

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ХАРУН ІРИНА ЛЕОНІДІВНА

УДК: 618.39-06:616.89-008.441.44

ДИСЕРТАЦІЯ

**ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО
СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ НА РОЗВИТОК ЗВИЧНОГО
НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

**Дисертація містить результати власних досліджень.
Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають
посилання на відповідне джерело. _____ І. Л. Харун (підписано ЕЦП)**

Науковий керівник: Камінський Анатолій Вячеславович, доктор
медичних наук, професор

КИЇВ – 2026

АНОТАЦІЯ

Харун І.Л. *Визначення впливу посттравматичного стресового розладу на розвиток звичного невиношування вагітності.* – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, 2026.

Дисертаційне дослідження присвячене встановленню патофізіологічних механізмів впливу посттравматичного стресового розладу на розвиток звичного невиношування вагітності та розробці комплексного підходу до діагностики, прогнозування та профілактики ЗНВ у жінок з ПТСР з метою підвищення частоти успішних репродуктивних результатів у цій категорії пацієнток.

Звичне невиношування вагітності – поліетіологічне захворювання, яке характеризується двома або більше послідовними втратами вагітності на ранньому етапі (до 22-24 тижнів гестації) та спостерігається у приблизно 1-5% пар репродуктивного віку в усьому світі. Етіологія захворювання у 40-50% випадків лишається нез'ясованою, навіть попри значні успіхи у вивченні анатомічних, імунологічних, генетичних та ендокринних факторів ризику розвитку ЗНВ. Поширеність психоемоційних порушень на території України значно зросла у зв'язку з повномасштабною війною, суттєво збільшилася й частка посттравматичного стресового розладу в цих порушеннях. Аналіз провідних міжнародних клінічних настанов (ESHRE 2023, RCOG 2023, DGGG/OEGGG/SGGG 2022, ASRM 2012, Australasian 2024) та Клінічного протоколу МОЗ України «Невиношування вагітності» (2014) засвідчив, що жодна з них не визнає ПТСР самостійним патогенетично значущим чинником ризику ЗНВ, а психологічний скринінг на прегравідарному етапі не є обов'язковим компонентом алгоритму ведення пацієнток. Окреслене

визначило актуальність дослідження та підтвердило необхідність розробки комплексного підходу до діагностики, прогнозування та профілактики ЗНВ з включенням до нього психодіагностичного компонента та міждисциплінарної взаємодії.

Дослідження за своїм дизайном було проспективним, проводилося методом паралельних груп упродовж 2022-2025 років на КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини». В дослідження залучили 150 жінок-учасниць репродуктивного віку. Після верифікації ПТСП учасниць розподілено до наступних груп: Основна група (n = 100; жінки з ЗНВ та ПТСП) з підгрупами IA (n = 60; планують вагітність) та IB (n = 40; вагітні до 10 тижнів); група Порівняння II (n = 30; жінки з ЗНВ без ПТСП); Контрольна група III (n = 20; жінки з ПТСП та успішною вагітністю в анамнезі). Групи були зіставними за віком (27,75-27,96 років, $p > 0,05$), рівнем освіти та соціально-економічними показниками, що дозволило мінімізувати вплив конфаундерів. Психодіагностичний скринінг виконувався за допомогою опитувальника PCL-C, шкали депресії Бека та Пітсбурзького індексу якості сну. Проведене комплексне лабораторно-інструментальне обстеження, що включало визначення гормонального та імунологічного статусу (субпопуляції лімфоцитів, НК-клітини, цитокіновий профіль), маркерів АФС, тиреоїдного профілю, оцінку вагінального мікробіому. Статистичну обробку даних здійснювали в пакеті «Statistica 12.0 for Windows» із застосуванням t-критерію Стьюдента, критерію Манна-Уїтні, критерію Фрідмана, критерію Колмогорова-Смирнова, критерію Пірсона, точного критерію Фішера, кореляційного аналізу, бінарної логістичної регресії та ROC-аналізу.

Виявлені клінічно значущі чинники ризику ЗНВ з особливою прогностичною вагою: короткий міжгестаційний інтервал ≤ 6 місяців – зафіксований у 83% жінок підгрупи IA ($\chi^2 = 47,3$; $p < 0,001$), розцінений як компенсаторна поведінкова реакція на травматичний досвід, асоційована з

неповним відновленням ендометрію; надмірна маса тіла у 53,3% жінок групи Порівняння II ($p = 0,014$); бактеріальний вагіноз у 40,0% жінок групи Порівняння II; наявність шкідливих звичок (тютюнопаління, зловживання алкоголем, надмірне вживання кофеїну) – у понад 25% жінок усіх груп.

Психодіагностичний скринінг на початку дослідження продемонстрував клінічно значущий рівень посттравматичної симптоматики в підгрупі IA ($78,23 \pm 0,95$ бала за PCL-C), підгрупі IB ($78,60 \pm 0,90$ бала) та Контрольній групі III ($74,15 \pm 2,67$ бала), тоді як у групі Порівняння II показники були достовірно нижчими ($40,50 \pm 4,58$ бала; $p < 0,001$). Найвищий рівень депресивної симптоматики зафіксовано в підгрупі IA ($18,97 \pm 4,18$ бала за шкалою Бека). Встановлено сильні кореляції між симптоматикою ПТСР і депресією ($r = 0,83$; $p < 0,001$), між ПТСР і якістю сну ($r = 0,81$; $p < 0,001$), між депресією і якістю сну ($r = 0,67$; $p < 0,001$). Порушення сну виявлено у 63,33% жінок підгрупи IA.

