими прогностичними маркерами загрози переривання у вагітних жінок були об'єм плідного яйця (ОПЯ) та поліморфізм гена *AGTR1* у математичній моделі, яка містила шість показників. Наявність генотипу *AC* за умови зменшення об'єму плідного яйця збільшували ризик загрозливого переривання вагітності майже в 5 разів ($ВШ = 4,97$). Для інших показників, а саме – показників КТР, ЧСС плодів, артеріального тиску у матерів, достовірного впливу на загрозу викидня в поєднанні з поліморфізмом гена *AGTR1* виявлено не було.

Таблиця 6.1

Визначення прогностичних маркерів загрозливого переривання
вагітності

Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Статистична значимість	Відношення шансів	Довірчі інтервали 95% ВІ	
Систолічний тиск	0,045	0,074	-0,065	0,088	-0,065	0,088
Діастолічний тиск	-0,065	0,088	0,459	0,937	0,789	1,113
ЧСС ембріона	-0,013	0,017	0,460	0,988	0,955	1,021
КТР, см	2,536	2,519	0,314	12,631	0,091	1758,921
Об'єм плідного яйця	-1,388	0,463	0,003	0,250	0,101	0,619
AGTR1 (AC)	1,604	0,763	0,036	4,973	1,114	22,200

Представлена статистична модель мала високу класифікаційну спроможність. Відсоток прогнозованої належності до основної або контрольної групи хворих, отриманих на основі статистичної моделі, що містила достовірні чинники - поліморфізм гена *AGTR1* та показники ОПЯ (табл.6.2), складав 77,8%.

Також була складена класифікаційна таблиця показників належності до груп. За результатами даної статистичної моделі нами було оцінено також сукупний вплив двох виявлених значущих чинників (ОПЯ та поліморфізму гена *AGTR1*) та з'ясовано, що їх сукупний вплив підвищував ризик загрозливого викидня у 6 разів (ВІ = 6,21 95%ДІ (1,20- 32,3)).

Таблиця 6.2

Класифікаційна таблиця показників належності до груп

Для показників, що спостерігаються		Прогнозовано		
		Група		Процентний показник вірних прогнозів
		контрольна	основна	
Група	контрольна	26	6	81,3
	основна	8	23	74,2
Сумарний процентний показник				77,8

Враховуючи отримані результати щодо прогностичної значущості сукупного визначення поліморфного варіанту гена *AGTR1* та показниками ОПЯ нами було проаналізовано зв'язок між генотипом за досліджуваним геном та ОПЯ (рис.6.2).

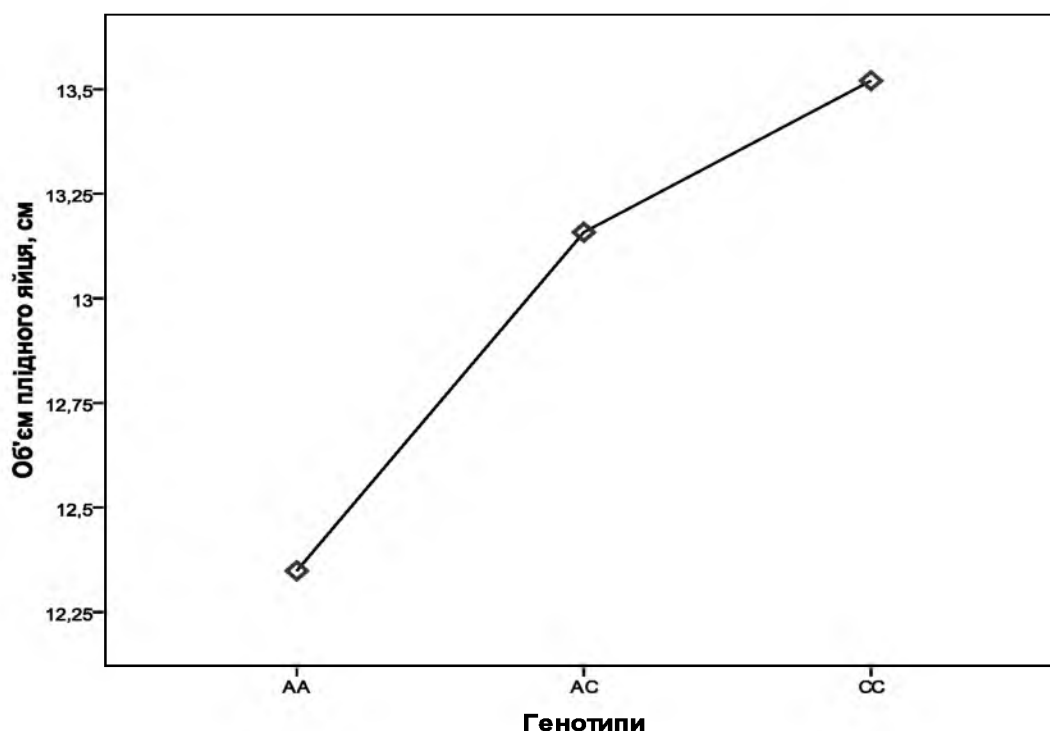


Рис.6.2 Середні показники об'єму плідного яйця залежно від поліморфних варіантів гена *AGTR1*(A1166C)

Середній показник ОПЯ зростав у 63 обстежених пацієнток від генотипу *AA* до генотипу *AC*, і був найбільшим у пацієнток з генотипом *CC* порівняно з пацієнтками з генотипом *AA*, але представлене на рис. 6.2 зростання середніх показників не було значущим. Отже генотип матері за дослідженим геном не мав значущого зв'язку з ОПЯ у загальній групі обстежених, і для цих факторів виявлено незалежний вплив на появу загрози переривання вагітності в ранні терміни гестації.

Важливі відмінності було встановлено при порівняльному аналізі середніх показників ОПЯ у пацієнток основної та контрольної груп. У пацієнток контрольної групи з генотипом *AA* був достовірно підвищеним ($p < 0,05$) середній показник ОПЯ ($13,22 \pm 0,12$) порівняно з пацієнтками з основної групи ($11,44 \pm 0,45$) з цим генотипом. Середні показники ОПЯ за наявності у пацієнток генотипів *AC* та *CC* достовірно не відрізнялися в зазначених групах порівняння – $13,40 \pm 0,29$ та ($11,44 \pm 0,45$), відповідно. Отже, за наявності генотипу *AA* у пацієнток контрольної групи спостерігалось значуще підвищення показника ОПЯ. А при порівнянні середніх показників ОПЯ у пацієнток основної групи залежно від генотипів *AA* та *AC* нами було визначено значущі відмінності ($p < 0,05$). У вагітних основної групи за наявності генотипу *AC* середній показник ОПЯ був $13,08 \pm 0,34$, а за наявності генотипу *AA* – $11,44 \pm 0,45$.

У пацієнток основної групи мали місце випадки завмерлої вагітності та її переривання на фоні загрози. Випадки передчасних пологів були в обох групах. Тому, ми вважали за необхідне дослідити чинники тривалості гестації методом простої лінійної регресії.

Найкращою лінійною моделлю, яка пояснювала залежність між гестаційним віком та 16 досліджуваними параметрами, була представлена в табл.6.3. Значуща лінійна модель включала п'ять показників.

Таблиця 6.3

Визначення маркерів скорочення гестаційного віку у плодів від вагітних з ускладненим та нормальним перебігом вагітності

Показники	Коефіцієнт регресії	Стандартна помилка	Статистична значимість
<i>AGTR1(AC)</i>	5,637	2,128	0,010
<i>Bax</i>	21,760	15,288	0,160
<i>Bcl-2</i>	-0,280	0,148	0,063
<i>ЧСС ембріона</i>	-0,133	0,046	0,006
<i>XГ</i>	0,022	0,261	0,934

Важливими прогностичними чинниками скорочення гестаційного віку були поліморфізм гена *AGTR1* та ЧСС плодів. ЧСС плодів при ускладненому перебігу вагітності та скороченням гестаційного віку складала $116,92 \pm 5,68$, а при нормальному перебігу - $135,22 \pm 1,88$. Тобто, ЧСС плодів була значуще меншою при скороченні гестаційного віку ($p < 0,05$).

6.2. Характеристика материнського генотипу у жінок з невиношуванням вагітності.

При обстеженні вагітних, у тринадцяти із 63 обстежених жінок з ранніми репродуктивними втратами та передчасними пологами, визначеними при подальшому спостереженні, були виявлені переважно генотипи *AA* (84,61%) та *AC* (15,39%). Генотипу *CC* взагалі у цих вагітних жінок виявлено не було.

У 50 жінок з нормальними пологами, які належали до обох груп порівняння, генотип *AA* було виявлено у 28 (56%) жінок, генотип *AC* – 17 (34%) жінок, генотип *CC* – 5 (10%) жінок. Частота виявлення генотипу *AA* мала тенденцію до зниження у жінок з нормальними пологами порівняно з жінками з репродуктивними порушеннями, представленими у табл. 6.4.

Таблиця 6.4

Характеристика материнського генотипу у жінок з ускладненим перебігом вагітності з урахуванням групи порівняння

<i>Ускладнення вагітності</i>	<i>Число спостережень</i>	<i>Гестаційний вік</i>	<i>Материнський генотип</i>	<i>Група порівняння</i>
Відмерла вагітність	n=3	9 тиж	AA	основна
Самовільний викидень	n=2	8-9 тиж	AA	основна
Передчасні пологи	n=6	36 тиж	AA (n=5), AC (n=1)	основна
Передчасні пологи	n=2	36 тиж	AA (n=1), AC (n=1)	контрольна

Виявлені особливості не були випадковими, та знайшли пояснення після аналізу медичної документації. У жінок основної групи була проведена токолітична терапія за наявності клінічних проявів загрозливого викидня, що на нашу думку сприяло перериванню у них вагітності за рахунок вторинної ішемії при реперфузії матки. За літературними джерелами, саме у носіїв генотипу AA відбувається вторинна ішемія на тлі відновлення кровотоку у зв'язку з відсутністю пресорного ефекту судинного рецептору ангіотензину II типу 1. У носіїв генотипу CC підвищується рівень згаданого ферменту і в судинному тонусі переважають пресорні ефекти, за наявності яких локальний кровоток відновлюється з більшою швидкістю [52, 362]. Згадані нами ефекти були встановлені і іншими авторами, які показали, що за наявності у жінок генотипу CC в гомозиготному або гетерозиготному станах підвищується кровоток у пупочній артерії у вагітних з преєклампсією, тобто цей генотип за умови васкулярних розладів у вагітних забезпечує краще кровопостачання плодів [141, 172, 356,370].

З'ясована нами асоціація між ОПЯ, генотипом *AGTR1* із загрозовим викиднем у вагітних та виявлене переважання генотипу *AA* у вагітних з ранніми репродуктивними втратами, які отримували токолітичну терапію, вказують на необхідність подальших досліджень в цьому напрямку. Загалом материнський генотип *AC* був асоційованим із скороченням гестації, але кровопостачання та біометричні показники плодів були кращими за його наявності. Потреба подальшого аналізу цих особливостей пов'язана з необхідністю розробки спеціальних підходів до застосування токолітичної терапії у вагітних із загрозовим викиднем та генотипом *AA*.

Зважаючи на дані регресійного аналізу, нами було досліджено у 63 обстежених жінок зв'язок між поліморфними варіантами гена *AGTR1* та показниками середнього рівня гормонів (естрадіолу, ХГ, ПЛ). Показники середнього рівня естрадіолу достовірно не відрізнялися у вагітних із генотипом *AA* порівняно з вагітними із генотипом *AC*, але мали значущі відмінності ($p < 0,05$) порівняно з вагітними із генотипом *CC* (рис.6.3). За наявності генотипу *CC* у вагітних показник середнього рівня естрадіолу в крові був значимо найвищим. Показники середнього рівня ХГ мали такі самі розбіжності (рис.6.4). Достовірні відмінності у показниках ХГ ($p < 0,05$) було виявлено серед вагітних із генотипами *AA* та *AC* порівняно з вагітними із генотипом *CC*. А середні показники ХГ у вагітних із генотипами *AA* та *AC* достовірно між собою не відрізнялися. Показник середнього рівня ХГ був значимо найвищим у вагітних із генотипом *CC*. Що стосується показників середнього рівня ПЛ (рис.6.5), то достовірно найвищим ($p < 0,05$) цей показник також був у вагітних із генотипом *CC* порівняно з вагітними із генотипами *AA* та *AC*, а показники останніх між собою не відрізнялися. Визначені закономірності можуть бути обумовлені невеликим числом носіїв генотипу *CC* у загальній вибірці та відсутністю серед основної групи носіїв генотипу *CC*, що також потребує подальших досліджень.

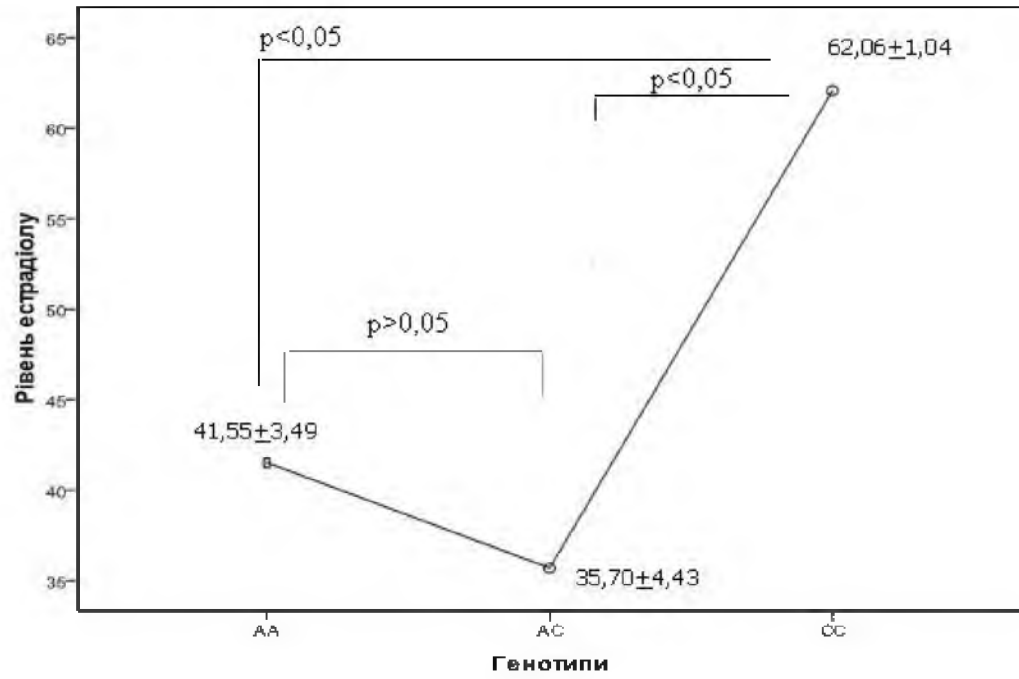


Рис.6.3 Показники середнього рівня естрадіолу залежно від поліморфних варіантів гена *AGTR1(A1166C)*

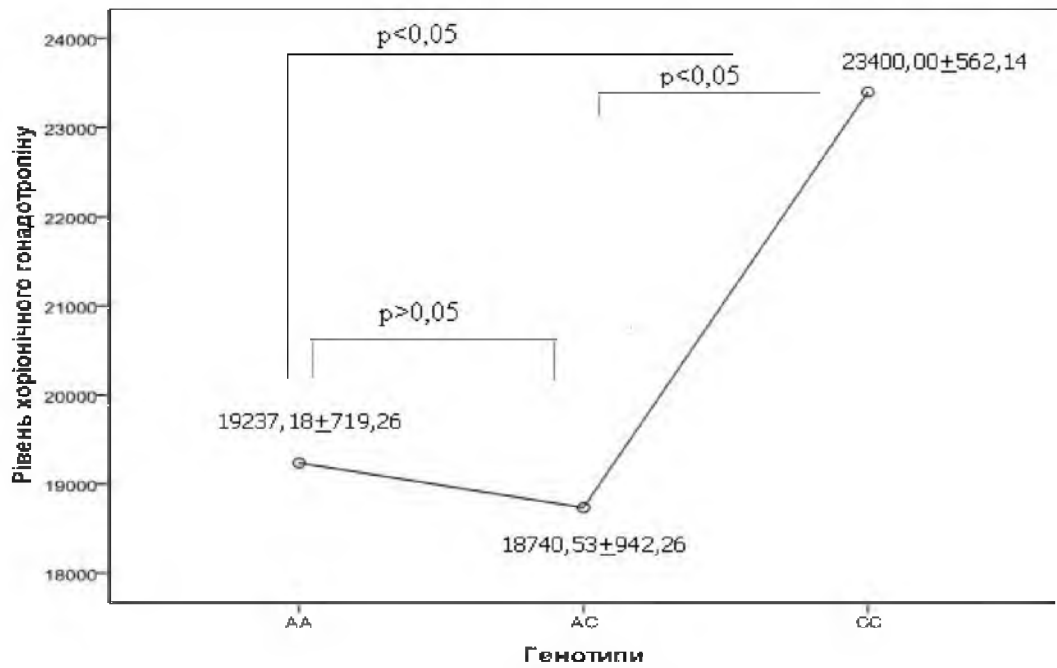


Рис.6.4 Показники середнього рівня хоріонічного гонадотропіну залежно від поліморфних варіантів гена *AGTR1(A1166C)*

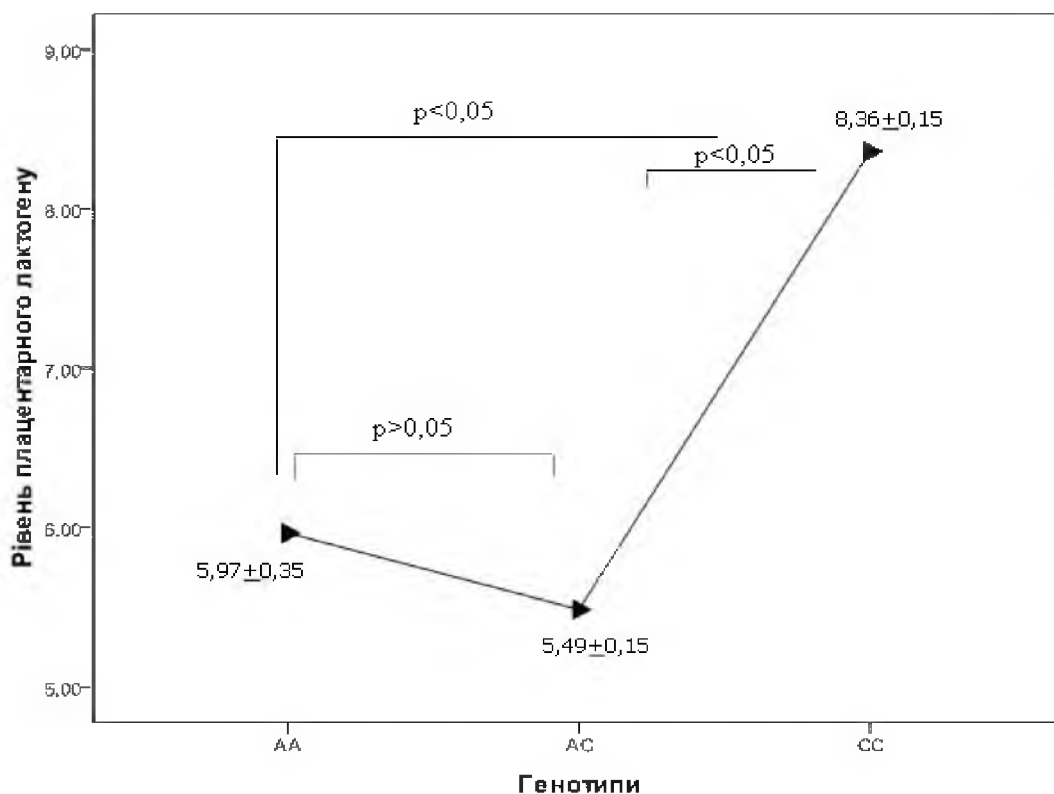


Рис.6.5 Показники середнього рівня плацентарного лактогену залежно від поліморфних варіантів гена *AGTR1*(A1166C)

Дослідження взаємозв'язку материнського генотипу з показниками рівнів гормонів дало наступні результати: за наявності генотипа AA та AC рівень естрадіола був нижчим, ніж в групі контролю (35,70 проти 62,06), рівень ХГ був значно нижчим (18740 проти 23400), така ж тенденція спостерігалась при дослідженні рівня ПЛ (5,49 проти 8,36).

Оскільки показано, що біометричні показники ембріонів та плодів також асоційовані із загрозою переривання та ускладненнями вагітності нами було проведено аналіз можливих чинників впливу на ОПЯ, КТР та ЧСС у плодів методом лінійної регресії з урахуванням материнського генотипу за геном *AGTR1*.

Поліморфізм гена *AGTR1* за рахунок участі в регуляції кровотоку в матці впливав на біометричний показник - ОПЯ. Для вирішення питання щодо вагомості впливу на виникнення загрози переривання нами було проаналізовано вплив найбільш вагомих маркерів, які було обрано методом

бінарної логістичної регресії з поступовим включенням досліджуваних показників (табл.6.5).

Таблиця 6.5

Визначення прогностичних маркерів загрозового переривання
ранніх термінів гестації при доношеній вагітності

Показники	Коефі цієнт регресії	Стан дартна помилка	Статис тична значимість	Відно шення шансів	Довірчі інтервали 95% ВІІ	
<i>AGTR1(AC)</i>	1,799	0,748	0,016	6,043	1,394	26,197
<i>Об'єм плідного яйця</i>	-0,948	0,521	0,069	0,388	0,140	1,075

Як видно з табл. 6.5 вагомим маркером виникнення загрози переривання вагітності був материнський генотип *AC* за геном *AGTR1*, за його наявності ризик появи загрози переривання в ранні терміни гестації зростав у 6 разів. Серед вагітних основної групи частота виявлення генотипу *AA* складала – 45%, *AC* – 55%, а серед вагітних контрольної групи: *AA* – 63,33%, *AC* – 20%, *CC* – 16,67%. Оцінкою класифікаційної спроможності даної моделі нами було з'ясовано, що генетичний аналіз материнського генотипу на 74% прогнозував загрозу переривання вагітності у обстежених жінок.

РОЗДІЛ 7

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З НЕВИНОШУВАННЯМ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНО ОБГРУНТОВАНІ МЕТОДИ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ В СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА- ПЛІД

В даний час попри значне розмаїття досліджень, які підтверджують актуальність та виражену терапевтичну активність допологової підготовки жінок груп високого перинатального ризику, зокрема і з невиношуванням, практично надзвичайно часто доводиться стикатися з випадками, коли жінка, маючи в анамнезі звичне не виношування і перинатальні втрати, не була належним чином обстежена до настання вагітності і не була попереджена про високу імовірність ускладнень наступної вагітності. Тому, на жаль, про етіологічну терапію мова не йде. В таких умовах лікарю доводиться підбирати симптоматичну терапію для купірування загрозливих проявів і паралельно проводити всебічне обстеження жінки з метою виявлення причин порушеного стану. Тому представляється особливо актуальним використання розроблених ранніх критеріїв діагностики, що дозволяють не тільки вчасно виявляти патологічні зрушення гестаційного процесу та функціонуванні фетоплацентарного комплексу, але й обирати найбільш раціональну лікувальну тактику у відношенні кожної пацієнтки групи ризику по невиношуванню[276,279].

Провівши аналіз даних, отриманих при проведенні ехографічного, генетичного обстежень, визначення концентрацій плацентарних гормонів в сироватці крові 50 вагітних з невиношування та 50 жінок з неускладненим перебігом гестаційного процесу, а також провівши ретельний аналіз клініко-анамнестичних даних ми розробили критерії ранньої діагностики порушень в системі мати-плацента-плід у вагітних з невиношуванням та специфічну тактику ведення вагітності у таких жінок.

Таблиця 7.1

Аntenатальна шкала оцінки порушень в системі мати-плацента-плід
на тлі невиношування

Показник	1 бал	2 бали	3 бали
Вік вагітної	Менше 18 років	20-35 років	35 і старше
Загальний, гінекологічний анамнез	Запальні захворювання	Оперована матка	Артеріальна гіпертензія
Репродуктивний анамнез	Ранні репродуктивні втрати	Пізні репродуктивні втрати	Ранні та пізні репродуктивні втрати
Загроза переривання вагітності	1 триместр	1, 2 триместр	Протягом всієї вагітності
Гормональна реакція ФПК	напруги	нестійка	недостатність
Зміни при УЗД	Загроза переривання вагітності	Часткове відшарування хоріона	Відставання КТР та ОПЯ на ≥ 2 тиж, ретрохоріальна гематома $V > 22$ мм, виражене багатоводдя з грубою ехо «+» суспензією в амніотичній порожнині, СЗРП.
Ген AGTR1	Генотип AC	Генотип AC і AA	Генотип AA
Стан ФПК на тлі терапії	Без змін	Без змін	Зниження

В результаті проведених досліджень нами запропонована вказана вище антенатальна шкала оцінки важкості порушень в системі мати-плацента-плід на тлі невиношування, яка включає анамнестичні, клініко-лабораторні, ультразвукові, генетичні та гормональні дослідження, а також реакцію фетоплацентарного комплексу на терапію.

При оцінці 1 бал вірогідність формування ранньої фетоплацентарної недостатності у жінок з невиношуванням – низька, при оцінці 2 бали – помірна вірогідність, тобто є ймовірність розвитку ПД, що потребує призначення адекватної терапії, 3 бали – висока вірогідність, характеризується розвитком виражених порушень в системі мати-плацента-плід, тобто первинної ПН, що супроводжується вираженими ознаками загрози переривання вагітності та внутрішньоутробного страждання плода, може привести до втрати вагітності, затримки розвитку та антенатальної загибель плода. Обов'язковим є призначення терапії, максимально спрямованої на більшість патогенетичних ланок.

Вагомий внесок в оцінку ступеня важкості плацентарної дисфункції додають результати, що характеризують функціональну активність гормонпродукуючої функції ФПК та ехографічні показники розвитку ембріона. До специфічних гормонів ФПК відносяться плацентарний лактоген, естріол, хоріонічний гонадотропін, прогестерон. Відомо, що рівень гормонів ФПК відображає рівень адаптаційно-компенсаторних процесів в фетоплацентарному комплексі. Аналіз концентрацій гормонів ФПК дозволяє виявити функційні порушення в ранні терміни вагітності. При проведенні дослідження рівня плацентарних гормонів у 31 вагітної з невиношуванням нами виділено 4 типа гормональних реакцій: нормальний тип, підвищений тип напруги, нестійкий тип, недостатність гормональної реакції.

Нормальний тип характеризується вмістом гормонів, що відповідає середньому показнику. Підвищений тип напруги характеризується підвищенням концентрації одного гормону або декількох порівняно з нормальними показниками. Нестійкий тип характеризується поєднанням

підвищення концентрації одних зі зниженням вмісту інших гормонів ФПК. Це свідчить про порушення функціонування фетоплацентарного комплексу та неефективність призначеної терапії. Недостатність гормональної реакції характеризується зниженням концентрації всіх гормонів, що продукуються плацентою. Така картина є свідченням виражених довготривалих розладів функціонування фетоплацентарної системи та розвитку на цьому тлі плацентарної недостатності.

Ультразвукова фетометрія дозволяє виявити ранні ознаки формування ПД, що може привести до звичної втрати вагітності. У всіх вагітних проводилось молекулярно-генетичне визначення A1166C поліморфізму гена AGTR1. При дослідженні нами були виявлені наступні генотипи: AA- 61,90%, AC- 30,16 %, CC- 7,94%. В ході проведення статичної обробки результатів визначено, що найбільш достовірними і статистично значимими прогностичними маркерами загрози переривання вагітності були об'єм плідного яйця та поліморфізм гена AGTR1. Материнський генотип AC за вказаним геном в поєднанні зі зменшенням ОПЯ підвищували ризик загрози викидня в 6 разів ($ВШ = 6,21 \text{ } 95\%ДІ (1,20- 32,3)$). Дослідження генотипа матері (генотип AC) дозволяє передбачити невиношування теперішньої вагітності та провести своєчасну корекцію.

Проаналізувавши всі отримані дані, ми розробили схему медикаментозної корекції розладів функціонування системи мати-плацента-плід. З метою перевірки ефективності розробленої схеми основну групу вагітних було розділено на 2 підгрупи: 25 жінкам призначена розроблена нами схема терапії (1 підгрупа), а 25 вагітних (2 підгрупа) отримували стандартну терапію. Комплексна терапія ранніх проявів ПД в жінок 1 підгрупи була розпочата в ембріональному та ранньому фетальному терміні в адекватному обсязі, на підставі виявлених ультразвукових критеріїв та зміни рівня гормонів фетоплацентарного комплексу.

Розроблена нами схема медикаментозної корекції включала декілька основних напрямків: гормональна (препарати прогестерону), антиагрегантна,

спазмолітична, седативна, імуномодуюча терапія, а також застосування препаратів, що покращують метаболізм та борються з гіпоксією.

Показник 2-3 бали за розробленою шкалою був підставою для назначення лікування. вагітним основної групи була призначена терапія. У 20 (40,0%) випадках, в яких спостерігались поєднане зменшення ОПЯ та амніону, а також явища тривалої загрози переривання вагітності і зниження рівня прогестерона в сироватці крові, була призначена гормональна терапія гестагенами (утрожестан по 200мг 2 рази в день до 16 тижнів вагітності). Наслідком призначення даної терапії стало зникнення клінічних симптомів загрозливого викидня, а саме болей внизу живота та гіпертонусу матки, а також збільшення об'єму плідного яйця, амніона та подальший нормальний розвиток ембріона. Гормональна терапія у цих жінок дала можливість в 84,0% запобігти появі загрози переривання вагітності в більш пізніх термінах, попередити формування плацентарної недостатності і як наслідок вдвічі зменшити передчасне старіння плаценти. Усі вагітності завершилися строковими пологамі з народженням дітей без порушень загального стану. Доцільність застосування препаратів прогестерону при невиношуванні вагітності знаходить своє підтвердження у багатьох дослідженнях [98,177, 180, 196, 259, 275,323,327].

У 8 (16,0%) вагітних на першому УЗД діагностовано відставання показників КТР ембріона від нормативних значень більше ніж на 2 тижні. У 24 (48,0%) жінок виявлено порушення синтезу та всмоктування навколоплідних вод різного роду. Даній групі вагітних також була застосована гормональна терапія (утрожестан по 200мг 2 рази в день до 12 тижнів гестації). Крім того цим жінкам назначалась антиагрегантна терапія (аспірин 100 мг/доб), спрямована на подолання мікроциркуляторних розладів в плаценті. На фоні застосування даної схеми терапевтичної корекції порушень була відзначена позитивна динаміка, а саме нормалізація приросту фотометричних показників та кількості навколоплідних вод. Самі пацієнтки також відзначали покращення загального самопочуття. Однак, незважаючи на успішність

терапії в першому та на початку другого триместру, вагітність у даної групи жінок завершилась передчасними пологами .

У 19 (38,0%) жінок, які скаржились на болі внизу живота, а при УЗД визначалось ізольоване зменшення об'єму амніотичної порожнини, було призначено спазмолітичну і седативну терапію (магне В6 по 1 табл 2 рази на день, папаверин 10мг 1 раз на добу, персен 1 таб на добу). Під впливом вказаної терапії відбулася нормалізація об'єму амніотичної порожнини.

У 14 (28,0%) жінок з діагностованою в ранніх термінах (7-8 тиж) ретрохоріальною гематомою окрім спазмолітичної (папаверин 10мг 1 раз на добу) та гормональної (утрожестан по 200мг 2 рази в день) терапії призначали також метаболічну терапію (актовегін по 200 мг 3 рази в день 3 тижні) з метою покращення плацентації. В подальшому при УЗ контролі через тиждень у даної групи жінок відзначався лізис гематоми, зменшення її розмірів та організація. Не було виявлено жодних ознак гіпоксії чи затримки розвитку плода.

Враховуючи наявність генотипа АС у пацієнток з невиношуванням, а також виражені порушення функціонування ФПК вагітних основної групи з 16 тижнів вагітності їм призначено імуномодулюючу терапію (протефлазид по 12 крапель 2 рази на добу 5 днів, згодом по 15 крапель 2 рази на добу 14 днів). Позитивний вплив імуномодуляторів на перебіг гестаційного процесу у жінок з невиношуванням описують також закордонні автори [42, 77, 206, 231, 278, 304, 310, 347]

З метою перевірки ефективності розробленої схеми проводилось визначення рівня гормонів фетоплацентарного комплексу до і після призначення медикаментозної корекції. Показники рівня гормонів фетоплацентарного комплексу у вагітних обох підгруп до та після лікування представлені в табл.7.2.

Таблиця 7.2

Показники рівнів гормонів ФПК у вагітних з невиношуванням
на тлі лікування

Група	Естрадіол		ХГ		ПЛ		Прогестерон	
	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.	До лікув.	Після лікув.
1 підгрупа	1,63± 0,06	12,54 ±0,36	13720 ±1048	17543 ±1056	1,030 ±0,15	1,450 ±0,25	105,38 ±4,47	135,45 ±4,69
2 підгрупа	1,96± 0,18	3,14± 0,39	12860 ±1046	13460 ±1026	1,085 ±0,12	1,155 ±0,18	107,95 ±3,23	115,65 ±4,22

Примітка: достовірність різниці показників відносно групи контролю $p < 0,05$

Була виявлена позитивна динаміка, а саме підвищення рівнів гормонів у вагітних 1 підгрупи (патогенетична корекція) порівняно з 2 підгрупою (стандартна схема лікування).

Також було проведено аналіз частоти ускладнень, результатів вагітності і пологів у порівнюваних групах наведені в таблиці 7.3.

Таблиця 7.3

Частота ускладнень вагітності та пологів жінок з невиношуванням при застосуванні стандартної і патогенетичної терапії

Ускладнення вагітності, пологи	1 підгрупа	2 підгрупа
Гестоз	3 (12,0%)	6 (24,0%)
Тривала загроза переривання вагітності	5 (20,0%)	11 (44,0%)
СЗРП	2 (8,0%)	4 (16,0%)
Передчасні пологи	1 (4,0%)	4 (16,0%)
Термінові пологи	24 (96,0%)	21 (84,0%)

Примітка: достовірність різниці показників відносно групи контролю $p < 0,05$

Ознаки СЗРП і гіпоксії плоду у вагітних, що перебували на стандартній терапії, виявлялись частіше в 2 рази, гестози - у 2 рази, тривала загроза переривання вагітності - у 2,2 рази частіше, ніж у вагітних, що перебували на розробленій нами патогенетичній терапії. Частота передчасних пологів знизилася у 4 рази. Це є свідченням доцільності і обґрунтованості застосування розробленого нами методу лікування вагітних з невиношуванням.

Отже, раннє виявлення ультразвукових маркерів несприятливого перебігу вагітності, визначення концентрації плацентарних гормонів та проведення генетичних досліджень у пацієнток з невиношуванням в анамнезі дозволяє не тільки визначити вірогідність можливих ускладнень і несприятливого результату вагітності, але і вчасно підібрати адекватну патогенетично обґрунтовану терапію.

Нами також було проведено дослідження стану 40 новонароджених від жінок з обох підгруп. Отримані результати наведені в таблиці 7.4.

Таблиця 7.4

Стан новонароджених від матерів з невиношуванням залежно від схеми лікування.

Оцінка за шкалою Апгар, бали	Група обстежених жінок	
	1 підгрупа	2 підгрупа
10-8	11(55,0%)	5(25,0%)
7-5	7(35,0%)	11(55,0%)
менше 5	2(10,0%)	4(20,0%)

Як видно з отриманих даних, відсоток новонароджених з легкою асфіксією від жінок, які приймали розроблену нами патогенетичну терапію, був в 1,6 разів нижчим, ніж у жінок, що приймали стандартне лікування. Вдвічі вищим був відсоток дітей народжених в важкій асфіксії.

Також досліджено показники фізичного розвитку новонароджених в ранньому неонатальному періоді. При цьому в 1 підгрупі в 2 рази частіше у

дітей відмічались ознаки функціональної незрілості. Діти погано витримували температуру тіла, часто зригували, м'язовий тонус і фізіологічні рефлексy у них були знижені. Народилося живими в 1 підгрупі 25 (100%) дітей, а в 2 підгрупі 18 (90,0%) та 2(10,0%)мертвими.

Наведені дані підтверджують виражену різницю між даними обох підгруп. Це підтверджує сприятливий вплив нашого методу не лише на перебіг вагітності, а і на стан новонародженого.

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Безперервний прогрес акушерської науки щоразу виявляє патологічні процеси, пов'язані з гестацією та пренатальним захистом плода. Проблема невиношування вагітності набула широко поширення і детально досліджується у всьому світі. В сучасну практику широко впроваджуються різноманітні методики терапії, спрямовані вплинути на етіологію та основні ланки патогенезу, однак дана проблема і досі залишається актуальною [1,8,16,17,28,51,66,72].

Невиношування становить 10-20% всіх вагітностей. Середня поширеність жінок з одним викиднем в анамнезі становить 11% [270]. Це суттєво впливає на фізичне та психологічне самопочуття жінок. Дослідження показують, що рівень стресу, пов'язаний з викиднем, може бути еквівалентним рівню мертвонародженості недоношеної дитини і може спричинити посттравматичний стресовий розлад [126]. Згідно даних останніх мета-аналізів, ризик викидня зростає за послідовним біологічним градієнтом від 11% у тих жінок, в анамнезі яких не було викидня, до 64% у жінок з кількістю шість або більше викиднів в анамнезі [95,96,157].

Важливе значення при цьому належить порушенням функції системи мати-плацента-плід та плацентарній недостатності, що формується на цьому тлі. Як поширене ускладнення вагітності (згідно з результатами різних досліджень 4 - 22%), плацентарна недостатність пов'язана з гіпоксією та затримкою росту плода і є однією з провідних причин антенатальних захворювань плода та в подальшому перинатальної смертності [217,230].

Гіпоксія плоду, сповільнення збільшення його ваги протягом внутрішньоутробного розвитку зазвичай поєднуються з пошкодженнями або неповноцінним розвитком центральної нервової системи, що в подальшому проявляється порушенням адаптації дитини в період новонародженості,

підвищеним ризиком захворювань, а в більш пізньому віці - порушеннями фізичного та інтелектуального розвитку дітей [240].

Дисфункція плаценти (ПД) — синдром, спричинений структурними і функціональними змінами в роботі плаценти і є наслідком складної реакції плода та плаценти на різного роду патологію в організмі матері. Причиною його є порушення адаптаційних механізмів та компенсаторних реакцій системи мати-плацента-плід на різних рівнях (від молекулярного до органного). Даний стан супроводжується розладами усіх функцій плацентарної системи, зокрема антитоксичній, ендокринній, транспортній, метаболічній, трофічній [31,66]. В свою чергу, це призводить до патологічних станів внутрішньоутробного плода і новонародженого. Дисфункція плаценти часто спостерігається у жінок зі звичним невиношуванням і є одним з провідних етіологічних факторів ранніх перинатальних втрат [69,72, 291,311].

Тому ми поставили собі за мету оптимізацію методів діагностики та лікування невиношування вагітності на основі вивчення особливостей материнсько – плодових взаємовідносин.

Для виконання поставленої мети та завдань дослідження проведено обстеження 100 вагітних, які розподілені на 2 групи:

- Основна група (50 жінок) - вагітні, які мали невиношування вагітності в анамнезі.
- Контрольна група (50 жінок) - здорові вагітні з необтяженим анамнезом, без проявів невиношування і дисфункції плаценти під час перебігу вагітності, клініко-параклінічні показники яких слугували контролем для порівняння даних обстеження вагітних основної групи спостереження.

Аналіз місць проживання вагітних груп дослідження показав, що в основній групі 76,0% є мешканцями міста, а 24,0% жительки сільської місцевості. В контрольній групі 80,0% вагітних проживали в місті та 20,0% проживали в сільській місцевості. Відзначено більш як втричі вищий

відсоток жінок з невиношуванням серед жителів міста, що імовірно пов'язано з більш вираженим впливом негативних факторів оточуючого середовища на дану групу вагітних. Середній вік вагітних основної групи дослідження склав 26,2 роки, порівняно з контрольною групою 22,6 років,

Слід звернути увагу, що в основній групі вік жінок понад 30 років має місце в 24,0% випадків, порівняно з 12,0% у здорових вагітних, що узгоджується з даними, які відзначають вищу ймовірність розвитку невиношування у старших за віком вагітних[45,47,200]. Крім того, у старших за віком вагітних вищим є ризик розвитку порушень функціонування фетоплацентарного комплексу, що також може бути провокуючим чинником різних проявів невиношування.

У жінок з невиношуванням виявлено значно сильніший вплив негативних факторів. Більш прогностично несприятливими факторами були медико-демографічні і соціально-психологічні (показники в основній групі в 2,5 і 2 рази вищі відповідно).

Варто зазначити, що у вагітних з невиношуванням в анамнезі частіше вивлялись інфекційні захворювання, зокрема гостра респіраторна вірусна інфекція, пневмонії, бронхіти, а також захворювання шлунково-кишкового тракту. Останнє дозволяє припустити, що в генезі даного ускладнення вагітності значну роль відіграє наявність хронічної персистуючої інфекції в організмі жінки, а також інфікування[114,115,213].

Розлади менструальної функції (здебільшого різного роду посилення крововиділення та кровотечі, що часто супроводжувались больовим синдромом) у вагітних з невиношуванням зустрічались значно частіше, що може бути свідченням локальних мікроциркуляторних порушень у даної групи жінок. Нормальна менструальна функція у жінок групи контролю мала місце в 76,0% випадків, проти 46,0% у жінок основної групи спостереження. Запальні процеси статевих органів також відзначались частіше (відповідно 72,0% і 32,0%), як і ерозія шийки матки (26,0% і 16,0%) та безпліддя (12,0% і 8,0%). Отримані результати дані свідчать про досить

виражену роль обтяженого гінекологічного анамнезу у розвитку не виношування вагітності.

У жінок з невиношуванням відзначалась досить висока частота ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду. У вагітних з невиношуванням вищим був відсоток ранніх і пізніх гестозів (28,0 і 20,0%, проти 16,0 і 8,0 %). Практично у $\frac{3}{4}$ (72,0%) зафіксована загроза переривання вагітності та мали місце кровомазання, наслідком яких стала анемізація вагітних. Вищим був відсоток ускладнень в самому процесі пологів у жінок з невиношуванням, зокрема передчасне вилиття навколоплідних вод – 40,0%, слабкість пологової діяльності – 24,0%, дистрес плода - 32,0%, кровотечі – 20,0%, стрімкі пологи – 16,0%. У 32,0% (16 роділь) проводилось застосування вакуум – екстрактора та перінеотомії, що було спричинено дистресом плода наприкінці I та в II періоді пологів. Вищим був і відсоток кесарських розтинів (14,0% проти 3,0%). В групі вагітних з невиношуванням значно частіше спостерігалися післяпологові ускладнення (28,0% проти 6,0% в контрольній групі, $p < 0,05$). З них з найбільшою частотою виявляли транзиторну гарячку та субінволюцію матки (12,0% в основній групі і 2,0% у контрольній групі та 10,0% проти 2,0% відповідно). Лохіометра спостерігалась у 6,0% жінок основної групи спостереження.

В ході аналізу 50 карт розвитку новонароджених від жінок з невиношуванням виявлено високий відсоток асфіксії при народженні різного ступеня важкості (у 50,0% немовлят). Підрахунок балів за шкалою Апгар на першій хвилині після народження дав наступні результати: легка асфіксія(7-5 балів) вивлена у 38,0% новонароджених (у дітей від жінок групи контролю цей показник склав 6,0%) тяжка асфіксія (менше 5 балів) у 12% (проти 4,0%).

В ході аналізу 50 карт розвитку новонароджених від жінок з невиношуванням виявлено високий відсоток асфіксії при народженні різного ступеня важкості (у 50,0% немовлят). Підрахунок балів за шкалою Апгар на першій хвилині після народження дав наступні результати: легка асфіксія(7-

5 балів) вивлена у 38,0% новонароджених (у дітей від жінок групи контролю цей показник склав 6,0%) тяжка асфіксія (менше 5 балів) у 12% (проти 4,0%).

З метою розробки нормативних показників розвитку ембріона та позаембріональних структур, оцінки особливостей розвитку фетоплацентарного комплексу, визначення показників плодової гемодинаміки та мікроциркуляції при нормальній вагітності нами було проведено комплексне УЗД вагітних обох груп.

Особлива увага приділялась моменту візуалізації ембріона. При діаметрі плідного яйця ≥ 14 мм спостерігалася візуалізація ембріона у 42 (84,0%) випадках. Це відповідало 6-тижневій вагітності. У 8 (16,0%) вагітних ембріон візуалізувався пізніше. Подальше контрольне обстеження у 24 (48,0%) пацієнток основної групи визначило відставання куприко-тім'яного розміру від нормальних значень на 6-10 днів. На наступному УЗД, яке проводили через 2 тижні, у 8 (16,0%) випадках виявлено підвищення ембріометричних показників та їх відповідність терміну вагітності, що є свідченням позитивної динаміки. У 12 (24,0%) вагітних КТР ембріона відставав від терміну гестації не більше ніж на 7 днів.

В подальшому при УЗД в динаміці визначались біометричні показники, які відповідали нормальним для даного гестаційного терміну. У 9 (18,0%) вагітних виявлено прогресуюче зниження ембріонального КТР у поєднанні зі зменшенням об'єму плодового яйця, що дало можливість встановити діагноз затримки росту і розвитку ембріона. Затримка розвитку була раннім клінічним симптомом невиношування у даних жінок і свідчила про формування первинної дисфункції плаценти. В подальшому у даних 9 жінок вагітність завершилась перериванням, а саме : у 4 (8,0%) була завмерла вагітність, а у 5 (10,0%) відбувся самовільний викидень в терміні до 9 тижнів. У 8 (16,0%) вагітних на першому УЗД діагностовано відставання показників КТР ембріона від нормативних значень більше ніж на 2 тижні. Затримка росту ембріона визначалась вдвічі частіше при наявності клінічних ознак загрозливого викидня. У той же час спостерігалася чітка тенденція до нормалізації КТР після усунення клінічних

симптомів невиношування. Отримані нами дані свідчать про те, що показник КТР ембріона є найбільш значимими для прогнозування подальшого перебігу та результату вагітності в I триместрі.