Комплексне імунологічне дослідження виявило статистично значущі відмінності між усіма групами за рівнем NK-клітин (CD3–CD16/56+): в підгрупі IA – $24,43 \pm 0,17\%$, в підгрупі IB – $26,65 \pm 0,16\%$, в групі Порівняння II – $22,46 \pm 0,09\%$, в Контрольній групі III – $14,88 \pm 1,43\%$ ($p < 0,001$ для всіх міжгрупових порівнянь). Підвищення імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ у вагітних підгрупи IB ($1,69 \pm 0,22\%$ проти норми $1,15 \pm 0,11\%$) розцінено як несприятливий прогностичний маркер загрози переривання вагітності. Виявлено дисбаланс цитокинового профілю (IL-10 – $7,53 \pm 0,46$ пг/мл; γ -IFN – $11,99 \pm 0,62$ пг/мл) із формуванням Th1-типу імунної відповіді. Антифосфоліпідний синдром підтверджено у 22,5% пацієнток підгрупи IB. Отримана сукупність даних надала клінічне підтвердження концепції «ефекту замкненого циклу» між ПТСР та ЗНВ, опосередкованого нейроендокринно-імунологічною дисрегуляцією, в якій ПТСР підвищує ризик репродуктивних втрат, а кожна нова втрата поглиблює травматизацію та загострює перебіг ПТСР.

Підтверджено наявність статистично значущого кореляційного зв'язку між підвищеним рівнем ТТГ на прегравідарному етапі та частотою ранніх репродуктивних втрат ($R = 0,58$; $p = 0,03$). Поєднання підвищеного ТТГ з позитивними АТПО асоціювалося з подвоєнням ризику втрати вагітності ($OR = 2,0$; 95% CI 1,1–3,8). У 7 пацієток підгрупи ІА з вираженою тиреоїдною дисфункцією (ТТГ 7,45-9,763 мМо/мл; АТПО 146-384 МО/мл) вагітність або не настала, або перервалася у І триместрі. Натомість у 4 жінок групи Порівняння ІІ, яким вдалося досягти цільових значень ТТГ (1,95-2,41 мМо/мл) в межах запропонованого клінічного маршруту, вагітність завершилась успішними пологами.

За допомогою мультиваріантної логістичної регресії виокремлено три незалежні предиктори розвитку ЗНВ у жінок з ПТСР: комбінація підвищеного ТТГ із позитивними АТПО ($OR = 0,685$; 95% ДІ 0,50-0,93; $p = 0,016$), наявність шкідливих звичок ($OR = 0,350$; 95% ДІ 0,12-0,98; $p = 0,045$) та відсутність прихильності до клінічного маршруту ($OR = 8,853$; 95% ДІ 3,08-25,39; $p = 0,00007$). Побудовано прогностичну модель успішної вагітності з площею під ROC-кривою $AUC = 0,898$, загальною коректністю 83,1%, чутливістю 64,3% та специфічністю 91,0%, що засвідчує її високу діагностичну цінність.

Удосконалено алгоритм діагностики, прогнозування та профілактики ЗНВ у жінок з ПТСР шляхом інтеграції обов'язкового психодіагностичного скринінгу до стандартного протоколу. Розроблено трирівневу схему стратифікації ризиків на основі психодіагностичних, імунологічних (НК-клітини, маркери АФС), ендокринних (ТТГ, АТПО) та клініко-анамнестичних показників (ІМТ, шкідливі звички, хронічні соматичні захворювання) з визначенням порогових значень та диференційованою тактикою для кожного рівня ризику. Розроблено та апробовано індивідуалізований клінічний маршрут, з реалізацією від етапу планування до завершення вагітності, що передбачає міждисциплінарну взаємодію,

психологічний супровід (КПТ, EMDR) та персоналізовану корекцію гормональних і аутоімунних порушень.

Оцінка ефективності комплексного підходу впродовж 12 місяців динамічного спостереження засвідчила достовірне зниження симптоматики ПТСР та депресії в усіх групах (критерій Фрідмана; $p < 0,00001$ для всіх груп). У підгрупі IA симптоматика ПТСР знизилась у 1,57 рази (з $78,23 \pm 0,95$ до $50,11 \pm 3,22$ бала за PCL-C), в Контрольній групі III – у 2,17 рази. Депресивна симптоматика в підгрупі IA знизилась у 2,21 рази (з $18,97 \pm 4,18$ до 8,60 бала). Коефіцієнти конкордації Кенделла ($W = 0,972-1,000$) підтвердили однорідність та стійкість терапевтичних тенденцій у групах. Встановлено статистично значущий зв'язок між дотриманням клінічного маршруту та успішним завершенням вагітності: у підгрупі IA – 72,3% проти 38,5% серед тих, хто не дотримувався маршруту ($p = 0,032$); у підгрупі IB – 87,5% проти 25,0% ($p = 0,00013$); у групі Порівняння II – 84,0% проти 0% ($p = 0,00088$). Результати дослідження підтвердили, що ПТСР є патогенетично незалежним та клінічно значущим чинником ризику ЗНВ, що обумовлює необхідність включення обов'язкового психодіагностичного скринінгу до алгоритму прегравідарного обстеження та перегляду чинних клінічних стандартів ведення жінок із повторними репродуктивними втратами.

Ключові слова: звичне невиношування вагітності, посттравматичний стресовий розлад, нейроендокринна дисрегуляція, НК-клітини, антифосфоліпідний синдром, тиреоїдна дисфункція, психодіагностичний скринінг, прогностична модель, клінічний маршрут, міждисциплінарний підхід, планування вагітності, воєнний стан, репродуктивна функція, репродуктивне здоров'я, репродуктивні технології, антиоксидантний ефект.

ANNOTATION

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (14.01.01 Obstetrics and Gynecology). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine; 2026.

The dissertation is devoted to establishing the pathophysiological mechanisms of post-traumatic stress disorder (PTSD) the impact on the development of recurrent miscarriage (RM) and developing a comprehensive approach to diagnosis, prognosis, and prevention of RM in women with PTSD aimed at improving pregnancy outcomes in this patient population.

Recurrent miscarriage, defined as two or more consecutive pregnancy losses before 22-24 weeks of gestation – affects 1-5% of reproductive-age couples worldwide. Despite significant advances in the study of anatomical, endocrine, immunological, and genetic factors of RM, the etiology remains unexplained in 40-50% of cases. The full-scale war in Ukraine has substantially increased the prevalence of psycho-emotional disorders, particularly PTSD, among women of reproductive age. A comparative analysis of leading international clinical guidelines (ESHRE 2023, RCOG 2023, DGGG/OEGGG/SGGG 2022, ASRM 2012, Australasian guideline 2024) and the Ukrainian Ministry of Health Clinical Protocol "Miscarriage" (2014) revealed that none of them recognize PTSD as an independent pathogenetically significant risk factor for RM, and psychological screening at the preconception stage is not a mandatory management component – which determined the rationale for the present study.

A prospective parallel-group study was conducted from 2022 to 2025 at Kyiv City Centre for Reproductive and Perinatal Medicine. 150 women aged 18-40 were enrolled. After PTSD verification by a psychiatrist using the CAPS-5 structured interview, participants were allocated into the following groups: Main group (n = 100; women with RM with PTSD) with subgroups IA (n = 60; planning pregnancy) and IB (n = 40; pregnant up to 10 weeks); Comparison group II (n =

30; women with RM without PTSD); Control group III (n = 20; PTSD with prior successful pregnancy). Groups were comparable by age (27.75-27.96 years, $p > 0.05$), education, and socioeconomic parameters. Psychodiagnostic assessment used PCL-C, Beck Depression Inventory (BDI-II), and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Comprehensive laboratory examination included immunological profiling (lymphocyte subpopulations, NK cells, cytokine profile), antiphospholipid syndrome markers, thyroid function, and vaginal microbiome assessment. Statistics: Statistica 12.0 including Student's t-test, Mann–Whitney U test, and Friedman test, correlation analysis, binary logistic regression, and ROC analysis.

Among the identified risk factors for RM, a short interpregnancy interval ≤ 6 months was recorded in 83% of subgroup IA women ($\chi^2 = 47.3$; $p < 0.001$), which may be interpreted as a compensatory behavioral response to traumatic experience associated with incomplete endometrial recovery; overweight in 53.3% of Comparison group II ($p = 0.014$); bacterial vaginosis in 40.0% of Comparison group II; risk behaviors in over 25% across all groups.

Psychodiagnostic screening revealed clinically significant PTSD symptomatology in subgroup IA (78.23 ± 0.95 points on PCL-C), subgroup IB (78.60 ± 0.90), and Control group III (74.15 ± 2.67), while Comparison group II scores were significantly lower (40.50 ± 4.58 ; $p < 0.001$). The highest depression levels were found in subgroup IA (18.97 ± 4.18 on Beck scale). Strong correlations were established between PTSD and depression ($r = 0.83$; $p < 0.001$), PTSD and sleep quality ($r = 0.81$; $p < 0.001$), depression and sleep quality ($r = 0.67$; $p < 0.001$). Sleep disorders were identified in 63.33% of subgroup IA women.

Immunological examination revealed significant differences in NK cell levels (CD3–CD16/56+) across all groups: subgroup IA – $24.43 \pm 0.17\%$, subgroup IB – $26.65 \pm 0.16\%$, Comparison group II – $22.46 \pm 0.09\%$, Control group III – $14.88 \pm 1.43\%$ ($p < 0.001$ for all pairwise comparisons). An elevated

CD4+/CD8+ immunoregulatory index in pregnant subgroup IB women ($1.69 \pm 0.22\%$ vs. norm $1.15 \pm 0.11\%$) was identified as an adverse prognostic marker. Cytokine imbalance was recorded (IL-10 – 7.53 ± 0.46 pg/mL; γ -IFN – 11.99 ± 0.62 pg/mL) with Th1-dominant immune shift; antiphospholipid syndrome was confirmed in 22.5% of subgroup IB. These findings provided clinical confirmation of the "closed-loop effect" between PTSD and RM mediated by neuroendocrine-immunological dysregulation. A significant correlation between elevated preconceptional TSH and early pregnancy loss frequency ($R = 0.58$; $p = 0.03$) was established; combined TSH elevation with positive TPO antibodies doubled miscarriage risk ($OR = 2.0$; 95% CI 1.1-3.8).

Multivariate logistic regression identified three independent predictors of RM in women with PTSD: combined TSH elevation with positive ATPO ($OR = 0.685$; 95% CI 0.50–0.93; $p = 0.016$), presence of risk behaviors ($OR = 0.350$; 95% CI 0.12-0.98; $p = 0.045$), and non-adherence to the clinical pathway ($OR = 8.853$; 95% CI 3.08-25.39; $p = 0.00007$). A prognostic model for successful pregnancy was developed with AUC = 0.898, accuracy 83.1%, sensitivity 64.3%, specificity 91.0%.