Об'єм плідного яйця (ОПЯ) у 11 (22,0%) жінок основної групи відповідав нормативним параметрам. У 39 (78,0%) випадках ви значене зменшення показника нижче норми. В основному це пов'язано зі зменшенням об'єму амніотичної порожнини, при чому в даному випадку об'єм екзоцелома зазвичай зменшується незначно. Встановлено, що зниження ОПЯ та зменшення розмірів амніотичної порожнини є характерним для жінок з невиношуванням. У всіх випадках поєднання цих двох ознак мало клінічні прояви у вигляді ознак загрозливого викидня. У 19 (38,0%) жінок, які скаржились на болі внизу живота спостерігалось ізольоване зменшення об'єму амніотичної порожнини, яке повернулося до нормальних значень при застосуванні спазмолітичних засобів. Проте в 20 (40,0%) випадках, в яких спостерігались явища тривалої загрози переривання вагітності і спазмолітична терапія була мало ефективною спостерігалось поєднане зменшення ОПЯ та амніону. Цим вагітним було призначено гормональну терапію, що дозволило купірувати больовий синдром, однак при повторному УЗД через 2-3 тижні показник ОПЯ надалі відставав від нормативних значень. При тяжких клінічних проявах загрозливого викидня найбільш характерною ультразвуковою ознакою було зменшення ОПЯ, що є показником подальших ускладнень гестаційного процесу та несприятливого його завершення.

При аналізі перебігу гестаційного процесу встановлено, що у 9 (18,0%) жінок вагітність перервалась в ранні терміни. У решти 41 (82,0%) відзначене прогресування вагітності. Однак у цих жінок відзначались різного роду ускладнення, зокрема загроза переривання вагітності – у 26 (52,0%), загроза передчасних пологів - у 12 (24,0%) триместрі, передчасне старіння плаценти - у 22 (44,0%), маловоддя - у 14 (28,0%), гестози ранні і пізні - у 12 (24,0%). Виражені ознаки дисфункції плаценти з порушеннями

компенсаторно-адаптаційних механізмів спостерігалось у 20 (40,0%) випадках, з яких в 4 (8,0%) виявлено СЗРП.

У вагітних, в яких визначили відставання показників ОПЯ, високим був відсоток передчасних пологів (28,0%) та ускладнень пологів (52,0%), зокрема: патологічний прелімінарний період - 6 (12,0%), слабкість пологової діяльності - 12 (24,0%), гіпоксія плоду - 8 (16,0%). Серед вагітних основної групи 27 (54,0%) жінок народили в термін 38-40 тижнів, тобто відбулись строкові пологи.

Прогресуюче зменшення об'єму плідного яйця є достовірним ультразвуковим маркером раннього переривання вагітності. При цьому стабільно знижений показник ОПЯ з чутливістю 77,8% і специфічністю 57,1% є прогностичним критерієм підвищеного ризику загрози переривання вагітності і передчасних пологів.

При аналізі структури хоріона у жінок з невиношуванням у 42 (84,0%) були виявлені особливості пов'язані з його будовою. У 30 (60,0%) спостереженнях визначався хоріон неоднорідної структури з дрібними ехонегативними включеннями. У решти 12 (24,0%) жінок відзначена гіперехогенність хоріона. У 4 (8,0%) пацієнток виявлено значне збільшення товщини хоріона (15 мм) та нерівний контур плодової поверхні.

В ході проведення УЗ дослідження в ранніх термінах (7-8 тиж) у 14 (28,0%) жінок основної групи діагностована наявність ретрохоріальної гематоми. З них у 9 (18,0%) виявлене корпоральне її розташування, а у 5 (10,0%) - супрацервікальне. Характерно, що в половині випадків (7 (14,0%)) виявлялась невелика ділянка відшарування хоріона і відносно невеликий об'єм гематоми – до 20 мл (у середньому $16,5 \pm 2,2$ мл). У іншій половині жінок навпаки виявлено гематому великого об'єму, що всередньому становив $23,1 \pm 4,4$ мл. Критичною була наявність гематоми 25-35 мл, яка була виявлена у 3 (6,0%) жінок і мала корпоральне розташування. В подальшому ці три вагітності перервалися в ранні терміни. У вагітних з ретрохоріальною гематомою відзначались прояви загрози переривання

вагітності, зокрема у 6 (12,0%) жінок було кровомазання, а у 9 (18,0%) періодичні тягнуть болі внизу живота.

В ході проведення кореляційного аналізу між ультразвуковими параметрами плідного яйця та результатом вагітності виявлено ряд значущих взаємозв'язків. До 10 тижнів спостерігалось асоціації між зменшенням об'єму амніона і хоріона з КТР ембріона, внаслідок чого підвищується ризик викидня ($r_1 = 0,67$; $r_2 = 0,63$). У ході лікування під кінець першого триместру окрім поліпшення стану вагітних і зменшення вираженості симптомів загрози викидня відбувалась нормалізація співвідношення між розмірами амніона і КТР ($r_1 = 0,92$). Отже, розмір амніону та ОПЯ є прогностично значущими ознаками для діагностики ускладнень гестаційного процесу.

Отже, в результаті аналізу ехографічних показників виділено специфічні маркери несприятливого перебігу та результату гестаційного процесу у вагітних з невиношуванням в ранніх термінах:

- відставання показника КТР ембріона від гестаційної норми на 2 і більше тижнів, що виявляється в ранніх термінах (до 9 тижнів);
- корпоральне розміщення ділянки відшарування хоріона з утворенням ретрохоріальної гематоми великих розмірів (більше 22 мл);
- постійно прогресуюче виражене зменшення об'єму плідного яйця та амніотичної порожнини, що виявляється при динамічному ультразвуковому дослідженні ;
- збільшена кількість навколоплідних вод в поєднанні з наявністю грубої ехопозитивної суспензії в амніотичній порожнині.

Імовірність розвитку тяжкої первинної дисфункції плаценти і як наслідок ранньої втрати вагітності значно збільшувалася при виявленні 2 і більше з цих маркерів. Тому можна стверджувати, що раннє проведення динамічного УЗ моніторингу параметрів формування та розвитку ембріона і позазародкових структур у вагітних з невиношуванням сприятиме ранньому виявленню прогностично несприятливих ознак і ранньому початку медикаментозної корекції змін ще на тому етапі, коли вони є зворотніми і не

призведуть до серйозних ускладнень гестаційного процесу і перинатальних втрат.

Розлади гормонпродукуючої функції плаценти лежать в основі патогенезу різних ускладнень вагітності, включаючи невиношування. Саме тому ми визначали вміст естрадіолу, хронічного гонадотропіну та плацентарного лактогену у вагітних обох груп в різні терміни гестації.

Аналіз зміни показників рівнів гормонів у вагітних досліджуваних груп (основної та контрольної) показав суттєві відмінності. Згідно отриманих даних, різниця між показниками рівня естрогену у вагітних дослідних груп спостерігалась протягом усього періоду гестації, починаючи з ембріонального періода. Рівень естрадіолу в основній групі вже в ембріональному періоді був на 76,0% нижчим, ніж у групі контролю. У ранньому фетальному періоді цей показник був нижчим на 86,7% відповідно, а в середньому фетальному періоді – на 57,8%. У пізньому фетальному періоді надалі зберігалась тенденція до відставання показника у жінок основної групи від норми на 65,5% у порівнянні з контрольною групою. Характерно, що найнижчий показник рівня естрадіолу ($0,28 \pm 0,01$ нмоль/л) спостерігався у жінок, у яких в подальшому була відмерла вагітність чи самовільний викидень. При аналізі показників рівня естрадіолу по періодам, слід відзначити, що найбільше відставання від норми характерне для ембріонального і раннього фетального періоду (76,0% і 86,7% відповідно).

Проаналізувавши отримані дані, ми дійшли висновку, що показники рівня естрадіолу у вагітних з невиношуванням найбільш віддалені від норми в ранніх термінах гестації, коли тільки відбувається формування плацентарного комплексу. Неповноцінність гормонпродукуючої функції плаценти в ранніх термінах призводить до формування первинної її дисфункції, що клінічно загрозою переривання вагітності, кровомазанням, відшаруванням хоріону в малому терміні та самовільними викиднями.

В ході проведення визначення рівнів ХГ і ПЛ у жінок дослідних груп встановлено, що вміст обох гормонів у вагітних з невиношуванням був

достовірно нижчим порівняно зі здоровими вагітними протягом усього періоду гестації. Рівень плацентарного лактогену у вагітних основної групи був стабільно нижчим за показники групи контролю в усі періоди. А оскільки ПЛ є основним метаболічним гормоном вагітності, отримані дані підтверджують формування дисфункції плаценти у вагітних з невиношуванням.

В ембріональному періоді рівень ПЛ в основній групі був в 1,6 раза меншим (на 39,1%) в порівнянні з показниками групи контролю. У ранньому фетальному періоді цей показник був в 1,3 рази меншим (на 22,7%). В середньому і пізньому фетальному в 2,5 (на 61,5%) та в 2 (на 50,9%) рази менший відповідно. Зниження рівня ПЛ призводить до сповільнення обмінних процесів в організмі матері та погіршення транспортної функції плаценти. Виражене збільшення відставання показників основної групи від групи контролю свідчить про прогресуючу плацентарну дисфункцію і зрив компенсаторних механізмів плаценти, що в свою чергу зумовлює відставання ваги плода від терміну гестації, тобто формування синдрому затримки розвитку плода.

В ембріональному періоді рівень ХГ у жінок основної групи був нижчим в 3,7 разів (на 72,9%) за показники групи контролю. В ранньому і середньому фетальному періодах показники були нижчими в 1,3 (на 20,8%) і в 1,8 (на 43,0%) разів порівняно з контролем. В пізньому фетальному періоді - в 1,5 разів (на 35,4%). Характерно нижчим був і приріст рівня гормону в крові у жінок основної групи порівняно з групою контролю.

Отримані при аналізі концентрації прогестерону результати показали значне зниження концентрації прогестерону в сироватці крові жінок з невиношуванням. Так, в ембріональному періоді показники групи контролю в 3,1 рази (на 67,4%) перевищували показники основної групи. Подібна тенденція мала місце впродовж усієї вагітності. В ранньому і середньому фетальному періодах рівень прогестерону у жінок з невиношуванням був відповідно в 3,4 (на 70,2%) і в 2,3 (на 55,7%) рази нижчим, ніж у здорових

вагітних. В пізньому фетальному періоді різниця показників становила 68,4% (в 3,2 рази нижче норми). Як бачимо з отриманих показників, рівень прогестерону, основного гормону, що сприяє збереженню вагітності, у жінок з невиношуванням був значно нижчим за норму протягом усього гестаційного процесу. Характерно і те, що з-поміж усіх досліджених гормонів ФПК саме рівень прогестерону був найбільше знижений.

Згідно отриманих даних, показники рівня гормонів відрізнялись у вагітних обох груп. Так, у жінок основної групи спостерігався значно повільніший темп наростання рівня гормонів і відставання кількісних показників порівняно з групою контролю. Це, в свою чергу, є свідченням порушення гормональної функції плаценти, а отже і маркером фетоплацентарної дисфункції, що розвивається.

В ході проведеного морфологічного дослідження плацент від жінок з невиношуванням були виявлені певні зміни. У 38 (76,0%) випадках визначалось помірне зниження ваги плаценти всередньому до $400 \pm 20,5$ (при порівнянні з даними групи контролю зменшення маси на 23,0%). Плацентарна тканина бордового кольору, досить темна, розподіл на долі виражений незначно і самі долі помітно відрізняються за розмірами. Тобто у цих жінок спостерігалась тенденцією до гіпоплазії плаценти, що є проявом плацентарної дисфункції.

Також макроскопічно були виявлені численні зміни, зокрема значна кількість кров'яних згустків з материнського боку плаценти у 34 (68,0%) випадках, білісуваті ділянки ішемічних інфарктів – у 20 (40,0%). При візуальному огляді пуповини в більшості випадків спостерігалось різного ступеня вираженості варикозне розширення вен, а в 5 (10,0%) випадках виявлені несправжні вузли.

У 45 (90,0%) випадках виявлено різного типу незрілі хоріальні ворсини. У 21 (42,0%) випадку виявлено хаотично склерозовані ворсини. Даний тип незрілості характеризується безладним розташуванням невеликих ворсин зі значно збідненою судинною мережею та досить щільним

стромальним компонентом. У 8 (16,0%) знайдені проміжні диференційовані ворсини, які переважно розташовані субхоріально і характеризувались потоншеним епітелієм, великою кількістю афункційних зон (ділянки склесних ворсин) та синцитіальних містків.

У 16 (32,0%) плацентах знайдено тип диссоційованого розвитку котиледонів, в яких виявлялись мікроциркуляторні розлади, місцями повна закупорка судин, ділянки склерозу та фіброзу. Надмірна активність фібробластів і посилення продукції колагену зумовлює здавлювання капілярів, що веде до порушень газообміну та метаболізму в системі мати-плацента-плід. Наявність значної кількості ворсин з ознаками гістологічної незрілості призводить до зменшення функціонально активної площі хорального дерева, а відповідно спричинятиме посилення явищ внутрішньоутробної гіпоксії плода. В 32 (64%) випадків знайдені термінальні ворсини, які цілком оточені фібриноїдом. Наявні лише поодинокі функціонально активні цитотрофобласту. Для таких ворсин характерна практично повна відсутність епітелію. Судинна мережа також значно збіднена. Посеред скупчення фібриноїда розміщуються поодинокі вогнища зі збереженими капілярами, в яких зазвичай візуалізуються еритроцити. Такі ворсини ніби відмежовані від між ворсинчастого кровотоку і не приймають жодної участі в забезпеченні процесів гемодинаміки. Наявність таких «мертвих зон» є морфологічним проявом дисфункції плаценти. Гістологічне дослідження плацент від жінок основної групи показало, що в 50 (100,0%) випадків були наявні різного роду мікроциркуляторні розлади, а саме крововиливи в децидуальні оболонки, міжворсинчастий простір і хоріальні ворсини різного калібру.

Також було проведено імуногістохімічне дослідження з метою визначення ступеня експресії про- та протиапоптозних протеїнів в плацентах жінок з невношуванням. Нами були виявлені достовірну відмінність від показників групи контролю. Виявлена помірна експресія антигену Вах (2 бали) спостерігалася в ядрах клітин строми, ендотелію та децидуальних

клітин. А от в клітинах синцитію, тобто епітелію, експресія була виражена (3 бали), найбільше в ділянках, які межували з ішемічно зміненими. Отримані дані свідчать про виражену активізацію процесів апоптозу. Також відзначено збільшення кількості клітин, в яких були виражені явища апоптозу, апоптозний індекс становив $22,0 \pm 0,5\%$; (значно збільшений в порівнянні з групою контролю, в якій цей показник складав $7,9 \pm 0,25\%$).

Рівень експресії протиапоптозного протеїну bcl-2 у жінок з невиношуванням був слабо виражений (1 бал) в усіх досліджених структурах, а саме в клітинах строми, епітелію ворсин, ендотелії судин, клітинах децидуальної оболонки. Це свідчить про зниження компенсаторних можливостей плаценти у жінок основної групи і підтверджує розвиток у них передчасного старіння плаценти на тлі наявної її дисфункції.

Також було проведено визначення експресії ядерного антигену проліферативної активності клітин. У плацентах від жінок основної групи ступінь експресії PCNA був помірно вираженим (2 бали) в клітинах епітелію та строми та дуже слабо виражений (0-1 бал) в клітинах ендотелію судин. Отримані нами дані свідчать про слабо виражену проліферативну активність клітин плаценти у вагітних з невиношуванням. Виражене зниження експресії ядерного антигену проліферативної активності на тлі виражених процесів апоптозу підтверджує наявність у даної групи вагітних передчасного старіння плаценти та розвитку плацентарної недостатності.

Поліморфізм *A1166C* гена *AGTR1* розглядався як прогностичний маркер переривання вагітності в ранні терміни гестації та прееклампсії у другій половині вагітності [124, 265, 360, 371]. З поміж інших прогностичних маркерів реніангіотезинової системи (РАС), які визначають особливості кровообігу у вагітних жінок, згаданий поліморфізм впливає на особливості перфузії та реперфузії внутрішніх органів після ішемічних розладів. Саме тому його аналіз у вагітних із загрозою переривання був обраним для оцінки його прогностичної спроможності та впливу на ембріометричні показники.

Молекулярно-генетичне дослідження *A1166C* поліморфізму гена *AGTR1* було проведено у 63 пацієнток, розподілених на дві групи. До основної групи було залучено 31 жінку із загрозою переривання вагітності невиношуванням в анамнезі, а до контрольної групи – 32 жінки без цього ускладнення. У 63 пацієнток обох груп залучених до дослідження нами було виявлено наступні частоти генотипів: *AA* – 61,90%; *AC* – 30,16%; *CC* – 7,94%. Розподіл генотипів відповідав закону Харді-Вайнберга та достовірно не відрізнявся від частот генотипів за цим поліморфним варіантом, встановленим для представників європейських популяцій.

Частота розповсюдження генотипу *AA* у хворих обох груп достовірно не розрізнялася ($\chi^2=0,03$, $p>0,05$ ВІШ=0,95 95%ДІ (0,34-2,63)), спостерігалися відмінності у розповсюдженні генотипу *AC*, частота якого складала 38,71% у пацієнток основної групи та 21,88% у пацієнток контрольної групи, але зазначені відмінності були недостовірними ($\chi^2=1,39$, $p>0,05$ ВІШ=2,26 95%ДІ (0,75-6,82)). У пацієнток основної групи взагалі не було виявлено генотипу *CC*, а у пацієнток контрольної групи частота цього генотипу була 15,63%. Зазначені дані щодо частоти генотипу *CC* мали також незначущі відмінності ($\chi^2=3,34$, $p>0,05$).

Нами було проведено сукупний аналіз клініко-генетичних та лабораторних показників, для з'ясування впливу генетичних особливостей пацієнток на перебіг вагітності. Побудова статистичних моделей передбачала залучення у аналіз усіх даних обстеження жінок основної та контрольної групи. Загалом було проаналізовано 16 показників: індекс маси тіла, зріст та артеріальний тиск матерів, поліморфізм гена *AGTR1*, ембріометричні параметри (КТР, ЧСС плода, ОПЯ), середні рівні гормонів (естрадіол, ХГ, ПЛ, прогестерон), імуногістохімічні показники плацент (особливості експресії антигенів Вах, bcl-2, PCNA) та виражені морфологічні зміни посліду (інфаркти, кальцинати, афункційні зони).

Комбінації усіх перерахованих показників використовували для побудови математичної моделі із найкращою класифікаційною

спроможністю. Методом бінарної логістичної регресії було визначено, що найбільш вагомими та достовірно значущими прогностичними маркерами загрози переривання у вагітних жінок були об'єм плідного яйця (ОПЯ) та поліморфізм гена *AGTR1* у математичній моделі, яка містила шість показників. Наявність генотипу *AC* за умови зменшення об'єму плідного яйця збільшували ризик загрозового переривання вагітності майже в 5 разів ($ВШ = 4,97$). Для інших показників, а саме – показників КТР, ЧСС плодів, артеріального тиску у матерів, достовірного впливу на загрозу викидня в поєднанні з поліморфізмом гена *AGTR1* виявлено не було. Представлена статистична модель мала високу класифікаційну спроможність. Відсоток прогнозованої належності до основної або контрольної групи хворих, отриманих на основі статистичної моделі, що містила достовірні чинники – поліморфізм гена *AGTR1* та показники ОПЯ, складав 77,8%.

Нами було оцінено також сукупний вплив двох виявлених значущих чинників (ОПЯ та поліморфізму гена *AGTR1*) та з'ясовано, що їх сукупний вплив підвищував ризик загрозового викидня у 6 разів ($ВШ = 6,21$ 95%ДІ (1,20- 32,3)). Важливі відмінності було встановлено при порівняльному аналізі середніх показників ОПЯ у пацієток основної та контрольної груп. У пацієток контрольної групи з генотипом *AA* був достовірно підвищеним ($p < 0,05$) середній показник ОПЯ ($13,22 \pm 0,12$) порівняно з пацієтками з основної групи ($11,44 \pm 0,45$) з цим генотипом. Середні показники ОПЯ за наявності у пацієток генотипів *AC* та *CC* достовірно не відрізнялися в зазначених групах порівняння – $13,40 \pm 0,29$ та ($11,44 \pm 0,45$), відповідно. Отже, за наявності генотипу *AA* у пацієток контрольної групи спостерігалось значуще підвищення показника ОПЯ. А при порівнянні середніх показників ОПЯ у пацієток основної групи залежно від генотипів *AA* та *AC* нами було визначено значущі відмінності ($p < 0,05$). У вагітних основної групи за наявності генотипу *AC* середній показник ОПЯ був $13,08 \pm 0,34$, а за наявності генотипу *AA* – $11,44 \pm 0,45$.

Важливими прогностичними чинниками скорочення гестаційного віку були поліморфізм гена *AGTR1* та ЧСС плодів. ЧСС плодів при ускладненому перебігу вагітності та скороченням гестаційного віку складала $116,92 \pm 5,68$, а при нормальному перебігу - $135,22 \pm 1,88$. Тобто, ЧСС плодів була значуще меншою при скороченні гестаційного віку ($p < 0,05$).

При обстеженні вагітних, у тринадцяти із 63 обстежених жінок з ранніми репродуктивними втратами та передчасними пологами, визначеними при подальшому спостереженні, були виявлені переважно генотипи *AA* (84,61%) та *AC* (15,39%). Генотипу *CC* взагалі у цих вагітних жінок виявлено не було. У 50 жінок з нормальними пологами, які належали до обох груп порівняння, генотип *AA* було виявлено у 28 (56%) жінок, генотип *AC* – 17 (34%) жінок, генотип *CC* – 5 (10%) жінок. Частота виявлення генотипу *AA* мала тенденцію до зниження у жінок з нормальними пологами порівняно з жінками з репродуктивними порушеннями.

Нами було досліджено у 63 обстежених жінок зв'язок між поліморфними варіантами гена *AGTR1* та показниками середнього рівня гормонів (естрадіолу, ХГ, ПЛ). Показники середнього рівня естрадіолу достовірно не відрізнялися у вагітних із генотипом *AA* порівняно з вагітними із генотипом *AC*, але мали значущі відмінності ($p < 0,05$) порівняно з вагітними із генотипом *CC*. За наявності генотипу *CC* у вагітних показник середнього рівня естрадіолу в крові був значимо найвищим. Показники середнього рівня ХГ мали такі самі розбіжності. Достовірні відмінності у показниках ХГ ($p < 0,05$) було виявлено серед вагітних із генотипами *AA* та *AC* порівняно з вагітними із генотипом *CC*. А середні показники ХГ у вагітних із генотипами *AA* та *AC* достовірно між собою не відрізнялися. Показник середнього рівня ХГ був значимо найвищим у вагітних із генотипом *CC*. Що стосується показників середнього рівня ПЛ, то достовірно найвищим ($p < 0,05$) цей показник також був у вагітних із генотипом *CC* порівняно з вагітними із генотипами *AA* та *AC*, а показники останніх між собою не відрізнялися. Дослідження взаємозв'язку материнського генотипу з показниками рівнів

гормонів дало наступні результати: за наявності генотипа AA та AC рівень естрадіола був нижчим, ніж в групі контролю (35,70 проти 62,06), рівень ХГ був значно нижчим (18740 проти 23400), така ж тенденція спостерігалась при дослідженні рівня ПЛІ (5,49 проти 8,36).

Вагомим маркером виникнення загрози переривання вагітності був материнський генотип AC за геном *AGTR1*, за його наявності ризик появи загрози переривання в ранні терміни гестації зростав у 6 разів. Генетичний аналіз материнського генотипу на 74% прогнозував загрозу переривання вагітності у обстежених жінок.

На підставі результатів ультразвукових, генетичних, морфологічних досліджень, визначення рівня гормонів фетоплацентарного комплексу з урахуванням клініко-анамнестичних даних нами розроблені критерії ранньої діагностики порушень функціонування системи мати-плацента-плід та індивідуалізований підхід до корекції виявлених порушень та ведення вагітності у пацієнток з невиношуванням.

Була розроблена антенатальна шкала оцінки порушень функціонування фетоплацентарного комплексу при невиношуванні, яка враховувала такі показники як вік, загальний, гінекологічний та репродуктивний анамнез, явища загрози переривання вагітності, гормональну реакцію ФПК, зміни при УЗД, генотип матері по *AGTR1*, зміни в стані ФПК на тлі терапії. При оцінці 1 бал вірогідність формування ранньої фетоплацентарної недостатності у жінок з невиношуванням – низька, при оцінці 2 бали – помірна вірогідність, тобто є ймовірність розвитку ПД, що потребує призначення адекватної терапії, 3 бали – висока вірогідність, характеризується розвитком виражених порушень в системі мати-плацента-плід, тобто первинної ПН, що супроводжується вираженими ознаками загрози переривання вагітності та внутрішньоутробного страждання плода, може привести до втрати вагітності, затримки розвитку та антенатальної загибель плода. Обов'язковим є призначення терапії, максимально спрямованої на більшість патогенетичних ланок.

При проведенні дослідження рівня плацентарних гормонів у 31 вагітної з невиношуванням нами виділено 4 типа гормональних реакцій: нормальний тип, підвищений тип напруги, нестійкий тип, недостатність гормональної реакції.

Нормальний тип характеризується вмістом гормонів, що відповідає середньому показнику. Підвищений тип напруги характеризується підвищенням концентрації одного гормону або декількох порівняно з нормальними показниками. Нестійкий тип характеризується поєднанням підвищення концентрації одних зі зниженням вмісту інших гормонів ФПК. Це свідчить про порушення функціонування фетоплацентарного комплексу та неефективність призначеної терапії. Недостатність гормональної реакції характеризується зниженням концентрації всіх гормонів, що продукуються плацентою. Така картина є свідченням виражених довготривалих розладів функціонування фетоплацентарної системи та розвитку на цьому тлі плацентарної недостатності.

Проаналізувавши всі отримані дані, ми розробили схему медикаментозної корекції розладів функціонування системи мати-плацента-плід. З метою перевірки ефективності розробленої схеми основну групу вагітних було розділено на 2 підгрупи: 25 жінкам призначена розроблена нами схема терапії (1 підгрупа), а 25 вагітних (2 підгрупа) отримували стандартну терапію. Комплексна терапія ранніх проявів ПД в жінок 1 підгрупи була розпочата в ембріональному та ранньому фетальному терміні в адекватному обсязі, на підставі виявлених ультразвукових критеріїв та зміни рівня гормонів фетоплацентарного комплексу.

Розроблена нами схема медикаментозної корекції включала декілька основних напрямків: гормональна (препарати прогестерону), антиагрегантна, спазмолітична, седативна, імуномодельюча терапія, а також застосування препаратів, що покращують метаболізм та борються з гіпоксією.

Показник 2-3 бали за розробленою шкалою був підставою для призначення лікування. вагітним основної групи була призначена терапія. У

20 (40,0%) випадках, в яких спостерігались поєднане зменшення ОПЯ та амніону, а також явища тривалої загрози переривання вагітності і зниження рівня прогестерона в сироватці крові, була призначена гормональна терапія гестагенами (утрожестан по 200мг 2 рази в день до 16 тижнів вагітності). Наслідком призначення даної терапії стало зникнення клінічних симптомів загрозливого викидня, а саме болей внизу живота та гіпертонусу матки, а також збільшення об'єму плідного яйця, амніона та подальший нормальний розвиток ембріона. Гормональна терапія у цих жінок дала можливість в 84,0% запобігти появі загрози переривання вагітності в більш пізніх термінах, попередити формування плацентарної недостатності і як наслідок вдвічі зменшити передчасне старіння плаценти. Усі вагітності завершилися строковими пологамі з народженням дітей без порушень загального стану.

У 8 (16,0%) вагітних на першому УЗД діагностовано відставання показників КТР ембріона від нормативних значень більше ніж на 2 тижні. У 24 (48,0%) жінок виявлено порушення синтезу та всмоктування навколоплідних вод різного роду. Даній групі вагітних також була застосована гормональна терапія (утрожестан по 200мг 2 рази в день до 12 тижнів гестації). Крім того цим жінкам назначалась антиагрегантна терапія (аспірин 100 мг/доб), спрямована на подолання мікроциркуляторних розладів в плаценті. На фоні застосування даної схеми терапевтичної корекції порушень була відзначена позитивна динаміка, а саме нормалізація приросту фотометричних показників та кількості навколоплідних вод. Самі пацієнтки також відзначали покращення загального самопочуття. Однак, незважаючи на успішність терапії в першому та на початку другого триместру, вагітність у даної групи жінок завершилась передчасними пологамі .

У 19 (38,0%) жінок, які скаржились на болі внизу живота, а при УЗД визначалось ізольоване зменшення об'єму амніотичної порожнини, було призначено спазмолітичну і седативну терапію (магне В6 по 1 табл 2 рази на день, папаверин 10мг 1 раз на добу, персен 1 таб на добу). Під впливом вказаної терапії відбулася нормалізація об'єму амніотичної порожнини.

У 14 (28,0%) жінок з діагностованою в ранніх термінах (7-8 тиж) ретрохоріальною гематомою окрім спазмолітичної (папаверин 10мг 1 раз на добу) та гормональної (утрожестан по 200мг 2 рази в день) терапії призначали також метаболічну терапію (актовегін по 200 мг 3 рази в день 3 тижні) з метою покращення плацентації. В подальшому при УЗ контролі через тиждень у даної групи жінок відзначався лізис гематоми, зменшення її розмірів та організація. Не було виявлено жодних ознак гіпоксії чи затримки розвитку плода.

Враховуючи наявність генотипа АС у пацієток з невиношуванням, а також виражені порушення функціонування ФПК вагітних основної групи з 16 тижнів вагітності їм призначено імуномодельючу терапію (протефлазид по 12 крапель 2 рази на добу 5 днів, згодом по 15 крапель 2 рази на добу 14 днів).

З метою перевірки ефективності розробленої схеми проводилось визначення рівня гормонів фетоплацентарного комплексу до і після призначення медикаментозної корекції. Була виявлена позитивна динаміка, а саме підвищення рівнів гормонів у вагітних 1 підгрупи (патогенетична корекція) порівняно з 2 підгрупою (стандартна схема лікування). Ознаки СЗРП і гіпоксії плоду у вагітних, що перебували на стандартній терапії, виявлялись частіше в 2 рази, гестози - у 2 рази, тривала загроза переривання вагітності - у 2,2 рази частіше, ніж у вагітних, що перебували на розробленій нами патогенетичній терапії. Частота передчасних пологів знизилася у 4 рази. Це є свідченням доцільності і обґрунтованості застосування розробленого нами методу лікування вагітних з невиношуванням.

Отже, раннє виявлення ультразвукових маркерів несприятливого перебігу вагітності, визначення концентрації плацентарних гормонів та проведення генетичних досліджень у пацієток з невиношуванням в анамнезі дозволяє не тільки визначити вірогідність можливих ускладнень і несприятливого результату вагітності, але і вчасно підібрати адекватну патогенетично обґрунтовану терапію.

Аналіз стану немовлят від жінок обох підгруп показав, що відсоток новонароджених з легкою асфіксією від жінок, які приймали розроблену нами патогенетичну терапію, був в 1,6 разів нижчим, ніж у жінок, що приймали стандартне лікування. Вдвічі вищим був відсоток дітей народжених в важкій асфіксії.

Також досліджено показники фізичного розвитку новонароджених в ранньому неонатальному періоді. При цьому в 1 підгрупі в 2 рази частіше у дітей відмічались ознаки функціональної незрілості. Діти погано витримували температуру тіла, часто зригували, м'язовий тонус і фізіологічні рефлексy у них були знижені. Народилося живими в 1 підгрупі 25 (100%) дітей, а в 2 підгрупі 18 (90,0%) та 2(10,0%)мертвими.

Наведені дані підтверджують виражену різницю між даними обох підгруп. Це підтверджує сприятливий вплив нашого методу не лише на перебіг вагітності, а і на стан новонародженого.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі надано теоретичне обґрунтовані та практично дієві заходи, спрямовані на підвищення ефективності ранньої комплексної діагностики та індивідуалізованої патогенетичної корекції порушень функціональної системи мати-плацента-плід у вагітних з невиношуванням.

1. У вагітних з невиношуванням в ході проведених досліджень визначеній великий відсоток ускладнень вагітності та пологів: загроза переривання вагітності у 72,0% (проти 20,0% у здорових вагітних), передчасний розрив плідних оболонок – 40,0% (проти 16,0%), первинну і вторинну слабкість пологової діяльності – 24,0% (проти 4,0%). В 2 рази більшою була частота дистресу плода - 32,0% проти 16,0%. Також вищим був відсоток кесарських розтинів (14,0% проти 3,0%) та післяпологових ускладнень (28,0% проти 6,0%). Наявність тих чи інших ускладнень у вагітних з невиношуванням напряду залежала від вираженості змін та порушення функціонування системи мати-плацента-плід.

2. У жінок з невиношуванням вже з ембріонального періоду виявлена значна недостатність гормональної функції плаценти, що мала тенденцію до прогресування зі збільшенням гестаційного терміну. Виявлене зниження рівнів гормонів у жінок основної групи, зокрема естрадіолу в ембріональному періоді - на 76,0%, в ранньому фетальному на 86,7%, в середньому фетальному – на 57,8%, у пізньому фетальному на 65,5%; плацентарного лактогена в ембріональному періоді на 39,1%, в ранньому фетальному на 22,7%, в середньому і пізньому фетальному на 61,5% та на 50,9% відповідно; хоріонічного гонадотропіну в ембріональному періоді на 72,9%, в ранньому і середньому фетальному на 20,8% і на 43,0%, в пізньому фетальному періоді - на 35,4%; прогестерону в ембріональному періоді на 67,4%, в ранньому і середньому фетальному - на 70,2% і на 55,7%, в пізньому фетальному - на 68,4% порівняно з групою контролю.

3. УЗ маркерами несприятливого перебігу та результату гестаційного процесу у вагітних з невиношуванням в ранніх термінах є: відставання показника КТР ембріона від гестаційної норми на 2 і більше тижнів, що виявляється в ранніх термінах (до 9 тижнів); корпоральне розміщення ділянки відшарування хоріона з утворенням ретрохоріальної гематоми великих розмірів (більше 22 мл); постійно прогресуюче виражене зменшення об'єму плідного яйця та амніотичної порожнини, що виявляється при динамічному ультразвуковому дослідженні; збільшена кількість навколоплідних вод в поєднанні з наявністю грубої ехопозитивної суспензії в амніотичній порожнині. Імовірність розвитку тяжкої первинної дисфункції плаценти і як наслідок ранньої втрати вагітності значно збільшувалася при виявленні 2 і більше з цих маркерів.

4. Вагомим маркером виникнення загрози переривання вагітності був материнський генотип *AC* за геном *AGTR1*, за його наявності ризик появи загрози переривання в ранні терміни гестації зростав у 6 разів. Генетичний аналіз материнського генотипу на 74% прогнозував загрозу переривання вагітності у обстежених жінок.

5. В ході проведених морфологічних та імуногістохімічних досліджень посліду від вагітних з невиношуванням виявлено вогнищеві порушення кровотоку, ділянки ішемії та склерозування з деструкцією елементів паренхіми та формуванням афункційних зон, виражену активізацію процесів апоптозу на фоні зниження показників протиапоптозних протеїнів. Все це є свідченням розладів у системі мати-плацента-плід та показником передчасного старіння плаценти, що в свою чергу зумовлює розвиток ускладнень перебігу вагітності, порушення стану внутрішньоутробного плода і новонародженого.

6. Розробка критеріїв ранньої комплексної діагностики функціональних та морфологічних змін в системі мати-плацента-плід при невиношуванні вагітності та індивідуалізована диференційована корекція виявлених порушень дозволили знизити в 2,2 рази частоту тривалої загрози переривання

вагітності (20,0% проти 44,0%), СЗРП - у 2 рази (8,0% проти 16,0%), гестозів - у 2 рази (12,0% проти 24,0%). Частота передчасних пологів знизилася у 4 рази (4,0% проти 16,0%). Також в 1,6 разів нижчим був і відсоток новонароджених з асфіксією (45,0% проти 75,0%).

7. Розроблені нами критерії ранньої комплексної діагностики та індивідуалізовані патогенетично обґрунтовані лікувальні заходи для вагітних з невиношуванням дозволили вже на ранніх термінах гестації виявити патологічні зміни в функціонуванні системи мати-плацента-плід, підібрати індивідуальну схему корекції порушень, що зменшило кількість плацентарної дисфункції та інших ускладнень всередньому в 2 рази, що сприяло покращенню перебігу та пролонгації вагітності, а також народженню здорових дітей.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітним з невиношуванням в анамнезі показано ретельне обстеження, визначення рівнів гормонів фетоплацентарного комплексу, а також ультразвукове та генетичне обстеження в ранні терміни гестації з метою виявлення клінічних, лабораторних та ехографічних прогностичних маркерів несприятливого перебігу вагітності.

2. Заходи для профілактики і лікування ускладнень вагітності, розвитку плацентарної дисфункції та порушень стану плода у жінок з невиношуванням необхідно починати з першого триместру вагітності при появі перших порушень функціонування фетоплацентарного комплексу.

3. Корекція порушень в функціональній системі мати-плацента-плід у вагітних з невиношуванням повинна проводитись в таких основних напрямках:

- гормональна терапія;
- антиагрегантна терапія;
- спазмолітична терапія;
- седативна терапія
- імуномодуюча терапія
- метаболічна терапія
- лікування супутніх ускладнень згідно з протоколами МОЗ України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антипкин ЮГ, Задорожная ТД, Парницкая ОИ, редакторы. Патология плаценты (современные аспекты): монография. Киев: Атопоя; 2016. 127 с.
2. Аршакян АК. Оптимизация ведения пациенток с привычным невынашиванием беременности и хроническим эндометритом на этапе прегравидарной подготовки. Рос. вестн. акушерагинеколога. 2017;5: 29-34.
3. Багрій ММ, Діброва ВА, редактори. Методики морфологічних досліджень: монографія. Вінниця: Нова Книга; 2016. 328 с.
4. Беженарь ВФ., Иванова ЛА., Белитченко НВ. Стандарты ультразвукового исследования при антенатальной гибели плода. Лучевая диагностика и терапия. 2019;(1):98-104.
5. Биссет Р. Ультразвуковая дифференциальная диагностика в акушерстве и гинекологии. Медпресс-информ. 2018.344с
6. Бобкова МВ. Репродуктивная функция у женщин с пороками развития матки и влагалища. Проблемы репродукции. 2018;2:42-53.
7. Булавенко ОВ, Мунтян ОА, Коньков ДГ, Фурман ОВ. Ультразвукова характеристика кровотоку в судинах матки в І триместрі вагітності у жінок із звичним невиношуванням в анамнезі. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018;1(22):72.
8. Вовк ІБ, Вдовиченко ЮП, Трохимович ОВ, Задорожна ТД, Горovenko НГ. Ранні репродуктивні втрати. Київ: 2016. 253 с.
9. Воробйова П, Живецька-Денисова АА, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ, Толкач СМ. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (Огляд літератури). Здоров'я жінки. 2017;3(119):113-16
10. Гончарова В. Анализ показателей генотоксичности при невынашивании беременности. Врач. 2016;3:22-24.
11. Доброхотова ЮЭ. Диагностика и тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Гинекология. 2018;2: 41-45.

12. Доброхотова ЮЭ. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 2016; 7: 5-10.
13. Жукова Э, Чилова Р. Современный взгляд на риски развития преждевременных родов. Врач. 2018; 1:14-15.
14. Живецкая–Денисова АА, Воробьева ИИ, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ. Невынашивание беременности: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению. Перинатология и педиатрия. 2017; 2(70):91-98.
15. Иванова Л.А., Трофимова Т.Н., Григорьев С.Г. Возможности ультразвуковой диагностики хронической плацентарной недостаточности. Лучевая диагностика и терапия. 2017; 2:20-25. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2017-2-20-25>.
16. Іліка ВВ, Давиденко ІС. Імуногістохімічне вивчення проапоптотичного протеїну Вах в децидуцитах базальної пластинки плаценти при базальному децидуїті в поєднанні з залізодефіцитною анемією вагітних. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018; 3(7):9–13. doi: <https://doi.org/10.26693/jmbs03.07.009>
17. Іліка ВВ, Давиденко ІС. Результати органометричного дослідження плацент та гістохімічного дослідження колагенових волокон при хоріонамніоніті та базальному децидуїті в поєднанні з залізодефіцитною анемією вагітних. Вісник морської медицини. 2018; 3:109–16. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1450851>
18. Каганова М. Метаболическая терапия в комплексном лечении и профилактике гестационных осложнений. Врач. 2017; 9:78-81.
19. Карп Дж. Привычное невынашивание беременности: причины, версии и контраверсии, лечение. Москва: Медиа; 2017. 592 с.
20. Коротченко ОЕ. Эффективность преимплантационного генетического скрининга у пациенток с привычным невынашиванием беременности и бесплодием. Акушерство и гинекология. 2018; 3:64-69.
21. Курносенко ИВ, Долгушина ВФ, Пастернак АЕ. Воспалительные изменения в последе у женщин с преждевременными и своевременными

родами. Современные проблемы науки и образования [Интернет]. 2016;3.
Доступно: <https://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=24802>

22. Мальгина ГБ. Повышение эффективности прегравидарной подготовки супружеских пар с риском невынашивания беременности. Эксперимент. и клин. фармакология. 2016;12:18-23.

23. Манухин ИБ. Лечение угрожающего выкидыша препаратами микронизированного прогестерона и дидрогестерона (результаты многоцентрового открытого проспективного сравнительного неинтервенционного исследования). Проблемы репродукции. 2018;3:34-42.

24. Мелкозерова ОА, Башмакова НВ. Ультраструктурная и морфологическая характеристика тканевой рецептивности эндометрия у пациенток с репродуктивными неудачами. Урал. мед. журн. 2017;8:79-87.

25. Мельник ЮМ, Шляхтіна АО. Ранні предиктори плацентарної дисфункції . Здоровье женщины. 2016;8:25-28.

26. Меньщикова ЕБ, Зенков НК, Ланкин ВЗ, Бондарь ИА, Труфакин ВА. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2017. 284 с.

27. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Москва: МЕДпресс-информ; 2016. 720с

28. Милованов. АП. Патология системы мать - плацента - плод: Рук. для врачей. Москва: Медицина; 1999. 446

29. Овчарук ВВ, Бойчук АВ, Хлібовська ОІ. Динаміка показників антиоксидантної системи та перекисного окиснення ліпідів у вагітних з дисфункцією плаценти під впливом комплексної терапії. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2017;3:112–6.

30. Овчинников РИ. Привычное невынашивание беременности - что зависит от мужчины? Акушерство и гинекология. 2016;12:15-23.

31. Орлов АВ, Кудинова ЕИ. Этиопатогенетические аспекты развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016;4:4-10.

32. Перетятко ЛП. Морфологические и функциональные изменения эндометрия при привычном невынашивании беременности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2017;1:14-20.
33. Романенко ТГ. Профілактика акушерських ускладнень на тлі ретрохоріальної гематоми в I триместрі вагітності. Огляд літератури. 2018;4(42):60.
34. Стрижаков АН, Белоусова ВС, Свитич ОА. Клиническое значение Toll подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15(1):35-40.
35. Тагирова ЗМ, Умаханова ММ. Оценка психологического статуса у беременных с невынашиванием беременности. Проблемы репродукции.- 2018;2:108-111.
36. Торчинов АМ. Этиологические факторы привычного невынашивания беременности. Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017;6: 59-63.
37. Трифонова ЕА. Генетические факторы в развитии привычного невынашивания беременности: обзор данных метаанализов. Акушерство и гинекология. 2017;4:14-20.
38. Унанян АЛ, Сидоров ИС. Репродуктивные нарушения и акушерские осложнения при гинекологических заболеваниях. Гинекология. 2018;2: 77-81.
39. Шевченко АО, Любомирська КС, Кирилук ОД. Невиношування вагітності: акцент на чинники ризику, патогенез та прогнозування. Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2016;10(2-3):58-61.
40. Шкурупий ВА, Ким ЛБ, Ковнер АВ, Черданцева ЛА. Соединительная ткань и проблемы ее патологических состояний. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(4):75–85. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2017-4-75-85>

41. Abbas Y, Turco MY, Burton GJ, Moffett A. Investigation of human trophoblast invasion in vitro. *Hum Reprod Update*. 2020 Jun 18;26(4):501-513. doi: 10.1093/humupd/dmaa017. PMID: 32441309; PMCID: PMC7473396.
42. Abdulghani S, Moretti F, Gruslin A, Grynspan D. Recurrent Massive Perivillous Fibrin Deposition and Chronic Intervillositis Treated With Heparin and Intravenous Immunoglobulin: A Case Report. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017 Aug;39(8):676-681. doi: 10.1016/j.jogc.2017.03.089. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28456434.
43. ACOG Practice Bulletin No. 200 Summary: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol*. 2018 Nov;132(5):1311-1313. doi: 10.1097/AOG.0000000000002900. PMID: 30629562.
44. Ajmal M, Sunder M, Akinbinu R. Abortion. 2020 Nov 24. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30085503.
45. Akolekar R, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11-13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn*. 2011 Jan;31(1):38-45. doi: 10.1002/pd.2644. PMID: 21210479.
46. Al-Saudi N, Hjortshøj TD, Nielsen HS, Jørgensen FS. [Balanced translocation in a patient with abortus habitus and normal karyotype]. *Ugeskr Laeger*. 2019 Sep 16;181(38):V04190231. Danish. PMID: 31538580.
47. Ali S, Majid S, Niamat Ali M, Taing S, El-Serehy HA, Al-Misned FA. Evaluation of etiology and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Saudi J Biol Sci*. 2020 Oct;27(10):2809-2817. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.06.049. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32994741; PMCID: PMC7499272.
48. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol*. 2018 Nov;132(5):e197-e207. doi: 10.1097/AOG.0000000000002899. PMID: 30157093.