Over 12 months of dynamic follow-up, significant reduction of PTSD and depression symptoms was confirmed in all groups (Friedman test; $p < 0.00001$). In subgroup IA, PTSD symptomatology decreased 1.57-fold (from 78.23 ± 0.95 to 50.11 ± 3.22 on PCL-C); in Control group III – 2.17-fold. Beck Depression Inventory scores in subgroup IA decreased 2.21-fold. Kendall's concordance coefficients ($W = 0.972-1.000$) confirmed uniformity and stability of therapeutic trends. Significant associations between clinical pathway adherence and successful pregnancy outcomes were established: subgroup IA – 72.3% vs. 38.5% ($p = 0.032$); subgroup IB – 87.5% vs. 25.0% ($p = 0.00013$); Comparison group II – 84.0% vs. 0% ($p = 0.00088$). The results confirm that PTSD is a pathogenetically independent and clinically significant risk factor for RM,

necessitating mandatory psychological screening at the preconception stage and revision of existing clinical management standards.

Keywords: recurrent miscarriage, posttraumatic stress disorder, neuroendocrine dysregulation, NK-cells, antiphospholipid syndrome, thyroid dysfunction, psychodiagnostic screening, prognostic model, clinical pathway, multidisciplinary approach, pregnancy planning, wartime conditions.

**СПИСОК ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА, У ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНО
ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЙНОГО
ДОСЛІДЖЕННЯ:**

1. Харун, І., & Камінський, А. (2023). Ендокринні причини звичного невиношування вагітності у пацієнок із посттравматичним стресовим розладом: Огляд літератури. *Репродуктивна ендокринологія*, (70), 16-22. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.70.16-22> (Здобувачкою проведено аналіз літературних джерел, узагальнено результати дослідження, підготовлено статтю до друку)
2. Камінський, А. В., & Харун, І. Л. (2023). Обґрунтування взаємозв'язку та «ефекту замкненого циклу» між посттравматичним стресовим розладом та звичним невиношуванням вагітності. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (3), 18-23. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283319> (Здобувачкою проведено підбір літературних джерел, здійснено набір клінічного матеріалу, узагальнено результати дослідження, підготовлено статтю до друку)
3. Kharun, I. L., & Kaminskiy, A. V. (2024). Особливості ведення пацієнтки зі звичним невиношуванням вагітності, посттравматичним стресовим розладом і дисфункцією щитоподібної залози: клінічний випадок. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, (2 (98)), 128-133. <https://doi.org/10.15574/PP.2024.98.128> (Здобувачкою проведено підбір літературних джерел, здійснено набір клінічного матеріалу, узагальнено результати дослідження, підготовлено статтю до друку)
4. Харун, І. Л. (2024). Оцінка ризиків звичного невиношування вагітності в пацієнок із посттравматичним стресовим розладом. *Репродуктивна ендокринологія*, (74), 48-54. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74.48-54>

5. Харун, І. Л. (2025). Основні показники стилю життя жінок із посттравматичним стресовим розладом та їх роль у розвитку звичного невиношування вагітності. *Український медичний часопис*. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.265631>
6. Kharun IL. (2025). Mechanisms of developing recurrent miscarriage: the role of posttraumatic stress disorder. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2(177): 26-35. [https://doi: 10.15574/HW.2025.2\(177\).2635](https://doi: 10.15574/HW.2025.2(177).2635)
7. Харун, І. Л. (2025). Особливості клінічного маршруту пацієнок зі звичним невиношуванням вагітності та посттравматичним стресовим розладом: міждисциплінарний підхід. *Український медичний часопис*. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.267574>
8. Харун, І. Л. (2024). Дисфункції щитоподібної залози та ризики звичного невиношування вагітності у пацієнок з посттравматичним стресовим розладом. У *Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією*, 192-194. ДУ ШЕП. https://iper.com.ua/data/admin/ckeditor/kcfinder/upload/files/2024/Conferencii/21-22_11_2024/materialy%20conferencii.pdf
9. Харун, І. Л. (2025). Звичне невиношування вагітності у жінок із посттравматичним стресовим розладом: міждисциплінарний підхід. У *Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини: матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції*. с. 144-147. ЗДМФУ. https://mphu.edu.ua/upload/razdel/250522_c_susp.zip
10. Харун, І. Л. (2026). Посттравматичний стресовий розлад – один з предикторів розвитку звичного невиношування вагітності у жінок, що постраждали від військових дій. У *Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини: матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції*. с. 239-241. ЗДМФУ. https://mphu.edu.ua/upload/razdel/260401_mc.zip

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ		16
ВСТУП		19
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ		27
ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ		
ТА РОЛЬ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО		
СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.		
1.1.	Огляд ключових настанов щодо звичного невіношування вагітності.	27
1.2.	Динаміка формування поглядів на звичне невіношування вагітності.	32
1.3	Етіологія та патогенез звичного невіношування вагітності: основні аспекти.	37
1.3.1	Ендокринні фактори у розвитку звичного невіношування вагітності.	37
1.3.2	Генетичні фактори у розвитку звичного невіношування вагітності.	45
1.3.3	Імунологічні фактори у розвитку звичного невіношування вагітності.	48
1.3.4	Психологічні фактори у розвитку звичного невіношування вагітності. Роль ПТСР.	56
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1		62
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.		65
2.1	Матеріали та дизайн дослідження.	65
2.2	Методи дослідження.	69
2.2.1	Клініко-лабораторні, інструментальні та статистичні методи.	69
2.2.2	Психодіагностичні методи.	74

РОЗДІЛ 3	ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ГРУП ЖІНОК ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ.	80
3.1	Вікові та соціально-економічні показники пацієнток, залучених у дослідження.	80
3.2	Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок досліджуваних груп.	85
3.3	Супутня соматична патологія у жінок досліджуваних груп.	93
3.4	Особливості тиреоїдного статусу жінок-учасниць дослідження.	98
3.5	Особливості імунологічного профілю жінок досліджуваних груп.	103
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3		109
РОЗДІЛ 4	ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ЖІНОК ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ.	113
4.1	Загальна характеристика психоемоційного стану жінок-учасниць дослідження.	113
4.2	Оцінка посттравматичної симптоматики жінок-учасниць дослідження (за даними опитувальника PCL-C).	116
4.3	Оцінка депресивної симптоматики жінок-учасниць дослідження (за даними опитувальника депресії Бека).	120
4.4	Оцінка якості сну жінок-учасниць дослідження (за даними індексу PSQI).	124