49. Amrane S, McConnell R. Endocrine causes of recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol*. 2019 Mar;43(2):80-83. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.004. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30665726.
50. Arias-Sosa LA, Acosta ID, Lucena-Quevedo E, Moreno-Ortiz H, Esteban-Pérez C, Forero-Castro M. Genetic and epigenetic variations associated with idiopathic recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Mar;35(3):355-366. doi: 10.1007/s10815-017-1108-y. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29313278; PMCID: PMC5904072.
51. Atia TA. Placental apoptosis in recurrent miscarriage. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017 Sep;33(9):449-452. doi: 10.1016/j.kjms.2017.06.012. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28865602.
52. Ayed W, Messaoudi I, Belghith Z, Hammami W, Chemkhi I, Abidli N, Guermani H, Obay R, Amouri A. Chromosomal abnormalities in 163 Tunisian couples with recurrent miscarriages. *Pan Afr Med J*. 2017 Sep 29;28:99. doi: 10.11604/pamj.2017.28.99.11879. PMID: 29255569; PMCID: PMC5724954.
53. Äyräs O, Rahkola-Soisalo P, Kaijomaa M, Tikkanen M, Paavonen J, Stefanovic V. High risk in the first-trimester combined screening: Long-term outcomes of the children. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Jun;237:117-120. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.04.031. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31029970.
54. Bailey S, Boivin J, Cheong Y, Bailey C, Kitson-Reynolds E, Macklon N. Effective support following recurrent pregnancy loss: a randomized controlled feasibility and acceptability study. *Reprod Biomed Online*. 2020 May;40(5):729-742. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.01.022. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32444166.
55. Bailey SL, Boivin J, Cheong YC, Kitson-Reynolds E, Bailey C, Macklon N. Hope for the best ...but expect the worst: a qualitative study to explore how women with recurrent miscarriage experience the early waiting period of a new pregnancy. *BMJ Open*. 2019 Jun 1;9(5):e029354. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029354. PMID: 31154315; PMCID: PMC6549705.

56. Barad DH, Kushnir VA, Gleicher N. Focus on recurrent miscarriage phenotypes. *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):64-65. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.034. Epub 2016 Nov 22. PMID: 27887715.
57. Barthes C, Mezan De Malartic C, Baumann C, Rousseaux H, Morel O. Diagnostic échographique de grossesse arrêtée précoce : étude de la qualité des clichés [Echographic diagnosis of missed early miscarriage: Assessment of image quality]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018 Feb;46(2):86-92. French. doi: 10.1016/j.gofs.2017.12.002. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29352716.
58. Beta J, Lesmes-Heredia C, Bedetti C, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review of the literature. *Minerva Ginecol*. 2018 Apr;70(2):215-219. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04178-8. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29161799.
59. Bidarimath M, Tayade C. Pregnancy and spontaneous fetal loss: A pig perspective. *Mol Reprod Dev*. 2017 Sep;84(9):856-869. doi: 10.1002/mrd.22847. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28661560.
60. Birindwa EK, Sindayirwanya JB, Harerimana S. Pronostic de la grossesse qui saigne au premier trimestre: à propos de 239 cas colligés au Centre Hospitalo-Universitaire de Kamenge, Bujumbura [Prognosis of pregnant women with vaginal bleeding during the first trimester: about 239 cases at the Kamenge University Hospital in Bujumbura]. *Pan Afr Med J*. 2020 Apr 9;35:111. French. doi: 10.11604/pamj.2020.35.111.20413. PMID: 32637009; PMCID: PMC7320776.
61. Blue NR, Page JM, Silver RM. Genetic abnormalities and pregnancy loss. *Semin Perinatol*. 2019 Mar;43(2):66-73. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.002. Epub 2018 Dec 19. PMID: 30638594; PMCID: PMC8272960.
62. Boelig RC, Berghella V. Current options for mechanical prevention of preterm birth. *Semin Perinatol*. 2017 Dec;41(8):452-460. doi: 10.1053/j.semperi.2017.08.003. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29033106.
63. Bogers H, van Uitert EM, van Ginkel S, van der Mooren EDH, Groenenberg IAL, Eilers PHC, Exalto N, Steegers EAP, Steegers-Theunissen

RPM. Human embryonic curvature studied with 3D ultrasound in ongoing pregnancies and miscarriages. *Reprod Biomed Online*. 2018 May;36(5):576-583. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.01.017. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29503210.

64. Borzova NY, Ivanenkova NI, Sotnikova NY, Malyshkina AI. [New early prognostic criteria for pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage.]. *Klin Lab Diagn*. 2020;65(5):294-298. Russian. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-5-294-298. PMID: 32298545.

65. Bos M, Harris-Mostert ETMS, van der Meeren LE, Baelde JJ, Williams DJ, Nikkels PGJ, Bloemenkamp KWM, van der Hoorn MLP. Clinical outcomes in chronic intervillitis of unknown etiology. *Placenta*. 2020 Feb;91:19-23. doi: 10.1016/j.placenta.2020.01.001. Epub 2020 Jan 10. PMID: 32174302.

66. Boss AL, Chamley LW, James JL. Placental formation in early pregnancy: how is the centre of the placenta made? *Hum Reprod Update*. 2018 Nov 1;24(6):750-760. doi: 10.1093/humupd/dmy030. PMID: 30257012.

67. Branch DW, Silver RM. Practical Work-up and Management of Recurrent Pregnancy Loss for the Front-Line Clinician. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Sep;59(3):535-8. doi: 10.1097/GRF.0000000000000216. PMID: 27403584.

68. Brittany E Punches, Kimberly D Johnson, Gordon L Gillespie, Shauna A Acquavita, Dianne M Felblinger. A Review of the Management of Loss of Pregnancy in the Emergency Department. *J Emerg Nurs*. 2018 Mar;44(2):146-155. doi: 10.1016/j.jen.2017.11.001. Epub 2017 Dec 6

69. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Nov;221(5):437-456. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.044. Epub 2019 Jun 1. PMID: 31163132.

70. Brown R, Gagnon R, Delisle MF. No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Feb;41(2):233-247. doi: 10.1016/j.jogc.2018.08.009. PMID: 30638557.

71. Bruno V, D'Orazio M, Ticconi C, Abundo P, Riccio S, Martinelli E, Rosato N, Piccione E, Zupi E, Pietropolli A. Machine Learning (ML) based-

method applied in recurrent pregnancy loss (RPL) patients diagnostic work-up: a potential innovation in common clinical practice. *Sci Rep.* 2020 May 14;10(1):7970. doi: 10.1038/s41598-020-64512-4. PMID: 32409705; PMCID: PMC7224066.

72. Burlak OB. Early prenatal diagnosis of placental insufficiency with habitual miscarriage. Kyiv; 2017.15p.

73. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig.* 2004 Sep;11(6):342-52. doi: 10.1016/j.jsigi.2004.03.003. PMID: 15350246.

74. Cardinale C, Berbis J, Chau C, Bernard F, Arnoux D, Fratacci MF, Boubli L, Bretelle F. Two miscarriages, consecutive or non-consecutive, does it change something? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017 Dec;46(10):721-725. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.09.008. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28993281.

75. Cavalcante MB, Sarno M, Gayer G, Meira J, Niag M, Pimentel K, Luz I, Figueiredo B, Michelin T, Neumann J, Lima S, Nelly Machado I, Araujo Júnior E, Barini R. Cytogenetic abnormalities in couples with a history of primary and secondary recurrent miscarriage: a Brazilian Multicentric Study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Feb;33(3):442-448. doi: 10.1080/14767058.2018.1494714. Epub 2018 Aug 13. PMID: 29950129.

76. Cavalcante MB, Sarno M, Peixoto AB, Araujo Júnior E, Barini R. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Jan;45(1):30-38. doi: 10.1111/jog.13799. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30156037.

77. Carp H. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019 Oct;60:77-86. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.07.005. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31521575.

78. Carp HJ. Progestogens in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016 Aug 1;27(2):55-62. doi: 10.1515/hmbci-2015-0058. PMID: 26677905.

79. Carp HJA. Progestogens and pregnancy loss. *Climacteric*. 2018 Aug;21(4):380-384. doi: 10.1080/13697137.2018.1436166. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29565684.
80. Carpentier PA, Stanford JB, Boyle PC. Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*. 2016 Mar 3;374(9):894. doi: 10.1056/NEJMc1600491. PMID: 26962922.
81. Chan DMK, Cheung KW, Ko JKY, Yung SSF, Lai SF, Lam MT, Ng DYT, Lee VCY, Li RHW, Ng EHY. Use of oral progestogen in women with threatened miscarriage in the first trimester: a randomized double-blind controlled trial. *Hum Reprod*. 2021 Feb 18;36(3):587-595. doi: 10.1093/humrep/deaa327. PMID: 33331637.
82. Chang SC, Kuo PL, Chen CH. Effectiveness of empathic caring on stress and depression for women with recurrent miscarriage: A randomized controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2021 May;43:101367. doi: 10.1016/j.ctcp.2021.101367. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33770739.
83. Chen H, Fu J, Huang W. Dopamine agonists for preventing future miscarriage in women with idiopathic hyperprolactinemia and recurrent miscarriage history. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 25;7(7):CD008883. doi: 10.1002/14651858.CD008883.pub2. PMID: 27455388; PMCID: PMC6458049.
84. Chen SL, Chang SM, Kuo PL, Chen CH. Stress, anxiety and depression perceived by couples with recurrent miscarriage. *Int J Nurs Pract*. 2020 Apr;26(2):e12796. doi: 10.1111/ijn.12796. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31713284.
85. Chen X, Man GCW, Liu Y, Wu F, Huang J, Li TC, Wang CC. Physiological and pathological angiogenesis in endometrium at the time of embryo implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2017 Aug;78(2). doi: 10.1111/aji.12693. Epub 2017 May 3. PMID: 28466568.
86. Chen X, Saravelos SH, Liu Y, Huang J, Wang CC, Li TC. Correlation between three-dimensional power Doppler and morphometric measurement of endometrial vascularity at the time of embryo implantation in women with

unexplained recurrent miscarriage. *J Mol Histol*. 2017 Jun;48(3):235-242. doi: 10.1007/s10735-017-9722-7. Epub 2017 Apr 27. PMID: 28451773.

87. Chen Y, Wu Q, Wei J, Hu J, Zheng S. Effects of aspirin, vitamin D3, and progesterone on pregnancy outcomes in an autoimmune recurrent spontaneous abortion model. *Braz J Med Biol Res*. 2021 Jun 14;54(9):e9570. doi: 10.1590/1414-431X2020e9570. PMID: 34133541; PMCID: PMC8208775.

88. Chu J, Hardy P, Beeson L, Coomarasamy A. What is the best method for managing early miscarriage? *BMJ*. 2020 Jan 20;368:l6438. doi: 10.1136/bmj.l6438. PMID: 31959625

89. Clinical Aspects of Miscarriage. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2018 Jan/Feb;43(1):E1-E2. doi: 10.1097/NMC.0000000000000414. PMID: 29215430.

90. Coccia ME, Rizzello F. Two-year outcome after recurrent first trimester miscarriages: prognostic value of the past obstetric history. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Jan;295(1):261-262. doi: 10.1007/s00404-016-4213-8. Epub 2016 Oct 15. PMID: 27744502.

91. Cohain JS, Buxbaum RE, Mankuta D. Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with 1 or more pregnancies of 24 weeks or more. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Dec 22;17(1):437. doi: 10.1186/s12884-017-1620-1. PMID: 29272996; PMCID: PMC5741961.

92. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, *et al*. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol*, S0002–9378 (19) (2020), pp. 167-176

93. Coomarasamy A, Williams H, Rai R. Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*. 2016 Mar 3;374(9):894. doi: 10.1056/NEJMc1600491. PMID: 26962921.

94. Colley E, Hamilton S, Smith P, Morgan NV, Coomarasamy A, Allen S. Potential genetic causes of miscarriage in euploid pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2019 Jul 1;25(4):452-472. doi: 10.1093/humupd/dmz015. PMID: 31150545.

95. Coomarasamy A, Devall AJ, Cheed V, Harb H, Middleton LJ, Gallos ID, Williams H, Eapen AK, Roberts T, Ogwulu CC, Goranitis I, Daniels JP, Ahmed A, Bender-Atik R, Bhatia K, Bottomley C, Brewin J, Choudhary M, Crosfill F, Deb S, Duncan WC, Ewer A, Hinshaw K, Holland T, Izzat F, Johns J, Kriedt K, Lumsden MA, Manda P, Norman JE, Nunes N, Overton CE, Quenby S, Rao S, Ross J, Shahid A, Underwood M, Vaithilingam N, Watkins L, Wykes C, Horne A, Jurkovic D. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Bleeding in Early Pregnancy. *N Engl J Med*. 2019 May 9;380(19):1815-1824. doi: 10.1056/NEJMoa1813730. PMID: 31067371.
96. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T. et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2141-2148
97. Coulam C. What about superfertility, decidualization, and natural selection? *J Assist Reprod Genet*. 2016 May;33(5):577-580. doi: 10.1007/s10815-016-0658-8. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26843392; PMCID: PMC4870434.
98. Crane SS, Naples R, Grand CK, Friebert S, McNinch NL, Kantak A, Rossi E, McBride J. Assessment of adherence to guidelines for using progesterone to prevent recurrent preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(11):1861-5. doi: 10.3109/14767058.2015.1066772. Epub 2015 Aug 13. PMID: 26169704.
99. Datta MR, Raut A. Efficacy of first-trimester ultrasound parameters for prediction of early spontaneous abortion. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Sep;138(3):325-330. doi: 10.1002/ijgo.12231. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28602043.
100. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 4;2014(7):CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4. PMID: 24995856; PMCID: PMC6769058.

101. Demakakos P, Linara-Demakakou E, Mishra GD. Adverse childhood experiences are associated with increased risk of miscarriage in a national population-based cohort study in England. *Hum Reprod.* 2020 Jun 1;35(6):1451-1460. doi: 10.1093/humrep/deaa113. PMID: 32510136; PMCID: PMC7316498.
102. Dempsey MA, Flood K, Burke N, Murray A, Cotter B, Muellers S, Dicker P, Fletcher P, Geary M, Malone FD, Kenny D. Viable pregnancies beyond 28 weeks gestation in women with a history of unexplained recurrent miscarriage have reduced platelet function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 May;200:76-81. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.012. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26994466.
103. Detti L, Francillon L, Christiansen ME, Peregrin-Alvarez I, Goeske PJ, Bursac Z, Roman RA. Early pregnancy ultrasound measurements and prediction of first trimester pregnancy loss: A logistic model. *Sci Rep.* 2020 Jan 31;10(1):1545. doi: 10.1038/s41598-020-58114-3. PMID: 32005925; PMCID: PMC6994659.
104. Devall AJ, Coomarasamy A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Nov;69:30-39. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.09.002. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32978069.
105. Devall AJ, Papadopoulou A, Podsek M, Haas DM, Price MJ, Coomarasamy A, Gallos ID. Progestogens for preventing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Apr 19;4:CD013792. doi: 10.1002/14651858.CD013792.pub2. PMID: 33872382.
106. DeVilbiss EA, Naimi AI, Mumford SL, Perkins NJ, Sjaarda LA, Zolton JR, Silver RM, Schisterman EF. Vaginal bleeding and nausea in early pregnancy as predictors of clinical pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Oct;223(4):570.e1-570.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.002. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283071; PMCID: PMC7994023.
107. DeVilbiss EA, Mumford SL, Sjaarda LA, Connell MT, Plowden TC, Andriessen VC, Perkins NJ, Hill MJ, Silver RM, Schisterman EF. Prediction of pregnancy loss by early first trimester ultrasound characteristics. *Am J Obstet*

Gynecol. 2020 Aug;223(2):242.e1-242.e22. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.025. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32109464; PMCID: PMC7994016.

108. Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G, Brillo E, Gerli S. Progesterone in normal and pathological pregnancy. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016 Jul 1;27(1):35-48. doi: 10.1515/hmbci-2016-0038. PMID: 27662646.

109. Dieamant F, Vagnini LD, Petersen CG, Mauri AL, Renzi A, Petersen B, Mattila MC, Nicoletti A, Oliveira JBA, Baruffi R, Franco JG Jr. New therapeutic protocol for improvement of endometrial receptivity (PRIMER) for patients with recurrent implantation failure (RIF) - A pilot study. *JBRA Assist Reprod.* 2019 Aug 22;23(3):250-254. doi: 10.5935/1518-0557.20190035. PMID: 31091064; PMCID: PMC6724389.

110. Ding J, Yin T, Yan N, Cheng Y, Yang J. FasL on decidual macrophages mediates trophoblast apoptosis: A potential cause of recurrent miscarriage. *Int J Mol Med.* 2019 Jun;43(6):2376-2386. doi: 10.3892/ijmm.2019.4146. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30942389; PMCID: PMC6488168.

111. Dobson SJA, Jayaprakasan KM. Aetiology of recurrent miscarriage and the role of adjuvant treatment in its management: a retrospective cohort review. *J Obstet Gynaecol.* 2018 Oct;38(7):967-974. doi: 10.1080/01443615.2018.1424811. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29557233.

112. Dong Z, Yan J, Xu F, Yuan J, Jiang H, Wang H, Chen H, Zhang L, Ye L, Xu J, Shi Y, Yang Z, Cao Y, Chen L, Li Q, Zhao X, Li J, Chen A, Zhang W, Wong HG, Qin Y, Zhao H, Chen Y, Li P, Ma T, Wang WJ, Kwok YK, Jiang Y, Pursley AN, Chung JPW, Hong Y, Kristiansen K, Yang H, Piña-Aguilar RE, Leung TY, Cheung SW, Morton CC, Choy KW, Chen ZJ. Genome Sequencing Explores Complexity of Chromosomal Abnormalities in Recurrent Miscarriage. *Am J Hum Genet.* 2019 Dec 5;105(6):1102-1111. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.10.003. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31679651; PMCID: PMC6904795.

113. Doubilet PM, Phillips CH, Durfee SM, Benson CB. First-Trimester Prognosis When an Early Gestational Sac is Seen on Ultrasound Imaging: Logistic

Regression Prediction Model. *J Ultrasound Med.* 2021 Mar;40(3):541-550. doi: 10.1002/jum.15430. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32780427.

114. Dugas C, Slane VH. Miscarriage. 2020 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 30422585.

115. Dugas C, Slane VH. Miscarriage. 2021 Jun 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 30422585.

116. Egerup P, Kolte AM, Larsen EC, Krog M, Nielsen HS, Christiansen OB. Recurrent pregnancy loss: what is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? *Hum Reprod.* 2016 Nov;31(11):2428-2434. doi: 10.1093/humrep/dew169. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27591241.

117. Ehrentraut S, Sauss K, Neumeister R, Luley L, Oettel A, Fettke F, Costa SD, Langwisch S, Zenclussen AC, Schumacher A. Human Miscarriage Is Associated With Dysregulations in Peripheral Blood-Derived Myeloid Dendritic Cell Subsets. *Front Immunol.* 2019 Oct 15;10:2440. doi: 10.3389/fimmu.2019.02440. PMID: 31681319; PMCID: PMC6803452.

118. El Achi H, Awwad J, Abou Daya S, Halabi S, Damianos S, Mahfouz R. The association between cardiovascular disease gene mutations and recurrent pregnancy loss in the Lebanese population. *Mol Biol Rep.* 2018 Oct;45(5):911-916. doi: 10.1007/s11033-018-4237-1. Epub 2018 Jul 4. PMID: 29974397.

119. Elkarhat Z, Kindil Z, Zarouf L, Razoki L, Aboulfaraj J, Elbakay C, Nassereddine S, Nasser B, Barakat A, Rouba H. Chromosomal abnormalities in couples with recurrent spontaneous miscarriage: a 21-year retrospective study, a report of a novel insertion, and a literature review. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Mar;36(3):499-507. doi: 10.1007/s10815-018-1373-4. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30470960; PMCID: PMC6439121.

120. Elsharkawy NB, Mohamed SM, Awad MH, Ouda MMA. Effect of Happiness Counseling on Depression, Anxiety, and Stress in Women with

Recurrent Miscarriage. *Int J Womens Health*. 2021 Mar 2;13:287-295. doi: 10.2147/IJWH.S283946. PMID: 33688267; PMCID: PMC7936698.

121. Engel J, Rempel L. Health Professionals' Practices and Attitudes About Miscarriage. *MCN Am J Matern Child Nurs*. Jan-Feb 2016;41(1):51-7. doi: 10.1097/NMC.0000000000000207.

122. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, Nelen W, Peramo B, Quenby S, Vermeulen N, Goddijn M. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018 Apr 6;2018(2):hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004. PMID: 31486805; PMCID: PMC6276652.

123. Ewington LJ, Tewary S, Brosens JJ. New insights into the mechanisms underlying recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Feb;45(2):258-265. doi: 10.1111/jog.13837. Epub 2018 Oct 16. PMID: 30328240.

124. Fan L, Wu J, Wu Y, Shi X, Xin X, Li S, Zeng W, Deng D, Feng L, Chen S, Xiao J. Analysis of Chromosomal Copy Number in First-Trimester Pregnancy Loss Using Next-Generation Sequencing. *Front Genet*. 2020 Oct 20;11:545856. doi: 10.3389/fgene.2020.545856. PMID: 33193619; PMCID: PMC7606984.

125. Farahmand K, Kalantari H, Fakhri M, Fazeli AS, Moradi SZ, Almadani N, Hashemi M, Gourabi H, Mohseni-Meybodi A. Evaluation of 1100 couples with recurrent pregnancy loss using conventional cytogenetic, PGD, and PGS: hype or hope. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Jun;32(6):483-7. doi: 10.3109/09513590.2015.1134476. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26854690.

126. Farren J, Jalmbrant M, Falconieri N, *et al*. Posttraumatic stress, anxiety and depression following miscarriage and ectopic pregnancy: a multicenter, prospective, cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 222 (4) (2019), pp. 367.e1-367.e22.

127. Fatemi HM, Lawrenz B. The search must go on-for patients with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2020 Apr;113(4):769-770. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.011. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145931.

128. Fawzy M, Saravelos S, Li TC, Metwally M. Do women with recurrent miscarriage constitute a high-risk obstetric population? *Hum Fertil (Camb)*. 2016 Apr;19(1):9-15. doi: 10.3109/14647273.2016.1142214. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27002424.
129. Feichtinger M, Reiner A, Hartmann B, Philipp T. Embryoscopy and karyotype findings of repeated miscarriages in recurrent pregnancy loss and spontaneous pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Aug;35(8):1401-1406. doi: 10.1007/s10815-018-1226-1. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29916100; PMCID: PMC6086789.
130. Feichtinger M, Wallner E, Hartmann B, Reiner A, Philipp T. Transcervical embryoscopic and cytogenetic findings reveal distinctive differences in primary and secondary recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):144-149. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.037. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27743696.
131. Feinberg EC. The relationship between recurrent pregnancy loss and the male contribution. *Fertil Steril*. 2016 May;105(5):1160-1161. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.029. Epub 2016 Mar 18. PMID: 26940793.
132. Fernlund A, Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Predictors of complete miscarriage after expectant management or misoprostol treatment of non-viable early pregnancy in women with vaginal bleeding. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Nov;302(5):1279-1296. doi: 10.1007/s00404-020-05672-6. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32638095; PMCID: PMC7524815.
133. Fox C, Azores-Gococo D, Swart L, Holoch K, Savaris RF, Likes CE, Miller PB, Forstein DA, Lessey BA. Luteal phase HCG support for unexplained recurrent pregnancy loss - a low hanging fruit? *Reprod Biomed Online*. 2017 Mar;34(3):319-324. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.11.016. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28041830.
134. Ghneim HK, Alsheibly MM. Biochemical Markers of Oxidative Stress in Saudi Women with Recurrent Miscarriage. *J Korean Med Sci*. 2016

Jan;31(1):98-105. doi: 10.3346/jkms.2016.31.1.98. Epub 2015 Dec 24. PMID: 26770044; PMCID: PMC4712587.