4.5	Поведінкові фактори та спосіб життя як модифіковані чинники розвитку ЗНВ у жінок-учасниць дослідження.	126
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4		129
РОЗДІЛ 5 СТВОРЕННЯ КОМПЛЕКСНОГО ПІДХОДУ ЩОДО ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ПТСП.		132
5.1	Теоретико-методологічні засади ідентифікації факторів ризику та прогностичних маркерів розвитку ЗНВ у жінок з ПТСП.	132
5.2	Незалежні предиктори розвитку ЗНВ у жінок з ПТСП.	134
5.2.1	Стратифікація ризиків звичного невиношування вагітності. Створення прогностичної моделі успішної вагітності.	138
5.3	Удосконалений алгоритм діагностики та клінічний маршрут пацієнтки зі звичним невиношуванням вагітності та ПТСП: особливості міждисциплінарного підходу.	140
5.4	Оцінка ефективності розробленого комплексного підходу для пацієнток з ЗНВ та ПТСП.	148
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5		151
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ		155
ВИСНОВКИ		165
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ		169
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ		
ДОДАТКИ		

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ**

ЗНВ –	звичне невиношування вагітності
ПТСР –	посттравматичний стресовий розлад
ВООЗ –	Всесвітня Організація охорони здоров'я
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
NLM –	National Library of Medicine Національна медична бібліотека (США)
СПКЯ –	синдром полікістозних яєчників
ІМТ –	індекс маси тіла
ГА –	гіперандрогенія
ГП –	гіперпролактинемія
ЩЗ –	щитоподібна залоза
ТТГ –	тиреотропний гормон
АІТ –	аутоімунний тиреоїдит
АТПО –	антитіла до тиреоїдної пероксидази
ЦД –	цукровий діабет
ЕVT –	екстравілозні трофобласти
АФС –	антифосфоліпідний синдром
МКХ –	Міжнародний класифікатор хвороб
УЗД –	ультразвукове дослідження
ІПСШ –	Інфекції, що передаються статевим шляхом
PCL-C –	Posttraumatic Stress Disorder Checklist – Civilian Version (Контрольний список симптомів посттравматичного стресового розладу, цивільна версія)
PSQI –	Pittsburgh Sleep Quality Index (Піттсбурзький індекс якості сну)

- HPLP-II – Health-Promoting Lifestyle Profile II (Профіль здоров'язбережувального способу життя II)
- ВШ – Відношення шансів
- ВПО – Внутрішньо переміщені особи
- ГГН – гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова
- ГГГ – гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна
- НК-клітини – Natural Killer (клітини – природні кілери)
- DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (Діагностичний та статистичний посібник з психічних розладів, четверте видання)
- CAPS-5 – Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (Клінічна шкала ПТСР для DSM-5)
- ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology (Європейське товариство репродукції людини та ембріології)
- RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Королівський коледж акушерів та гінекологів)
- DGGG – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Німецьке товариство гінекології та акушерства)
- OEGGG – Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Австрійське товариство гінекології та акушерства)
- SGGG – Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Швейцарське товариство гінекології та акушерства)
- ASRM – American Society for Reproductive Medicine (Американське товариство репродуктивної медицини)
- OR – Odds Ratio (відношення шансів)
- AUC – Area Under the Curve (площа під кривою)

ТНФ- α /	Tumor Necrosis Factor alpha
TNF- α –	(фактор некрозу пухлини альфа)
ДІ –	Довірчий інтервал
MAQ /	MMAS-4Morisky Adherence Questionnaire / Morisky
MMAS-4 –	Medication Adherence Scale-4 (опитувальник прихильності до лікування Моріскі)
BDI-II –	Beck Depression Inventory (опитувальник депресії Бека)
ІЛ / IL –	Інтерлейкін / Interleukin
γ -IFN –	гамма-інтерферон (Interferon gamma)
HLA –	Human Leukocyte Antigen (антиген лейкоцитів людини)
EMDR –	Eye Movement Desensitization and Reprocessing (десенсибілізація та репроцесування за допомогою рухів очей)

ВСТУП

Актуальність теми. ЗНВ – патологічний стан, який вирізняється двома або більше послідовними викиднями, що відбулися до 22-24 тижнів гестації. Згідно з даними ВООЗ, подібна патологія спостерігається у 1-5% пар [208; 210; 211] репродуктивного віку в усьому світі. Кількість мимовільних абортів по відношенню до усіх підтверджених вагітностей складає понад 23 млн., або ж близько 15-20% [173]. Попри значні досягнення у дослідженні імунологічних, ендокринних, генетичних та анатомічних причин ЗНВ, у значній частині випадків (40-50%) [70; 140] етіологія цього захворювання все ще не з'ясована остаточно, що робить пошук додаткових патогенетичних чинників (зокрема й психологічних) особливо актуальним.

До одного з ключових показників репродуктивного здоров'я населення відносять рівень невиношування вагітності [10]. Відтак, пошук чинників, що зумовлюють збільшення кількості випадків ЗНВ [198] та встановлення причин повторюваних репродуктивних втрат з метою їхнього зменшення є нагальною науковою проблемою, що потребує детальної дослідницької уваги.

Повномасштабна війна та пов'язані з нею гуманітарні потрясіння завдали значної шкоди здоров'ю населення України. Постійна загроза життю, вимушене переміщення, втрата близьких суттєво збільшили кількість психоемоційних порушень, зокрема й посттравматичного стресового розладу (ПТСР), проявів депресії, тривожних розладів тощо. Жінки з повторюваними репродуктивними втратами належать до категорії вразливих осіб, оскільки репродуктивні втрати самі по собі є значною травмуючою подією, а хронічний стрес через військові дії на території України посилює психоемоційну напругу, що може підвищувати ризики ЗНВ.

Існує суттєва прогалина у розумінні ПТСП як самостійного чинника ризику ЗНВ, що простежується при аналізі різних міжнародних клінічних настанов: у RCOG (2023) та ESHRE (2023) лише побіжно згадується роль психологічного стресу [176; 102]. В оновленій Настанові МОЗ України «Невиношування вагітності» також не надано значної ваги ПТСП як одному з чинників ризику ЗНВ, не представлені в документі й рекомендації щодо психологічного скринінгу на прегравідарному етапі та відсутні детальні настанови щодо об'єму та особливостей психологічної підтримки жінок з ЗНВ. «Стрес і травматичний досвід під час вагітності можуть призвести до викидня, хоча наразі неясно, чи це спричинено самою стресовою подією чи супутньою шкідливою поведінкою» [32].

У вагітних жінок з попередніми репродуктивними втратами ПТСП здатен спричиняти стійкі порушення вегетативної, нейроендокринної та імунної регуляції, а під час війни кількість тригерів, що підвищують рівень психоемоційної напруги, викликають появу хронічного стресу та можуть спричинити ПТСП, суттєво зростає, що зумовлює першочергову потребу в дослідженні взаємозв'язку між ПТСП та ЗНВ в умовах воєнного часу.

Отже, дослідження впливу ПТСП на розвиток ЗНВ є актуальним через недостатню вивченість патофізіологічних механізмів цього взаємозв'язку, а саме, змін імунної регуляції та гормонального гомеостазу; значне збільшення (через вплив воєнного стану) симптоматики ПТСП у жінок репродуктивного віку в Україні; відсутність у чинних міжнародних та національних настановах рекомендацій щодо обов'язкового скринінгу ПТСП як самостійного чинника ризику ЗНВ; також через доцільність розробки та впровадження комплексного алгоритму діагностики, прогнозування та профілактики ЗНВ у жінок з ПТСП, спрямованого на зменшення частоти повторних репродуктивних втрат.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота є фрагментом ініціативно-пошукової науково-

дослідної роботи кафедри репродуктології та клінічної ембріології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, номер держреєстрації № 0122U200961, у виконанні якої здобувачка була відповідальною співвиконавицею.

Мета дослідження – встановлення патофізіологічних механізмів впливу посттравматичного стресового розладу на розвиток звичного невиношування вагітності. Створення комплексного підходу до діагностики, прогнозування та профілактики ЗНВ у жінок з ПТСР.

Завдання дослідження:

1. Визначити провідні чинники ризику звичного невиношування вагітності у жінок з ПТСР.
2. Дослідити зміни гормонального та імунного гомеостазу у жінок із звичним невиношуванням вагітності на тлі ПТСР.
3. Визначити незалежні предиктори розвитку звичного невиношування вагітності у жінок з ПТСР .
4. Удосконалити алгоритм діагностики, прогнозування та профілактики звичного невиношування вагітності у жінок з ПТСР.
5. Розробити комплексний підхід до діагностики, прогнозування та профілактики звичного невиношування вагітності у жінок з ПТСР.
6. Оцінити ефективність комплексного підходу до діагностики, прогнозування та профілактики звичного невиношування вагітності у жінок з ПТСР.

Об'єкт дослідження: звичне невиношування вагітності у жінок з ПТСР.

Предмет дослідження: особливості впливу ПТСР на розвиток ЗНВ через нейроендокринні та імунологічні механізми, предиктори та прогностичні маркери ризику ЗНВ, особливості комплексного підходу до діагностики, прогнозування та профілактики звичного невиношування вагітності у жінок з ПТСР.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, лабораторні, інструментальні, психодіагностичні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

- Обґрунтовано та клінічно підтверджено концепцію «ефекту замкненого циклу» між ПТСП та ЗНВ, яка відображена у взаємооберненому причинно-наслідковому зв'язку між цими станами. Показано, що вони взаємно підсилюють один одного: ПТСП через імунологічну дисфункцію та нейроендокринні порушення підвищує ризик наступних репродуктивних втрат, а кожна наступна втрата вагітності посилює травматизацію та загострює перебіг ПТСП.
- Системно оцінено імунний та гормональний гомеостаз у пацієнок з ЗНВ та ПТСП. Виявлено статистично значущі відмінності між групами у рівні НК-клітин (CD3-CD16/56+), імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, цитокінового профілю (IL-10, γ -IFN), антитіл до β 2-глікопротеїну IgG, кардіоліпіну IgG та IgM вовчакового антикоагулянту; якими підтверджено специфічний характер імунологічних змін при поєднанні ЗНВ та ПТСП. Підтверджено існування кореляційного зв'язку між підвищеним рівнем ТТГ на прегравідарному етапі та ризиком невиношування вагітності; зафіксовано, що наявність антитіл до тиреопероксидази у поєднанні з підвищеним рівнем ТТГ корелює з достовірним зростанням ризиків повторних репродуктивних втрат.
- За допомогою методів багатофакторного аналізу з відомих чинників ризику невиношування вагітності, виокремлено незалежні предиктори розвитку ЗНВ у пацієнок з ПТСП. Встановлено, що вираженість посттравматичної симптоматики, наявність симптомів депресії, порушення якості сну, наявність антифосфоліпідних антитіл, дисфункцій щитоподібної залози, наявність шкідливих

звичок слід враховувати незалежно від акушерського анамнезу, оскільки вони мають самостійне прогностичне значення.