135. Ghosh J, Papadopoulou A, Devall AJ, Jeffery HC, Beeson LE, Do V, Price MJ, Tobias A, Tunçalp Ö, Lavelanet A, Gülmezoglu AM, Coomarasamy A, Gallos ID. Methods for managing miscarriage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jun 1;6(6):CD012602. doi: 10.1002/14651858.CD012602.pub2. PMID: 34061352; PMCID: PMC8168449.

136. Gibbins KJ, Porter TF. The Importance of an Evidence-based Workup for Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Sep;59(3):456-63. doi: 10.1097/GRF.0000000000000219. PMID: 27455202; PMCID: PMC6706252.

137. Gioan M, Fenollar F, Loundou A, Menard JP, Blanc J, D'Ercole C, Bretelle F. Development of a nomogram for individual preterm birth risk evaluation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018 Dec;47(10):545-548. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.08.014. Epub 2018 Aug 24. PMID: 30149206.

138. Green DM, O'Donoghue K. A review of reproductive outcomes of women with two consecutive miscarriages and no living child. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Aug;39(6):816-821. doi: 10.1080/01443615.2019.1576600. Epub 2019 Apr 22. PMID: 31006300.

139. Gridelet V, Perrier d'Hauterive S, Polese B, Foidart JM, Nisolle M, Geenen V. Human Chorionic Gonadotrophin: New Pleiotropic Functions for an "Old" Hormone During Pregnancy. *Front Immunol*. 2020 Mar 13;11:343. doi: 10.3389/fimmu.2020.00343. PMID: 32231662; PMCID: PMC7083149.

140. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000 Oct;14(5):855-65. doi: 10.1053/beog.2000.0124. PMID: 11023805.

141. Goldstein M, Svirsky R, Reches A, Yaron Y. Does the number of previous miscarriages influence the incidence of chromosomal aberrations in spontaneous pregnancy loss? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Dec;30(24):2956-2960. doi: 10.1080/14767058.2016.1269317. Epub 2017 Jan 4. PMID: 27923289.

142. Gu Y, Wang JM, Zhang ZF, Wang J, Cao YL, Pan CJ, Yin LR, Du J. The association between polymorphisms of genes related to inflammation and recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Apr;34(4):349-352. doi: 10.1080/09513590.2017.1395837. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29084471.
143. Guo Y, Zhang N, Zhang D, Ren Q, Ganz T, Liu S, Nemeth E. Iron homeostasis in pregnancy and spontaneous abortion. *Am J Hematol*. 2019 Feb;94(2):184-188. doi: 10.1002/ajh.25341. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30394565; PMCID: PMC6687303.
144. Haas DM, Hathaway TJ, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 20;2019(11):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.pub5. PMID: 31745982; PMCID: PMC6953238.
145. Hada K, Kuse E, Nakatsuka M. Women with Recurrent Pregnancy Loss : Their Psychology During Late Pregnancy and the Supportive Behavior of Their Partners. *Acta Med Okayama*. 2018 Aug;72(4):387-394. doi: 10.18926/AMO/56176. PMID: 30140087.
146. Hanlon JI, Ramos-Vara JA, Yingst SL, Hendrix GK. Pathology in Practice. *J Am Vet Med Assoc*. 2019 Oct 15;255(8):903-906. doi: 10.2460/javma.255.8.903. PMID: 31573865.
147. Hansen KA. What Is New in Recurrent Miscarriage?: Best Articles From the Past Year. *Obstet Gynecol*. 2017 Dec;130(6):1380-1382. doi: 10.1097/AOG.0000000000002381. PMID: 29112668.
148. Harris SM, Jin Y, Loch-Caruso R, Padilla IY, Meeker JD, Bakulski KM. Identification of environmental chemicals targeting miscarriage genes and pathways using the comparative toxicogenomics database. *Environ Res*. 2020 May;184:109259. doi: 10.1016/j.envres.2020.109259. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32143025; PMCID: PMC7103533.Homer HA. Modern management of recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019 Feb;59(1):36-44. doi: 10.1111/ajo.12920. Epub 2018 Nov 4. PMID: 30393965.

149. Haywood G.A. AT1 and AT2 angiotensin receptor gene expression in human heart failure / G.A. Haywood, L. Gullestad // *Circulation*. – 1997. – Vol.95. – P.1201-1206.
150. Hefler-Frischmuth K, Walch K, Hefler L, Tempfer C, Grimm C. Serologic markers of autoimmunity in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2017 Apr;77(4). doi: 10.1111/aji.12635. Epub 2017 Jan 29. PMID: 28132421.
151. Heida KY, Koster MP, Franx A, Veerbeek JH, Westerink J, Bots ML, Spiering W; SMART Study Group. Relationship between recurrent miscarriage and early preterm delivery and recurrent events in patients with manifest vascular disease: The SMART study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Mar;23(5):486-92. doi: 10.1177/2047487315594085. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26130496.
152. Heidari MM, Sheikholeslami M, Yavari M, Khatami M, Seyedhassani SM. The association of renin-angiotensinogen system genes polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss. *Hum Fertil (Camb)*. 2019 Sep;22(3):164-170. doi: 10.1080/14647273.2017.1388545. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29057680.
153. Hegazi A, Ramskill N, Norbrook M, Morgan T, Dwyer E, Elgalib A, Renshaw J, Whittaker W, Milne S, Barbour A, Nathan B, Iqbal F, Esterich S, Hay P. Genital tract infections in HIV-infected pregnant women in South West London. *Int J STD AIDS*. 2020 May;31(6):587-592. doi: 10.1177/0956462419899834. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32316852.
154. Heil BA, Paccamonti DL, Sones JL. Role for the mammalian female reproductive tract microbiome in pregnancy outcomes. *Physiol Genomics*. 2019 Aug 1;51(8):390-399. doi: 10.1152/physiolgenomics.00045.2019. Epub 2019 Jun 28. PMID: 31251700.
155. Hendriks E, MacNaughton H, MacKenzie MC. First Trimester Bleeding: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Feb 1;99(3):166-174. PMID: 30702252.

156. Hocher B, Hocher CF. Epigenetics of recurrent pregnancy loss. *EBioMedicine*. 2018 Sep;35:18-19. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.08.046. Epub 2018 Aug 30. PMID: 30174284; PMCID: PMC6156731.
157. Hong Li Y, Marren A. Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust J Gen Pract*. 2018 Jul;47(7):432-436. doi: 10.31128/AJGP-01-18-4459. PMID: 30114870.
158. Houwert-de Jong MH, Bruinse HW, Eskes TK, Mantingh A, Termijtelen A, Kooyman CD. Early recurrent miscarriage: histology of conception products. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Jun;97(6):533-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb02525.x. PMID: 2378831.
159. Howard J A Carp. Progestogens in the prevention of miscarriage. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016 Aug 1;27(2):55-62. doi: 10.1515/hmbci-2015-0058
160. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N, Delabaere A, Gallot V, Iraola E, Lavoue V, Legendre G, Lejeune-Saada V, Leveque J, Nedellec S, Nizard J, Quibel T, Subtil D, Vialard F, Lemery D; Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Jun;201:18-26. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.02.015. Epub 2016 Mar 18. PMID: 27039249.
161. Hughes KM, Kane SC, Haines TP, Sheehan PM. Cervical length surveillance for predicting spontaneous preterm birth in women with uterine anomalies: A cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Nov;99(11):1519-1526. doi: 10.1111/aogs.13923. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32438506.
162. Hui L. Noninvasive Approaches to Prenatal Diagnosis: Historical Perspective and Future Directions. *Methods Mol Biol*. 2019;1885:45-58. doi: 10.1007/978-1-4939-8889-1_3. PMID: 30506189.
163. Huppertz B. Traditional and New Routes of Trophoblast Invasion and Their Implications for Pregnancy Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec 31;21(1):289. doi: 10.3390/ijms21010289. PMID: 31906245; PMCID: PMC6981830.

164. Iwanowicz-Palus G, Mróz M, Bień A. Quality of life, social support and self-efficacy in women after a miscarriage. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Jan 7;19(1):16. doi: 10.1186/s12955-020-01662-z. PMID: 33413432; PMCID: PMC7791812.
165. Ismail AM, Abbas AM, Ali MK, Amin AF. Peri-conceptional progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Feb;31(3):388-394. doi: 10.1080/14767058.2017.1286315. Epub 2017 Feb 15. Retraction in: *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Mar;33(6):1073. PMID: 28114846.
166. Jauniaux E, Memtsa M, Johns J, Ross JA, Sebire NJ, Jurkovic D. Ultrasound diagnosis of complete and partial hydatidiform moles in early pregnancy failure: An inter-observer study. *Placenta*. 2020 Aug;97:65-67. doi: 10.1016/j.placenta.2020.06.013. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32792066.
167. Jena MK, Nayak N, Chen K, Nayak NR. Role of Macrophages in Pregnancy and Related Complications. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019 Oct;67(5):295-309. doi: 10.1007/s00005-019-00552-7. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31286151; PMCID: PMC7140981.
168. Jia CW, Wang L, Lan YL, Song R, Zhou LY, Yu L, Yang Y, Liang Y, Li Y, Ma YM, Wang SY. Aneuploidy in Early Miscarriage and its Related Factors. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Oct 20;128(20):2772-6. doi: 10.4103/0366-6999.167352. PMID: 26481744; PMCID: PMC4736891.
169. Joyce E, Rempel L. Health Professionals' Practices and Attitudes About Miscarriage. *MCN Am J Matern Child Nurs*. Jan-Feb 2016;41(1):51-7. doi: 10.1097/NMC.0000000000000207.
170. Juliana NCA, Deb S, Ouburg S, Chauhan A, Pleijster J, Ali SM, Morré SA, Sazawal S, Ambrosino E. The Prevalence of *Chlamydia trachomatis* and Three Other Non-Viral Sexually Transmitted Infections among Pregnant Women in Pemba Island Tanzania. *Pathogens*. 2020 Jul 31;9(8):625. doi: 10.3390/pathogens9080625. PMID: 32751883; PMCID: PMC7459925.

171. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;7:CD004734. PMID: 19160241.
172. Kabessa M, Harlev A, Friger M, Sergienko R, Litwak B, Koifman A, Steiner N, Bashiri A. Pregnancy outcomes among patients with recurrent pregnancy loss and chromosomal aberration (CA) without PGD. *J Perinat Med*. 2018 Sep 25;46(7):764-770. doi: 10.1515/jpm-2016-0408. PMID: 28672755.
173. Kacprzak M, Chrzanowska M, Skoczylas B, Moczulska H, Borowiec M, Sieroszewski P. Genetic causes of recurrent miscarriages. *Ginekol Pol*. 2016;87(10):722-726. doi: 10.5603/GP.2016.0075. PMID: 27958626.
174. Kaiser J, Branch DW. Recurrent Pregnancy Loss: Generally Accepted Causes and Their Management. *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Sep;59(3):464-73. doi: 10.1097/GRF.0000000000000214. PMID: 27455203.
175. Kaku S, Kubo T, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Takahashi A, Takebayashi A, Takashima A, Kushima R, Murakami T. Relationship of chronic endometritis with chronic deciduitis in cases of miscarriage. *BMC Womens Health*. 2020 Jun 1;20(1):114. doi: 10.1186/s12905-020-00982-y. PMID: 32487112; PMCID: PMC7268368.
176. Kaser D. The Status of Genetic Screening in Recurrent Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Mar;45(1):143-154. doi: 10.1016/j.ogc.2017.10.007. PMID: 29428282.
177. Karadağ C, Yoldemir T, Demircan S, Çalışkan E. The effects of progesterone treatment on nuchal translucency in women with threatened miscarriage. *J Obstet Gynaecol*. 2021 May;41(4):601-604. doi: 10.1080/01443615.2020.1787361. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32811232.
178. Karim S, Jamal HS, Rouzi A, Ardawi MSM, Schulten HJ, Mirza Z, Alansari NA, Al-Quaiti MM, Abusamra H, Naseer MI, Turki R, Chaudhary AG, Gari M, Abuzenadah AM, Al-Qhatani MH. Genomic answers for recurrent

spontaneous abortion in Saudi Arabia: An array comparative genomic hybridization approach. *Reprod Biol.* 2017 Jun;17(2):133-143. doi: 10.1016/j.repbio.2017.03.003. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28431992.

179. Kaufman AJ, Fleischer AC, Thieme GA, Shah DM, James AE Jr. Separated chorioamnion and elevated chorion: sonographic features and clinical significance. *J Ultrasound Med.* 2017 Mar;4(3):119-25. doi: 10.7863/jum.1985.4.3.119. PMID: 3884831.

180. Keçecioglu M, Tokmak A, Keçecioglu TS, Akselim B, Karakaya BK, Taşçı Y. Does progesterone therapy increase nuchal translucency in women with threatened miscarriage? *Ginekol Pol.* 2016;87(5):390-4. doi: 10.5603/GP.2016.0010. PMID: 27304657.

181. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, Jobe AH, Stock SJ. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2016 Mar-Apr;22(2):240-59. doi: 10.1093/humupd/dmv047. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26590298.

182. Khalife D, Ghazeeri G, Kutteh W. Review of current guidelines for recurrent pregnancy loss: new strategies for optimal evaluation of women who may be superfertile. *Semin Perinatol.* 2019 Mar;43(2):105-115. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.008. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30642578.

183. Kim EN, Lee JY, Shim JY, Hwang D, Kim KC, Kim SR, Kim CJ. Clinicopathological characteristics of miscarriages featuring placental massive perivillous fibrin deposition. *Placenta.* 2019 Oct;86:45-51. doi: 10.1016/j.placenta.2019.07.006. Epub 2019 Jul 12. PMID: 31326089.

184. Kilander H, Alehagen S, Svedlund L, Westlund K, Thor J, Brynhildsen J. Likelihood of repeat abortion in a Swedish cohort according to the choice of post-abortion contraception: a longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 May;95(5):565-71. doi: 10.1111/aogs.12874. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26871269.

185. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, Giordano D, Cecatti JG, Abdel Aleem H, Talegawkar SA, Benachi A,

Diemert A, Tshefu Kitoto A, Thinkhamrop J, Lumbiganon P, Tabor A, Kriplani A, Gonzalez Perez R, Hecher K, Hanson MA, Gülmezoglu AM, Platt LD. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Med.* 2017 Jan 24;14(1):e1002220. doi: 10.1371/journal.pmed.1002220. Erratum in: *PLoS Med.* 2017 Mar 24;14 (3):e1002284. Erratum in: *PLoS Med.* 2017 Apr 20;14 (4):e1002301. Erratum in: *PLoS Med.* 2021 Jan 7;18(1):e1003526. PMID: 28118360; PMCID: PMC5261648.

186. Kliman HJ, Frankfurter D. Clinical approach to recurrent implantation failure: evidence-based evaluation of the endometrium. *Fertil Steril.* 2019 Apr;111(4):618-628. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.011. PMID: 30929719.

187. Kling C, Hedderich J, Kabelitz D. Fertility after recurrent miscarriages: results of an observational cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Jan;297(1):205-219. doi: 10.1007/s00404-017-4532-4. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29038842; PMCID: PMC5762794.

188. Kling C, Magez J, Hedderich J, von Otte S, Kabelitz D. Two-year outcome after recurrent first trimester miscarriages: prognostic value of the past obstetric history. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 May;293(5):1113-23. doi: 10.1007/s00404-015-4001-x. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26796678; PMCID: PMC4829626.

189. Knöfler M, Haider S, Saleh L, Pollheimer J, Gamage TKJB, James J. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cell Mol Life Sci.* 2019 Sep;76(18):3479-3496. doi: 10.1007/s00018-019-03104-6. Epub 2019 May 3. PMID: 31049600; PMCID: PMC6697717.

190. Koucký M. The management of care for a pregnant woman with recurrent pregnancy losses and proven immunodeficiency from the obstetricians point of view. *Cas Lek Cesk.* 2021 Winter;160(1):14-19. English. PMID: 33823599.

191. Koullali B, Westervelt AR, Myers KM, House MD. Prevention of preterm birth: Novel interventions for the cervix. *Semin Perinatol*. 2017 Dec;41(8):505-510. doi: 10.1053/j.semperi.2017.08.009. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28988725; PMCID: PMC5711549.
192. Kowalcek I. Angst der Schwangeren vor und nach der Pränataldiagnostik nach vorausgegangener Fehlgeburt [Anxiety of Pregnant Women with Prior Miscarriage Before and After Prenatal Diagnosis]. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2016 Feb;220(1):21-7. German. doi: 10.1055/s-0035-1554684. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26866690.
193. Kozłowski S, Lipa M, Lipa J, Bomba-Opoń D. An experimental administration of pravastatin in patient with previous, multiple pregnancy losses. *Ginekol Pol*. 2017;88(8):460-461. doi: 10.5603/GP.a2017.0084. PMID: 28930366.
194. Kridli RT, Khalaj K, Bidarimath M, Tayade C. Placentation, maternal-fetal interface, and conceptus loss in swine. *Theriogenology*. 2016 Jan 1;85(1):135-44. doi: 10.1016/j.theriogenology.2015.08.001. Epub 2015 Aug 7. PMID: 26324112.
195. Krog MC, Kolte AM, Husby K, Egerup P, Larsen EC, Christiansen OB, Nielsen HS. [Recurrent pregnancy loss]. *Ugeskr Laeger*. 2017 Apr 24;179(17):V11160834. Danish. PMID: 28473031.
196. Kuruvilla M, Vanijcharoenkarn K, Wan J, Pereira N, Chung P. Exogenous progesterone hypersensitivity associated with recurrent pregnancy loss. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1412-1413. doi: 10.1016/j.jaip.2017.11.041. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29339132.
197. Kuusela P, Wennerholm UB, Fadl H, Wesström J, Lindgren P, Hagberg H, Jacobsson B, Valentin L. Second trimester cervical length measurements with transvaginal ultrasound: A prospective observational agreement and reliability study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Nov;99(11):1476-1485. doi: 10.1111/aogs.13895. Epub 2020 May 21. PMID: 32392356.

198. La X, Wang W, Zhang M, Liang L. Definition and Multiple Factors of Recurrent Spontaneous Abortion. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1300:231-257. doi: 10.1007/978-981-33-4187-6_11. PMID: 33523437.
199. Laisk T, Soares ALG, Ferreira T, Painter JN, Censin JC, Laber S, Bacelis J, Chen CY, Lepamets M, Lin K, Liu S, Millwood IY, Ramu A, Southcombe J, Andersen MS, Yang L, Becker CM, Børglum AD, Gordon SD, Bybjerg-Grauholm J, Helgeland Ø, Hougaard DM, Jin X, Johansson S, Juodakis J, Kartsonaki C, Kukushkina V, Lind PA, Metspalu A, Montgomery GW, Morris AP, Mors O, Mortensen PB, Njølstad PR, Nordentoft M, Nyholt DR, Lippincott M, Seminara S, Salumets A, Snieder H, Zondervan K, Werge T, Chen Z, Conrad DF, Jacobsson B, Li L, Martin NG, Neale BM, Nielsen R, Walters RG, Granne I, Medland SE, Mägi R, Lawlor DA, Lindgren CM. The genetic architecture of sporadic and multiple consecutive miscarriage. *Nat Commun.* 2020 Nov 25;11(1):5980. doi: 10.1038/s41467-020-19742-5. PMID: 33239672; PMCID: PMC7689465.
200. Laskin CA, Spitzer KA. A young woman with early pregnancy loss. *CMAJ.* 2017 Jan 9;189(1):E17-E18. doi: 10.1503/cmaj.151092. Epub 2016 Aug 29. PMID: 27573739; PMCID: PMC5224947.
201. Lathi RB, Gray Hazard FK, Heerema-McKenney A, Taylor J, Chueh JT. First trimester miscarriage evaluation. *Semin Reprod Med.* 2011 Nov;29(6):463-9. doi: 10.1055/s-0031-1293200. Epub 2011 Dec 8. PMID: 22161459.
202. Le TAD, Nguyen DA, Ta TV, Hoang VM. Analysis of the cause of recurrent pregnancy loss in Vietnam: A cross-sectional study. *Health Care Women Int.* 2018 Apr;39(4):463-471. doi: 10.1080/07399332.2017.1391264. Epub 2017 Dec 15. PMID: 29068782.
203. Li H, Qin S, Xiao F, Li Y, Gao Y, Zhang J, Xiao Q. Predicting first-trimester outcome of embryos with cardiac activity in women with recurrent spontaneous abortion. *J Int Med Res.* 2020 Jun;48(6):300060520911829. doi: 10.1177/0300060520911829. PMID: 32527173; PMCID: PMC7294372.

204. Li X, He Y, Hao C, Li X, Li X. Weighted gene correlation network analysis reveals novel regulatory modules associated with recurrent early pregnancy loss. *Biosci Rep.* 2020 Jun 26;40(6):BSR20193938. doi: 10.1042/BSR20193938. PMID: 32401299; PMCID: PMC7295631.
205. Li X, Ouyang Y, Yi Y, Tan Y, Lu G. Correlation analysis between ultrasound findings and abnormal karyotypes in the embryos from early pregnancy loss after in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 2017 Jan;34(1):43-50. doi: 10.1007/s10815-016-0821-2. Epub 2016 Oct 28. PMID: 27796806; PMCID: PMC5330976.
206. Lin T, Chen Y, Cheng X, Li N, Sheng X. Enoxaparin (or plus aspirin) for the prevention of recurrent miscarriage: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Mar;234:53-57. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.12.023. Epub 2018 Dec 24. PMID: 30660037.
207. Linehan LA, Morris AG, Meaney S, O'Donoghue K. Subsequent pregnancy outcomes following second trimester miscarriage-A prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Jun;237:198-203. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.04.006. Epub 2019 May 2. PMID: 31071653.
208. Ling Y, Huang Y, Chen C, Mao J, Zhang H. Low dose Cyclosporin A treatment increases live birth rate of unexplained recurrent abortion - initial cohort study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2017;44(2):230-235. PMID: 29746028.
209. Liu Y, Ke Z, Liao W, Chen H, Wei S, Lai X, Chen X. Pregnancy outcomes and superiorities of prophylactic cervical cerclage and therapeutic cervical cerclage in cervical insufficiency pregnant women. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Jun;297(6):1503-1508. doi: 10.1007/s00404-018-4766-9. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29627847.
210. Liu Y, Shan N, Yuan Y, Tan B, Che P, Qi H. The efficacy of enoxaparin for recurrent abortion: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Feb;34(3):473-478. doi: 10.1080/14767058.2019.1608433. Epub 2019 Apr 30. PMID: 30983451.

211. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, Rinck G, Hamilton SJ, Quinlan-Jones E, Prigmore E, Keelagher R, Best SK, Carey GK, Mellis R, Robart S, Berry IR, Chandler KE, Cilliers D, Cresswell L, Edwards SL, Gardiner C, Henderson A, Holden ST, Homfray T, Lester T, Lewis RA, Newbury-Ecob R, Prescott K, Quarrell OW, Ramsden SC, Roberts E, Tapon D, Tooley MJ, Vasudevan PC, Weber AP, Wellesley DG, Westwood P, White H, Parker M, Williams D, Jenkins L, Scott RH, Kilby MD, Chitty LS, Hurles ME, Maher ER; Prenatal Assessment of Genomes and Exomes Consortium. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet*. 2019 Feb 23;393(10173):747-757. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31940-8. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30712880; PMCID: PMC6386638.
212. Lucas ES, Dyer NP, Murakami K, Lee YH, Chan YW, Grimaldi G, Muter J, Brighton PJ, Moore JD, Patel G, Chan JK, Takeda S, Lam EW, Quenby S, Ott S, Brosens JJ. Loss of Endometrial Plasticity in Recurrent Pregnancy Loss. *Stem Cells*. 2016 Feb;34(2):346-56. doi: 10.1002/stem.2222. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26418742.
213. Lusink V, Wong C, de Vries B, Ludlow J. Medical management of miscarriage: Predictive factors of success. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018 Oct;58(5):590-593. doi: 10.1111/ajo.12808. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29624638.
214. Lv S, Yu J, Xu X. A comparison of effectiveness among frequent treatments of recurrent spontaneous abortion: A Bayesian network meta-analysis. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Jul;80(1):e12856. doi: 10.1111/aji.12856. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29709100.
215. Maddirevula S, Awartani K, Coskun S, AlNaim LF, Ibrahim N, Abdulwahab F, Hashem M, Alhassan S, Alkuraya FS. A genomics approach to females with infertility and recurrent pregnancy loss. *Hum Genet*. 2020 May;139(5):605-613. doi: 10.1007/s00439-020-02143-5. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32172300.
216. Mal'gina GB, Belomestnov SR. [INCREASING EFFICACY OF PREGRAVIDAR PREPARATION IN MARRIED COUPLES SUFFERING OF

INCREASED RISK OF PREGNANCY MISCARRIAGE.]. Eksp Klin Farmakol. 2016;79(12):18-23. Russian. PMID: 29791098.

217. Man J, Hutchinson JC, Heazell AE, Ashworth M, Jeffrey I, Sebire NJ. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Nov;48(5):579-584. doi: 10.1002/uog.16019. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27781319.

218. Marie A Walter, Mary S Alvarado. Clinical Aspects of Miscarriage. *MCN Am J Matern Child Nurs*. Jan/Feb 2018;43(1):6-12. doi:10.1097/NMC.0000000000000390.

219. Markin LB Biophysical monitoring of the fetus. Lviv: Svit; 2017. 68.

220. Martins AT, Francisco C, Correia H, Cohen Á. Chorionic villus sampling: 10 years of experience in a University referral center. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 May;49(5):101715. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101715. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32084611.

221. Mastrolia SA, Baumfeld Y, HersHKovitz R, Yohay D, Trojano G, Weintraub AY. Independent association between uterine malformations and cervical insufficiency: a retrospective population-based cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2018 Apr;297(4):919-926. doi: 10.1007/s00404-018-4663-2. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29392437.

222. Massalska D, Zimowski JG, Bijok J, Pawelec M, Czubak-Barlik M, Jakiel G, Roszkowski T. First trimester pregnancy loss: Clinical implications of genetic testing. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Jan;43(1):23-29. doi: 10.1111/jog.13179. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27928862.

223. Mateo-Sánchez HA, Mateo-Sánchez E, Hernández-Arroyo L, Rivera-Ramírez P, Mateo-Madrigal M, Mateo-Madrigal V, Mateo-Madrigal D. Pérdida recurrente del embarazo: revisión bibliográfica [Recurrent pregnancy loss: a literature review]. *Ginecol Obstet Mex*. 2016 Aug;84(8):523-34. Spanish. PMID: 29424514.

224. Matjila MJ, Hoffman A, van der Spuy ZM. Medical conditions associated with recurrent miscarriage-Is BMI the tip of the iceberg? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Jul;214:91-96. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.003. Epub 2017 May 3. PMID: 28494269.
225. McCarter K, Willson S, Shah N, Pereira N. Chorionic bump in early pregnancy associated with first-trimester miscarriage. *BMJ Case Rep.* 2020 Jul 16;13(7):e236624. doi: 10.1136/bcr-2020-236624. PMID: 32675131; PMCID: PMC7368479.
226. McQueen DB, Lathi RB. Miscarriage chromosome testing: Indications, benefits and methodologies. *Semin Perinatol.* 2019 Mar;43(2):101-104. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.007. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30638881.
227. Mekinian A, Cohen J, Alijotas-Reig J, Carbillon L, Nicaise-Roland P, Kayem G, Daraï E, Fain O, Bornes M. Unexplained Recurrent Miscarriage and Recurrent Implantation Failure: Is There a Place for Immunomodulation? *Am J Reprod Immunol.* 2016 Jul;76(1):8-28. doi: 10.1111/aji.12493. Epub 2016 Feb 5. PMID: 26847715.
228. Melkozerova OA, Bashmakova NV, Malgina GB, Bragina EE, Michelson AA, Chistyakova GN. Ultrastructural markers of tissue endometrial receptivity in patients with recurrent implantation failure. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(sup1):45-48. doi: 10.1080/09513590.2019.1653562. PMID: 31532318.
229. Memtsa M, Johns J, Jurkovic D, Ross JA, Sebire NJ, Jauniaux E. Diagnosis and outcome of hydatidiform moles in missed-miscarriage: a cohort-study, systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Oct;253:206-212. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.030. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32877774.
230. Menkhorst EM, Van Sinderen M, Correia J, Dimitriadis E. Trophoblast function is altered by decidual factors in gestational-dependant manner. *Placenta.* 2019 May;80:8-11. doi: 10.1016/j.placenta.2019.03.013. Epub 2019 Mar 26. PMID: 31103068.

231. Mirza FG, Patki A, Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(2):97-106. doi: 10.3109/09513590.2015.1121982. Epub 2016 Jan 22. PMID: 26800266.
232. Miscarriage. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2018 Jan/Feb;43(1):5. doi: 10.1097/NMC.0000000000000395. PMID: 29215419.
233. Mishoe JM, Shah KH. Which Ultrasonographic Characteristics Predict Miscarriage Risk? *Ann Emerg Med.* 2020 Jan;75(1):111-112. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.02.014. Epub 2019 May 3. PMID: 31060747.
234. Miyaji M, Deguchi M, Tanimura K, Sasagawa Y, Morizane M, Ebina Y, Yamada H. Clinical factors associated with pregnancy outcome in women with recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol.* 2019 Oct;35(10):913-918. doi: 10.1080/09513590.2019.1604657. Epub 2019 Apr 23. PMID: 31010347.
235. Moghbeli M. Genetics of recurrent pregnancy loss among Iranian population. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Sep;7(9):e891. doi: 10.1002/mgg3.891. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31364314; PMCID: PMC6732315.
236. Moser G, Windsperger K, Pollheimer J, de Sousa Lopes SC, Huppertz B. Human trophoblast invasion: new and unexpected routes and functions. *Histochem Cell Biol.* 2018 Oct;150(4):361-370. doi: 10.1007/s00418-018-1699-0. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30046889; PMCID: PMC6153604.
237. Morita K, Ono Y, Takeshita T, Sugi T, Fujii T, Yamada H, Nakatsuka M, Fukui A, Saito S. Risk Factors and Outcomes of Recurrent Pregnancy Loss in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Oct;45(10):1997-2006. doi: 10.1111/jog.14083. Epub 2019 Aug 9. PMID: 31397532.
238. Naert MN, Khadraoui H, Muniz Rodriguez A, Naqvi M, Fox NS. Association Between First-Trimester Subchorionic Hematomas and Pregnancy Loss in Singleton Pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2019 Aug;134(2):276-281. doi: 10.1097/AOG.0000000000003360. PMID: 31306310.
239. Neşe N, Bülbül Y. Diagnostic value of perinatal autopsies: analysis of 486 cases. *J Perinat Med.* 2018 Feb 23;46(2):175-181. doi: 10.1515/jpm-2016-0396. PMID: 28841576.

240. Nyakas C. Hypoxia and brain development. *Prog. Neurobiol.* 2016. 49 (1): 1-51.
241. Nogueira R, Sousa S, Braga AC, Azevedo A, Pereira N, Carmo O, Tavares MP, Pinto JC. Measurements in First-Trimester Abortion Products: A Pathologic Study. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Feb;144(2):207-214. doi: 10.5858/arpa.2018-0181-OA. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31173530.
242. Noyola-Martínez N, Halhali A, Barrera D. Steroid hormones and pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2019 May;35(5):376-384. doi: 10.1080/09513590.2018.1564742. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30793997.
243. O'Brien J.M., Lewis D.F. Prevention of preterm birth with vaginal progesterone or 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate: a critical examination of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214: 45-56
244. Obstetrics Subgroup, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. [Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of recurrent spontaneous abortion]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2016 Jan;51(1):3-9. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2016.01.002. PMID: 26898998.
245. Odendaal H, Wright C, Brink L, Schubert P, Geldenhuys E, Groenewald C. Association of late second trimester miscarriages with placental histology and autopsy findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Dec;243:32-35. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.024. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31670146; PMCID: PMC6876705.
246. Oh H, Park SB, Park HJ, Lee ES, Hur J, Choi W, Choi BI. Ultrasonographic features of uterine cervical lesions. *Br J Radiol.* 2021 May 1;94(1121):20201242. doi: 10.1259/bjr.20201242. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33560888.
247. Ono H, Ishimitsu T. [Effects of angiotensin II type 1 and type 2 receptor on apoptosis]. *Nihon Rinsho.* 2002 Oct;60(10):1887-92. Japanese. PMID: 12397679.

248. Variations of the angiotensin II type 1 receptor gene are associated with extreme human longevity / Ariela Benigni & Silvia Orisio & Marina Noris & Paraskevas Iatropoulos & Davide Castaldi // AGE (2013) 35:993–1005]

249. Ozawa N, Ogawa K, Sasaki A, Mitsui M, Wada S, Sago H. Maternal age, history of miscarriage, and embryonic/fetal size are associated with cytogenetic results of spontaneous early miscarriages. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Apr;36(4):749-757. doi: 10.1007/s10815-019-01415-y. Epub 2019 Feb 9. PMID: 30739229; PMCID: PMC6505004.

250. Page JM, Silver RM. Genetic Causes of Recurrent Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol.* 2016 Sep;59(3):498-508. doi: 10.1097/GRF.0000000000000217. PMID: 27414972.

251. Palas Karaca P, Oskay ÜY. Effect of supportive care on the psychosocial health status of women who had a miscarriage. *Perspect Psychiatr Care.* 2021 Jan;57(1):179-188. doi: 10.1111/ppc.12540. Epub 2020 May 22. PMID: 32441811.

252. Pan HT, Ding HG, Fang M, Yu B, Cheng Y, Tan YJ, Fu QQ, Lu B, Cai HG, Jin X, Xia XQ, Zhang T. Proteomics and bioinformatics analysis of altered protein expression in the placental villous tissue from early recurrent miscarriage patients. *Placenta.* 2018 Jan;61:1-10. doi: 10.1016/j.placenta.2017.11.001. Epub 2017 Nov 4. PMID: 29277264.

253. Pasquier E, de Saint-Martin L, Marhic G, Chauleur C, Bohec C, Bretelle F, Lejeune-Saada V, Hannigsberg J, Plu-Bureau G, Cogulet V, Merviel P, Mottier D. Hydroxychloroquine for prevention of recurrent miscarriage: study protocol for a multicentre randomised placebo-controlled trial BBQ study. *BMJ Open.* 2019 Mar 20;9(3):e025649. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025649. PMID: 30898821; PMCID: PMC6527997.

254. Pedigo R. First trimester pregnancy emergencies: recognition and management. *Emerg Med Pract.* 2019 Jan;21(1):1-20. Epub 2019 Jan 1. PMID: 30570248.

255. Peña O, Palumbo A, González-Fernández R, Hernández J, Naftolin F, Avila J. Expression of angiotensin II type 1 (AT1) and angiotensin II type 2 (AT2) receptors in human granulosa-lutein (GL) cells: correlation with infertility diagnoses. *Fertil Steril*. 2010 Mar 15;93(5):1601-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.092. Epub 2009 Jun 12. PMID: 19524223.
256. Pereza N, Ostojić S, Kapović M, Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):150-159.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.007. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27842992.
257. Petersen SG, Perkins AR, Gibbons KS, Bertolone JI, Mahomed K. Utility of β hCG monitoring in the follow-up of medical management of miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017 Jun;57(3):358-365. doi: 10.1111/ajo.12607. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28345139.
258. Petracchi F, Paez C, Igarzabal L. Cost-effectiveness of cytogenetic evaluation of products of conception by chorionic villus sampling in recurrent miscarriage. *Prenat Diagn*. 2017 Mar;37(3):282-288. doi: 10.1002/pd.5005. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28067420.
259. Piette P. The history of natural progesterone, the never-ending story. *Climacteric*. 2018 Aug;21(4):308-314. doi: 10.1080/13697137.2018.1462792. Epub 2018 May 28. PMID: 29806794.
260. Pillai RN, Konje JC, Tincello DG, Potdar N. Role of serum biomarkers in the prediction of outcome in women with threatened miscarriage: a systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016;22:228–239.
261. Pillai RN, Konje JC, Richardson M, Tincello DG, Potdar N. Prediction of miscarriage in women with viable intrauterine pregnancy-A systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jan;220:122-131. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.10.024. Epub 2017 Nov 4. PMID: 29207325.

262. Pirnat A, DeRoo LA, Skjaerven R, Morken NH. Risk of having one lifetime pregnancy and modification by outcome of pregnancy and perinatal loss. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Jun;98(6):753-760. doi: 10.1111/aogs.13534. Epub 2019 Feb 3. PMID: 30648732.
263. Póvoa A, Matias A, Xavier P, Blickstein I. Can early ultrasonography explain the lower miscarriage rates in twin as compared to singleton pregnancies following assisted reproduction? *J Perinat Med*. 2018 Sep 25;46(7):760-763. doi: 10.1515/jpm-2017-0087. PMID: 28632498.
264. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020 Mar;113(3):533-535. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.025. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32115183.
265. Preisler J, Kopeika J, Ismail L, Vathanan V, Farren J, Abdallah Y, Battacharjee P, Van Holsbeke C, Bottomley C, Gould D, Johnson S, Stalder C, Van Calster B, Hamilton J, Timmerman D, Bourne T. Defining safe criteria to diagnose miscarriage: prospective observational multicentre study. *BMJ*. 2015 Sep 23;351:h4579. doi: 10.1136/bmj.h4579. PMID: 26400869; PMCID: PMC4580727.
266. Prine LW, MacNaughton H. Office management of early pregnancy loss. *Am Fam Physician*. 2011 Jul 1;84(1):75-82. PMID: 21766758.
267. Propst AM, Hill JA 3rd. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2000;18(4):341-50. doi: 10.1055/s-2000-13723. PMID: 11355792.
268. Punches B, Johnson K, Gillespie G, Acquavita S, Felblinger D. A Review of the Management of Loss of Pregnancy in the Emergency Department. *J Emerg Nurs*. 2018 Mar;44(2):146-155. doi: 10.1016/j.jen.2017.11.001. Epub 2017 Dec 6
269. Pundir J, Magdalani L, El-Toukhy T. Outcome of preimplantation genetic diagnosis using FISH analysis for recurrent miscarriage in low-risk reciprocal translocation carriers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016

Aug;203:214-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.053. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27343738.

270. Qiao Y, Wen J, Tang F, Martell S, Shomer N, Leung PC, Stephenson MD, Rajcan-Separovic E. Whole exome sequencing in recurrent early pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*. 2016 May;22(5):364-72. doi: 10.1093/molehr/gaw008. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26826164; PMCID: PMC4847612.

271. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J, Brosens JJ, Brewin J, Ramhorst R, Lucas ES, McCoy RC, Anderson R, Daher S, Regan L, Al-Memar M, Bourne T, MacIntyre DA, Rai R, Christiansen OB, Sugiura-Ogasawara M, Odendaal J, Devall AJ, Bennett PR, Petrou S, Coomarasamy A. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021 May 1;397(10285):1658-1667. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33915094.

272. Quintero-Ronderos P, Mercier E, Fukuda M, González R, Suárez CF, Patarroyo MA, Vaiman D, Gris JC, Laissue P. Novel genes and mutations in patients affected by recurrent pregnancy loss. *PLoS One*. 2017 Oct 10;12(10):e0186149. doi: 10.1371/journal.pone.0186149. PMID: 29016666; PMCID: PMC5634651.

273. Rahnama R, Rafiee M, Fouladi S, Akbari-Fakhrabadi M, Mehrabian F, Rezaei A. Gene expression analysis of membrane progesterone receptors in women with recurrent spontaneous abortion: a case control study. *BMC Res Notes*. 2019 Dec 4;12(1):790. doi: 10.1186/s13104-019-4787-x. PMID: 31801604; PMCID: PMC6894300.

274. Rashid H, Ma E, Ferdous F, Ekström EC, Wagatsuma Y. First-trimester fetal growth restriction and the occurrence of miscarriage in rural Bangladesh: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2017 Jul 21;12(7):e0181967. doi: 10.1371/journal.pone.0181967. PMID: 28732073; PMCID: PMC5521847.

275. Rehal A, Benkő Z, De Paco Matallana C, Syngelaki A, Janga D, Cicero S, Akolekar R, Singh M, Chaveeva P, Burgos J, Molina FS, Savvidou M,

De La Calle M, Persico N, Quezada Rojas MS, Sau A, Greco E, O'Gorman N, Plasencia W, Pereira S, Jani JC, Valino N, Del Mar Gil M, Maclagan K, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jan;224(1):86.e1-86.e19. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.050. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32598909.

276. Rienzi L, Capalbo A, Vajta G, Ubaldi FM. PGS for recurrent pregnancy loss: still an open question. *Hum Reprod*. 2017 Feb;32(2):476-477. doi: 10.1093/humrep/dew311. Epub 2016 Dec 13. PMID: 27974443.

277. Robbins SM, Thimm MA, Valle D, Jelin AC. Genetic diagnosis in first or second trimester pregnancy loss using exome sequencing: a systematic review of human essential genes. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Aug;36(8):1539-1548. doi: 10.1007/s10815-019-01499-6. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31273585; PMCID: PMC6707996.

278. Robertson SA, Care AS, Moldenhauer LM. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy. *J Clin Invest*. 2018 Oct 1;128(10):4224-4235. doi: 10.1172/JCI122182. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30272581; PMCID: PMC6159994.

279. Ros ST. What Is New in Recurrent Pregnancy Loss?: Best Articles From the Past Year. *Obstet Gynecol*. 2019 Jul;134(1):173-174. doi: 10.1097/AOG.0000000000003337. PMID: 31188330.

280. Ruderman RS, Yilmaz BD, McQueen DB. Treating the couple: how recurrent pregnancy loss impacts the mental health of both partners. *Fertil Steril*. 2020 Dec;114(6):1182. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.09.165. Epub 2020 Oct 29. PMID: 33131766.

281. Rull K, Tomberg K, Kõks S, Männik J, Möls M, Sirotkina M, Väriv S, Laan M. Increased placental expression and maternal serum levels of apoptosis-inducing TRAIL in recurrent miscarriage. *Placenta*. 2013 Feb;34(2):141-8. doi: 10.1016/j.placenta.2012.11.032. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23290504; PMCID: PMC3562443.

282. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT Jr, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril*. 2017 Feb;107(2):430-438.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031. Epub 2016 Nov 22. PMID: 27887710.
283. Sak S, Incebiyik A, Hilali NG, Ağa ayak E, Uyanıko lu H, Akbas H, Sak ME. Cytogenetic screening in couples with Habitual Abortions. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019 Mar;48(3):155-158. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.10.021. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30412789.
284. Sakamoto A, Kamada Y, Kubo K, Hasegawa T, Kotani S, Nakatsuka M, Hiramatsu Y. Slow Fetal Heart Rate before Miscarriage in the Early First Trimester Predicts Fetal Aneuploidy in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Acta Med Okayama*. 2018 Feb;72(1):61-66. doi: 10.18926/AMO/55664. PMID: 29463940.
285. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Oct;54(4):442-451. doi: 10.1002/uog.20353. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31124209.
286. Sami AS, Suat E, Alkis I, Karakus Y, Guler S. The role of trace element, mineral, vitamin and total antioxidant status in women with habitual abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Apr;34(7):1055-1062. doi: 10.1080/14767058.2019.1623872. Epub 2019 Jul 7. PMID: 31282231.
287. San Lazaro Campillo I, Meaney S, Corcoran P, Spillane N, O'Donoghue K. Risk factors for miscarriage among women attending an early pregnancy assessment unit (EPAU): a prospective cohort study. *Ir J Med Sci*. 2019 Aug;188(3):903-912. doi: 10.1007/s11845-018-1955-2. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30607825.
288. San Lazaro Campillo I, Meaney S, McNamara K, O'Donoghue K. Psychological and support interventions to reduce levels of stress, anxiety or

depression on women's subsequent pregnancy with a history of miscarriage: an empty systematic review. *BMJ Open*. 2017 Sep 7;7(9):e017802. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017802. PMID: 28882928; PMCID: PMC5595175.

289. Sapra KJ, Joseph KS, Galea S, Bates LM, Louis GM, Ananth CV. Signs and Symptoms of Early Pregnancy Loss. *Reprod Sci*. 2017 Apr;24(4):502-513. doi: 10.1177/1933719116654994. Epub 2016 Sep 27. PMID: 27342274; PMCID: PMC5933199.

290. Sato T, Migita O, Hata H, Okamoto A, Hata K. Analysis of chromosome microstructures in products of conception associated with recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2019 May;38(5):787-795. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.12.010. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30926177.

291. Schatz F, Guzeloglu-Kayisli O, Arlier S, Kayisli UA, Lockwood CJ. The role of decidual cells in uterine hemostasis, menstruation, inflammation, adverse pregnancy outcomes and abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod Update*. 2016 Jun;22(4):497-515. doi: 10.1093/humupd/dmw004. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26912000; PMCID: PMC4917742.

292. Schindler AE, Carp H, Druckmann R, Genazzani AR, Huber J, Pasqualini J, Schweppe KW, Szekeres-Bartho J. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Jun;31(6):447-9. doi: 10.3109/09513590.2015.1017459. Epub 2015 May 15. PMID: 25976550.

293. Scibetta EW, Han CS. Ultrasound in Early Pregnancy: Viability, Unknown Locations, and Ectopic Pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019 Dec;46(4):783-795. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.013. PMID: 31677754.

294. Scott JR, Pattison N. WITHDRAWN: Human chorionic gonadotrophin for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 1996 Apr 22;(1):CD000101. doi: 10.1002/14651858.CD000101.pub2. PMID: 17636589.

295. Scriven PN. Squaring the circle of recurrent pregnancy loss (RPL). *J Assist Reprod Genet*. 2020 May;37(5):1067-1068. doi: 10.1007/s10815-020-01780-z. Epub 2020 May 14. PMID: 32409984; PMCID: PMC7244703.

296. Serapinas D, Valantinavičienė E, Machtejeviene E, Bartkevičiūtė A, Bartkevičienė D. Evaluation of Chromosomal Structural Anomalies in Fertility Disorders. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jan 4;57(1):37. doi: 10.3390/medicina57010037. PMID: 33406642; PMCID: PMC7824539.
297. Serdinšek T, Reljič M, Kovač V. Medical management of first trimester missed miscarriage: the efficacy and complication rate. *J Obstet Gynaecol*. 2019 Jul;39(5):647-651. doi: 10.1080/01443615.2018.1535577. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30917727.
298. Sheng YR, Hou SY, Hu WT, Wei CY, Liu YK, Liu YY, Jiang L, Xiang JJ, Sun XX, Lei CX, Wang HL, Zhu XY. Characterization of Copy-Number Variations and Possible Candidate Genes in Recurrent Pregnancy Losses. *Genes (Basel)*. 2021 Jan 22;12(2):141. doi: 10.3390/genes12020141. PMID: 33499090; PMCID: PMC7911754.
299. Shaamash AH, Aly HA, Abdel-Aleem M, Akhnowkh SN. Clinical and Ultrasound Evaluation of Early Threatened Miscarriage to Predict Pregnancy Continuation up to 28 Weeks: A Prospective Cohort Study. *J Ultrasound Med*. 2020 Sep;39(9):1777-1785. doi: 10.1002/jum.15282. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32314402.
300. Shah PB, Gupta K, Bedi M. Comparative Study on Different Hormones between Normal Pregnant Women and Women Experiencing Miscarriage. *Int J Appl Basic Med Res*. 2020 Oct-Dec;10(4):240-244. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_441_19. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33376696; PMCID: PMC7758790.
301. Shahine L, Lathi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015 Mar;42(1):117-34. doi: 10.1016/j.ogc.2014.10.002. PMID: 25681844.
302. Shai D, Carp HJA. Progestogens in Recurrent Pregnancy Loss: After the 'Promise' Trial. *Isr Med Assoc J*. 2016 Jul;18(7):379-380. PMID: 28471556.
303. Shi X, Xie X, Jia Y, Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin*

Genet. 2017 Feb;91(2):265-284. doi: 10.1111/cge.12910. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27792840.

304. Smits MAJ, Hamer G, Lambalk CB, Goddijn M. Responsibility of scientific community in claiming to have found an association with recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol.* 2019 Sep;134-135:34. doi: 10.1016/j.jri.2019.07.001. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31301823.

305. Söber S, Rull K, Reiman M, Ilisson P, Mattila P, Laan M. RNA sequencing of chorionic villi from recurrent pregnancy loss patients reveals impaired function of basic nuclear and cellular machinery. *Sci Rep.* 2016 Dec 8;6:38439. doi: 10.1038/srep38439. PMID: 27929073; PMCID: PMC5143936.

306. Soldo V, Cutura N, Zamurovic M. Threatened miscarriage in the first trimester and retrochorial hematomas: sonographic evaluation and significance. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013;40(4):548-50. PMID: 24597253.

307. Su MT, Lin SH, Chen YC, Kuo PL. Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2013 Jan;109(1):8-15. doi: 10.1160/TH12-08-0584. Epub 2012 Nov 22. PMID: 23179239.

308. Sudhir N, Kaur T, Beri A, Kaur A. Cytogenetic analysis in couples with recurrent miscarriages: a retrospective study from Punjab, north India. *J Genet.* 2016 Dec;95(4):887-894. doi: 10.1007/s12041-016-0713-3. PMID: 27994187.

309. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Oct;54(4):468-476. doi: 10.1002/uog.20844. PMID: 31408229.

310. Tasadduq R, Ajmal L, Batool F, Zafar T, Babar A, Riasat A, Shakoori AR. Interplay of immune components and their association with recurrent pregnancy loss. *Hum Immunol.* 2021 Mar;82(3):162-169. doi: 10.1016/j.humimm.2021.01.013. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33581927.

311. Tavoli Z, Mohammadi M, Tavoli A, Moini A, Effatpanah M, Khedmat L, Montazeri A. Quality of life and psychological distress in women with recurrent miscarriage: a comparative study. *Health Qual Life Outcomes*. 2018 Jul 28;16(1):150. doi: 10.1186/s12955-018-0982-z. PMID: 30055644; PMCID: PMC6064101.
312. Taylor TJ, Quinton AE, de Vries BS, Hyett JA. First-trimester ultrasound features associated with subsequent miscarriage: A prospective study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019 Oct;59(5):641-648. doi: 10.1111/ajo.12944. Epub 2019 Feb 6.
313. Ticconi C, Giuliani E, Sorge R, Patrizi L, Piccione E, Pietropolli A. Gestational age of pregnancy loss in women with unexplained recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Mar;42(3):239-45. doi: 10.1111/jog.12903. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26663368.
314. Ticconi C, Pietropolli A, D'Ippolito S, Chiaramonte C, Piccione E, Scambia G, Di Simone N. Time-to-Pregnancy in Women with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss: A Controlled Study. *Reprod Sci*. 2020 May;27(5):1121-1128. doi: 10.1007/s43032-019-00122-4. Epub 2020 Jan 1. PMID: 32046416.
315. Timor-Tritsch IE, Haynes MC, Monteagudo A, Khatib N, Kovács S. Ultrasound diagnosis and management of acquired uterine enhanced myometrial vascularity/arteriovenous malformations. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun;214(6):731.e1-731.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.024. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26873276.
316. Tunç E, Tanrıverdi N, Demirhan O, Süleymanova D, Çetinel N. Chromosomal analyses of 1510 couples who have experienced recurrent spontaneous abortions. *Reprod Biomed Online*. 2016 Apr;32(4):414-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.01.006. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26874988.
317. Turki RF, Assidi M, Banni HA, Zahed HA, Karim S, Schulten HJ, Abu-Elmagd M, Rouzi AA, Bajouh O, Jamal HS, Al-Qahtani MH, Abuzenadah AM. Associations of recurrent miscarriages with chromosomal abnormalities,

thrombophilia allelic polymorphisms and/or consanguinity in Saudi Arabia. *BMC Med Genet*. 2016 Oct 10;17(Suppl 1):69. doi: 10.1186/s12881-016-0331-1. PMID: 27766963; PMCID: PMC5073987.

318. Turocy JM, Rackow BW. Uterine factor in recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol*. 2019 Mar;43(2):74-79. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.003. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30683511.

319. Tur-Torres MH, Garrido-Gimenez C, Alijotas-Reig J. Genetics of recurrent miscarriage and fetal loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Jul;42:11-25. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.03.007. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28412101.

320. Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011 May;117(5):1205-1212. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821568de. PMID: 21508763.

321. van den Berg MMJ, Dancet EAF, Erlikh T, van der Veen F, Goddijn M, Hajenius PJ. Patient-centered early pregnancy care: a systematic review of quantitative and qualitative studies on the perspectives of women and their partners. *Hum Reprod Update*. 2018 Jan 1;24(1):106-118. doi: 10.1093/humupd/dmx030. PMID: 29040571.

322. Van den Hof MC, Smithies M, Nevo O, Oullet A. No. 375-Clinical Practice Guideline on the Use of First Trimester Ultrasound. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Mar;41(3):388-395. doi: 10.1016/j.jogc.2018.09.020. PMID: 30784569.

323. van der Hoorn MP, Lashley EELO. Effect van progesteron bij zwangerschapscomplicaties [Effectiveness of progesterone in pregnancy complications]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2019 Oct 24;163:D4395. Dutch. PMID: 31682091.

324. van der Krogt L, Ridout AE, Seed PT, Shennan AH. Placental inflammation and its relationship to cervicovaginal fetal fibronectin in preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Jul;214:173-177. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.001. Epub 2017 May 3. PMID: 28535404.

325. 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 of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020 Apr 15;26(3):356-367. doi: 10.1093/humupd/dmz048. PMID: 32103270; PMCID: PMC7161667.
326. van Gruting IMA, Müller MA, van Groningen K, Exalto N. Macroscopic and microscopic morphology of first trimester miscarriage and subsequent pregnancy outcome - An exploratory study. *Placenta*. 2017 May;53:16-22. doi: 10.1016/j.placenta.2017.02.022. Epub 2017 Feb 27. PMID: 28487015.
327. Van Leer P. Preventing Spontaneous Abortion with Progestin Therapy. *Am Fam Physician*. 2019 Jul 1;100(1):Online. PMID: 31259502.
328. Vardi L, Paterson H, Hung NA. Successful pregnancy following treatment of recurrent chronic histiocytic intervillitis. *BMJ Case Rep*. 2017 Jan 10;2017:bcr2016217886. doi: 10.1136/bcr-2016-217886. PMID: 28073874; PMCID: PMC5256090.
329. Vasilyev SA, Tolmacheva EN, Vasilyeva OY, Markov AV, Zhigalina DI, Zatula LA, Lee VA, Serdyukova ES, Sazhenova EA, Nikitina TV, Kashevarova AA, Lebedev IN. LINE-1 retrotransposon methylation in chorionic villi of first trimester miscarriages with aneuploidy. *J Assist Reprod Genet*. 2021 Jan;38(1):139-149. doi: 10.1007/s10815-020-02003-1. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33170392; PMCID: PMC7823001.
330. Verma P, Verma R, Nair RR, Budhwar S, Khanna A, Agrawal NR, Sinha R, Birendra R, Rajender S, Singh K. Altered crosstalk of estradiol and progesterone with Myeloid-derived suppressor cells and Th1/Th2 cytokines in early miscarriage is associated with early breakdown of maternal-fetal tolerance. *Am J Reprod Immunol*. 2019 Feb;81(2):e13081. doi: 10.1111/aji.13081. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30589483.
331. Volgsten H, Jansson C, Dari E. Women's experiences of miscarriage related to diagnosis, duration, and type of treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Dec;97(12):1491-1498. doi: 10.1111/aogs.13432. Epub 2018 Sep 21.

332. von Wolff M. Habituelle Aborte. *Ther Umsch.* 2016;73(7):363-369. German. doi: 10.1024/0040-5930/a000805. PMID: 27998255.
333. Vondra S, Kunihs V, Eberhart T, Eigner K, Bauer R, Haslinger P, Haider S, Windsperger K, Klambauer G, Schütz B, Mikula M, Zhu X, Urban AE, Hannibal RL, Baker J, Knöfler M, Stangl H, Pollheimer J, Röhrl C. Metabolism of cholesterol and progesterone is differentially regulated in primary trophoblastic subtypes and might be disturbed in recurrent miscarriages. *J Lipid Res.* 2019 Nov;60(11):1922-1934. doi: 10.1194/jlr.P093427. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31530576; PMCID: PMC6824492.
334. Voss P, Schick M, Langer L, Ainsworth A, Ditzen B, Strowitzki T, Wischmann T, Kuon RJ. Recurrent pregnancy loss: a shared stressor---couple-orientated psychological research findings. *Fertil Steril.* 2020 Dec;114(6):1288-1296. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.08.1421. Epub 2020 Oct 7. PMID: 33039130.
335. Vovk IB. Clinical aspects of complicated pregnancy and early reproductive losses. *Medical aspects of women's health.* 2018.2(115):28-32.
336. Wagner MM, Jukema JW, Hermes W, le Cessie S, de Groot CJM, Bakker JA, van Lith JMM, Bloemenkamp KWM. Assessment of novel cardiovascular biomarkers in women with a history of recurrent miscarriage. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Jan;11:129-135. doi: 10.1016/j.preghy.2017.10.012. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29102596.
337. Wagner MM, Visser J, Verburg H, Hukkelhoven CWPM, Van Lith JMM, Bloemenkamp KWM. Pregnancy before recurrent pregnancy loss more often complicated by post-term birth and perinatal death. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018 Jan;97(1):82-88. doi: 10.1111/aogs.13248. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29055052.
338. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Bahkali KH. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 6;8(8):CD005943. doi: 10.1002/14651858.CD005943.pub5. PMID: 30081430; PMCID: PMC6513446.

339. Walter M, Alvarado M. Clinical Aspects of Miscarriage.MCN Am J Matern Child Nurs. Jan/Feb 2018;43(1):6-12. doi:10.1097/NMC.0000000000000390.
340. Wan X, Li L, Liu Z, Fan Z, Yu L. Recurrent spontaneous abortion related to balanced translocation of chromosomes: two case reports. J Med Case Rep. 2021 May 24;15(1):270. doi: 10.1186/s13256-021-02848-9. PMID: 34024271; PMCID: PMC8142492.
341. Wang A, Kort J, Westphal L. Miscarriage history association with euploid embryo transfer outcomes. Reprod Biomed Online. 2019 Oct;39(4):617-623. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.05.011. Epub 2019 May 21. PMID: 31395518.
342. Wang F, Liu Y. Identification of key genes, regulatory factors, and drug target genes of recurrent implantation failure (RIF). Gynecol Endocrinol. 2020 May;36(5):448-455. doi: 10.1080/09513590.2019.1680622. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31646911.
343. Wang H, Yuan D, Wang S, Luo L, Zhang Y, Ye J, Zhu K. Cytogenetic and genetic investigation of miscarriage cases in Eastern China. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020 Oct;33(20):3385-3390. doi: 10.1080/14767058.2019.1572738. Epub 2019 Feb 10. PMID: 30741046.
344. Wang J, Bin Q, Cheng B, Yan L, Xiong L, Tan BH, McGrath M, Smink GM, Song C, Tong Y. Two novel deleterious variants of Angiotensin-I-converting Enzyme gene identified in a family with recurrent anhydramnios. Mol Genet Genomic Med. 2020 Jun;8(6):e1239. doi: 10.1002/mgg3.1239. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32329243; PMCID: PMC7284050.
345. Wang L, Bai N, Liu L, Zhang Q, Kong X. [Diagnosis of a case with recurrent pregnancy loss resulted from maternal balanced translocation by chromosomal microarray analysis]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi. 2018 Jun 10;35(3):443-447. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2018.03.032. PMID: 29896752.
346. Wang L, Cai Y, Xiong Y, Du W, Cen D, Zhang C, Song Y, Zhu S, Xue X, Zhang L. DNA plasmid vaccine carrying Chlamydia trachomatis (Ct)

major outer membrane and human papillomavirus 16L2 proteins for anti-Ct infection. *Oncotarget*. 2017 May 16;8(20):33241-33251. doi: 10.18632/oncotarget.16601. PMID: 28402260; PMCID: PMC5464864.

347. Wang NF, Kolte AM, Larsen EC, Nielsen HS, Christiansen OB. Immunologic Abnormalities, Treatments, and Recurrent Pregnancy Loss: What Is Real and What Is Not? *Clin Obstet Gynecol*. 2016 Sep;59(3):509-23. doi: 10.1097/GRF.0000000000000215. PMID: 27380207.

348. Wang PS, Rodgers SK, Horrow MM. Ultrasound of the First Trimester. *Radiol Clin North Am*. 2019 May;57(3):617-633. doi: 10.1016/j.rcl.2019.01.006. PMID: 30928081

349. Wang T, Kang X, Zhao A, He L, Liu Z, Liu F. Low-dose aspirin improves endometrial receptivity in the midluteal phase in unexplained recurrent pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Jul;150(1):77-82. doi: 10.1002/ijgo.13160. Epub 2020 May 3. PMID: 32293031.

350. Wang XH, Xu S, Zhou XY, Zhao R, Lin Y, Cao J, Zang WD, Tao H, Xu W, Li MQ, Zhao SM, Jin LP, Zhao JY. Low chorionic villous succinate accumulation associates with recurrent spontaneous abortion risk. *Nat Commun*. 2021 Jun 8;12(1):3428. doi: 10.1038/s41467-021-23827-0. PMID: 34103526; PMCID: PMC8187647.

351. Wang XP. [New opinions in etiology and therapy of recurrent spontaneous abortion and recurrent implantation failure]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2019 Dec 25;54(12):793-796. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2019.12.001. PMID: 31874467.

352. Wang XX, Luo Q, Bai WP. Efficacy of progesterone on threatened miscarriage: Difference in drug types. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Apr;45(4):794-802. doi: 10.1111/jog.13909. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30632226.

353. Wang Y, Cheng Q, Meng L, Luo C, Hu H, Zhang J, Cheng J, Xu T, Jiang T, Liang D, Hu P, Xu Z. Clinical application of SNP array analysis in first-trimester pregnancy loss: a prospective study. *Clin Genet*. 2017 Jun;91(6):849-858. doi: 10.1111/cge.12926. Epub 2016 Dec 22. PMID: 27883173.

354. Wang Y, Meng Z, Pei J, Qian L, Mao B, Li Y, Li J, Dai Z, Cao J, Zhang C, Chen L, Jin Y, Yi B. Anxiety and depression are risk factors for recurrent pregnancy loss: a nested case-control study. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Mar 8;19(1):78. doi: 10.1186/s12955-021-01703-1. PMID: 33685488; PMCID: PMC7938475.
355. Whittaker P, Schreiber C, Sammel M. Gestational hormone trajectories and early pregnancy failure: a reassessment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018; 16: 95. doi: 10.1186/s12958-018-0415-1. PMCID: PMC6182860. PMID: 30309358
356. White M, de Denu S, Dubé MP, Fouodjio R, Huynh T, LeBlanc MH, Lepage S, Sheppard R, Giannetti N, Lavoie J, Mansour A, Provost S, Normand V, Mongrain I, Langlois M, O'Meara E, Ducharme A, Racine N, Guertin MC, Turgeon J, Phillips MS, Rouleau JL, Tardif JC,; CANDIID II investigators. A prospective study of the impact of AGTR1 A1166C on the effects of candesartan in patients with heart failure. *Pharmacogenomics*. 2018 May;19(7):599-612. doi: 10.2217/pgs-2018-0004. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29701105.
357. Woolner AMF, Nagdeve P, Raja EA, Bhattacharya S, Bhattacharya S. Family history and risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Dec;99(12):1584-1594. doi: 10.1111/aogs.13940. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32557529.
358. Woolner AMF, Raja EA, Bhattacharya S, Danielian P, Bhattacharya S. Inherited susceptibility to miscarriage: a nested case-control study of 31,565 women from an intergenerational cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Feb;222(2):168.e1-168.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2019.08.013. Epub 2019 Aug 19. PMID: 31437424.
359. Wu F, Tian F, Zeng W, Liu X, Fan J, Lin Y, Zhang Y. Role of peroxiredoxin2 downregulation in recurrent miscarriage through regulation of trophoblast proliferation and apoptosis. *Cell Death Dis*. 2017 Jun 29;8(6):e2908. doi: 10.1038/cddis.2017.301. PMID: 28661480; PMCID: PMC5520946.

360. Xu HL, Cui J, Jia R, Liu X, Wang YJ. Relationship between onset of eclampsia and AGTR1 gene polymorphisms. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Dec;24(24):12638-12644. doi: 10.26355/eurrev_202012_24160. PMID: 33378010.
361. Xu Q, Chen J, Wei Z, Brandon TR, Zava DT, Shi YE, Cao Y. Sex Hormone Metabolism and Threatened Abortion. *Med Sci Monit*. 2017 Oct 23;23:5041-5048. doi: 10.12659/msm.904500. PMID: 29056745; PMCID: PMC5665605.
362. Xue Q, Xiao D, Zhang L. Estrogen Regulates Angiotensin II Receptor Expression Patterns and Protects the Heart from Ischemic Injury in Female Rats. *Biol Reprod*. 2015 Jul;93(1):6. doi: 10.1095/biolreprod.115.129619. Epub 2015 May 13. PMID: 25972014; PMCID: PMC4706310.
363. Yeh CC, Horng HC, Wang PH. Recurrent miscarriage: Are NK cell subsets a good predictor? *J Chin Med Assoc*. 2019 May;82(5):443. doi: 10.1097/JCMA.000000000000097. PMID: 31082989.
364. Yu FNY, Leung KY. Diagnosis and prediction of miscarriage: can we do better? *Hong Kong Med J*. 2020 Apr;26(2):90-92. doi: 10.12809/hkmj205094. PMID: 32300072.
365. Yousaf A, Tayyab A, Anil MSU, Ahmed MMH, Ahmed SSHBA Sr, Alobadli A. Chorionic Bump: Radiologic Features and Pregnancy Outcomes. *Cureus*. 2020 Nov 14;12(11):e11480. doi: 10.7759/cureus.11480. PMID: 33329976; PMCID: PMC7735167.
366. 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.
367. Youssef A, Vermeulen N, Lashley ELO, Goddijn M, van der Hoorn MLP. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. *Reprod Biomed Online*. 2019 Sep;39(3):497-503. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.008. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31182358.

368. Yuan SM, Liao C, Li DZ, Huang JZ, Hu SY, Ke M, Zhong HZ, Yi CX. [Chorionic villus cell culture and karyotype analysis in 1 983 cases of spontaneous miscarriage]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2017 Jul 25;52(7):461-466. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.07.006. PMID: 28797153.
369. Zhang LM, Yang YN, Zhang RX, Luo L, Tan JF, Zhou L, Wang Q, Zhou CQ. [Comparison of the etiological constitution of two and three or more recurrent miscarriage]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2018 Dec 25;53(12):855-859. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.12.010. PMID: 30585025.
370. Zhang T, Sun Y, Chen Z, Li T. Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage. *BJOG*. 2018 Mar;125(4):414-420. doi: 10.1111/1471-0528.15052. Epub 2018 Jan 14. PMID: 29220118.
371. Zhao L, Dewan AT, Bracken MB. Association of maternal AGTR1 polymorphisms and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Dec;25(12):2676-80. doi: 10.3109/14767058.2012.708370. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22758920; PMCID: PMC3635471.
372. Zhao Y, Lou J, Sun M, Fu Y, Liu Y. [Analysis of the cause of pregnancy failure with combined MLPA assay for subtelomeric regions and ultrasonography]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2017 Feb 10;34(1):81-84. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2017.01.019. PMID: 28186601.
373. Zhou J, Huang Z, Pan X, Leung WT, Li C, Chen L, Zhang Y, Wang L, Sima Y, Zhang N, Qiu X, Li L, Wang L. New thoughts in exploring the pathogenesis, diagnosis, and treatment of threatened abortion. *Biosci Trends*. 2019;13(3):284-285. doi: 10.5582/bst.2019.01155. PMID: 31327799.
374. Zhou H, Liu Y, Liu L, Zhang M, Chen X, Qi Y. Maternal pre-pregnancy risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a cohort study in China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Nov;206:57-63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.514. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27639132.

375. Zhu Y, Li B, Wu T, Ye L, Zeng Y, Zhang Y. Cell cycle and histone modification genes were decreased in placenta tissue from unexplained early miscarriage. *Gene*. 2017 Dec 15;636:17-22. doi: 10.1016/j.gene.2017.09.011. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28912064.