- Удосконалено алгоритм діагностики, лікування та прогнозування ЗНВ у жінок з ПТСР, до стандартного діагностичного протоколу інтегровано психодіагностичний скринінг. Проведено комплексну оцінку психоемоційних, клініко-анамнестичних, імунологічних та ендокринних даних, на підставі якої сформовано трирівневу модель стратифікації ризику, в якій визначено порогові значення для кожного рівня.
- Розроблено комплексний міждисциплінарний клінічний маршрут для пацієнок із ЗНВ та ПТСР, що поєднує гінекологічний супровід, діагностику ПТСР, психоемоційну корекцію та індивідуалізований підхід до терапії гормональних та аутоімунних порушень. Маршрут застосовується від етапу прегравідарної підготовки з поетапним супроводом вагітності; обсяг втручань на кожному етапі визначається індивідуально, виходячи з встановленого ступеню ризику.
- Доведено ефективність комплексного міждисциплінарного підходу, а саме: завдяки дотриманню маршруту досягнуто достовірне зниження симптоматики ПТСР та проявів депресії впродовж 12 місяців спостереження; підтверджено достовірне збільшення частоти успішних вагітностей у пацієнок, що дотримувалися запропонованого клінічного маршруту.

Практичне значення отриманих результатів.

За результатами дослідження з'ясовано, що ПТСР є незалежним та патогенетично вагогим чинником ризику ЗНВ, що засвідчує потребу у включенні скринінгу наявності симптомів ПТСР як складової комплексного підходу на етапі планування вагітності у жінок з попередніми репродуктивними втратами.

Рекомендовано залучення міждисциплінарної команди лікарів (психіатра/клінічного психолога, ендокринолога, кардіолога, гастроентеролога та інших, за потреби) в межах застосування комплексного підходу до діагностики, прогнозування та профілактики звичного невиношування вагітності у жінок з ПТСР.

Результати дослідження впроваджено в лікувально-діагностичний процес Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, який є клінічною базою кафедри репродуктології та клінічної ембріології; гінекологічного відділення КНТ «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня».

Отримані в науковій роботі результати використовуються у навчальному процесі кафедри репродуктології та клінічної ембріології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика при викладанні студентам, інтернам та лікарям.

Сформульовані на основі матеріалів дослідження теоретичні положення та практичні рекомендації можуть бути впроваджені у процес навчання студентів медичних закладів вищої освіти, а також включені у програми післядипломного навчання лікарів акушер-гінекологів.

Особистий внесок здобувача. Аналіз наукової літератури за обраною темою, патентно-інформаційний пошук, підбір обладнання та інструментарію, використаних в дослідженні, проведено дисертанткою самостійно.

Мету та завдання дослідження сформульовано спільно з науковим керівником доктором медичних наук, професором Камінським Анатолієм Вячеславовичем, разом з ним визначено напрямки роботи, обговорено отримані результати дослідження та шляхи їх практичного впровадження.

Дизайн клінічного дослідження, його організація, набір пацієнток та розподіл їх за відповідними групами, анкетування, збір анамнестичних даних та виконання необхідних процедур проведені авторкою особисто. Усі

клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження проведено дослідницею особисто або за її безпосередньої участі. Також дисертанткою здійснено аналіз отриманих результатів, виконано статистичну обробку даних, зведено їх результати, які оформлено у вигляді таблиць та графічних зображень. Деякі графічні зображення згенеровано за допомогою програми Claude Sonnet 4.6 (Anthropic, США, 2025), всі вихідні дані, наукові рішення та наукова відповідальність за матеріали належать дисертантці.

Дисертанткою самостійно розроблено комплексний підхід до діагностики, прогнозування та профілактики звичного невиношування вагітності у жінок з ПТСР. Всі розділи дисертації написано здобувачкою особисто, сформульовано положення наукової новизни, підготовлено висновки та розроблено практичні рекомендації, впровадження яких в медичну практику підтверджено відповідними актами та відображено в опублікованих наукових працях.

Результати та ідеї співавторів публікацій дисертанткою не запозичувалися.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та результати дисертаційної роботи було представлено на науково-практичній конференції ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» «Ендокринна патологія у віковому аспекті»; VI Міжнародній науково-практичній конференції «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету; науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «YOUNG SCIENCE 5.0»; щорічній Науково-практичній конференції «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні 2025» Дніпровського державного медичного університету; на V Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Психіатрія, наркологія, клінічна психологія та загальна медична практика: міждисциплінарні питання сучасності». Окремі

аспекти дослідження були предметом фахового обговорення в межах XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, (9-13 жовтня 2023 року, м. Париж); мультидисциплінарної фахової школи «Збереження здоров'я жінки» (2-3 травня 2025 року, м. Київ); науково-практичного майстер-класу «Вагітність високого ризику: особливості діагностичної навігації» (10-11 жовтня 2025 року, м. Київ).

Публікації. За темою дисертаційного дослідження надруковано 7 наукових праць: 4 статті опубліковано в журналах, включених до Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б»), 3 – у виданнях, що індексуються в наукометричній базі даних Scopus. Матеріали досліджень апробовано в 4 доповідях міжнародних та українських конгресів та конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 219 сторінках машинопису і складається із анотації, змісту, переліку умовних позначень та скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота ілюстрована 18 таблицями та 25 рисунками. Список використаної літератури містить 220 джерел літератури, з яких 63 – кирилицею, 157 – латиницею.

РОЗДІЛ 1.
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ЗВИЧНОГО
НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ТА РОЛЬ
ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ.
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

1.1 Огляд ключових настанов щодо звичного невиношування вагітності

Проблема звичного невиношування вагітності лишається однією з найсуттєвіших в сучасному акушерстві та гінекології. Слід відзначити, що підхід до ЗНВ в різних країнах має деякі розрізнення, що можуть впливати на його діагностику, терапію та профілактику. З огляду на це, подальші дослідження, спрямовані на уточнення етіології ЗНВ, з'ясування причин збільшення повторюваних репродуктивних втрат, створення комплексних підходів та клінічних маршрутів, залишаються актуальними та потребують більш детальної дослідницької уваги. Для окреслення дослідницького поля та формулювання гіпотези дослідження було здійснено аналітичний огляд літературних джерел: існуючих впливових клінічних настанов, дослідницьких статей, аналітичних записок, клінічних протоколів, монографічних досліджень, «кокранівських» системних оглядів з мета-аналізом, даних популяційних ретроспективних когортних досліджень тощо. Подібний аналітичний огляд в цій площині може мати важливе значення для розуміння механізмів, що викликають повторювані репродуктивні втрати, а також для розробки ефективних стратегій профілактики та лікування, спрямованих на покращення репродуктивного здоров'я жінок, які мають травматичний досвід повторюваних репродуктивних втрат [59; 73].

За інформацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та відповідно до законодавства України у сфері охорони здоров'я, звичним викиднем слід називати самовільне переривання вагітності, що

повторюється два або більше разів підряд [210]. Згідно з даними різних досліджень, частота передчасного переривання вагітності коливається від 10% до 25%, а частка звичних викиднів у загальній структурі невиношування вагітності становить більше 5%. Останнім часом, попри поліпшення діагностики, все ще відсутні дані щодо зменшення частоти ЗНВ у жінок з різних країн.

Враховуючи складні та іноді нез'ясовані причини виникнення ЗНВ було виконано пошук в різних бібліотечних та довідкових базах: NLM (National Library of Medicine); EMBASE (medical literature database); Cochrane library; ResearchGate; Google scholar; каталозі Національної бібліотеки України імені В. Вернадського; EMED-NSMLU електронному архіві наукових та освітніх матеріалів Національної наукової медичної бібліотеки України, та здійснено аналітичну обробку даних за ключовими словами з часовим інтервалом від 1990 до 2023 років. В Google scholar за співпадінням ключових слів було знайдено 1226 результатів, з яких загальній темі звичного невиношування вагітності відповідало 86% (1054 матеріалів) знайдених матеріалів; значно меншим було часткове співпадіння одразу за кількома характеристиками (ЗНВ + ПТСР + причини невиношування вагітності) – лише 0,89% (11 матеріалів). В бібліотеці Cochrane за ключовими словами було знайдено 15 Кокранівських оглядів, 504 контрольовані дослідження за загальною темою звичного невиношування вагітності, без урахування впливу психологічного стану жінок. За допомогою функції пошуку було здійснено огляд наукових статей з відкритим доступом у NLM, використано додаткові фільтри для відбору. Також було ретельно проаналізовано найбільш впливові національні та міжнародні протоколи щодо ЗНВ [28-31; 198; 102; 176; 190]. Слід відзначити, що настанови різних асоціацій мають відмінності у трактуванні діагностичних, лікувальних та профілактичних підходів до ЗНВ та значення психологічних факторів у його виникненні.

Таблиця 1.1.

Порівняння настанов по ЗНВ за обраними критеріями

<i>Критерій</i>	<i>DGGG, OEGGG and SGGG 2022</i>	<i>ESHRE 2023</i>	<i>ASRM 2012</i>	<i>RCOG 2023</i>	<i>Australasian 2024</i>	<i>Україна Клін. протокол «Невиношування вагітності» 2014</i>
вид настанови	Клінічний протокол	Європейська клінічна настанова	Висновок комітету/ клінічна настанова	Клінічна настанова	Консенсусний документ/ клінічна настанова	Клінічний протокол
термін гестації	до 24 т.	до 24 т.	перший триместр	до 24 т.	до 20 т.	до 22 т.
кількість втрат	≥2	≥2	≥2	≥3	≥2	≥2
тип вагітності	біохімічні втрати можуть враховуватися	клінічно підтверджена вагітність	клінічно підтверджена вагітність	клінічно підтверджена вагітність	клінічно підтверджена вагітність	клінічно підтверджена вагітність
міждисциплінарний підхід до планування і ведення вагітності	частково інтегрований підхід	частково інтегрований підхід	згадується побіжно	згадується побіжно	чітко прописаний підхід	згадується побіжно / тільки за показами
зарахування ПТСР до факторів ризику	частково підтверджується	частково підтверджується	згадується побіжно	згадується побіжно	частково підтверджується	ні
скринінг психічного стану	частково інтегрований підхід	частково інтегрований підхід	ні	згадується побіжно	частково інтегрований підхід	ні
психологічне втручання / підтримка до настання вагітності	частково інтегрований підхід	частково інтегрований підхід	ні	ні	чітко прописаний підхід	ні
психологічна підтримка вагітності	згадується побіжно	частково інтегрований підхід	згадується побіжно	згадується побіжно	так	ні

В таблиці 1.1. наведено порівняння настанов щодо ЗНВ. При аналізі цих настанов враховували клінічно визначальні критерії, як от: тип вагітності, кількість послідовних втрат, що дозволяє діагностувати ЗНВ, термін гестації тощо. Також з'ясовували особливості у підходах до планування вагітності та її ведення, наявності попереднього психологічного скринінгу, впровадження міждисциплінарного підходу та психологічного супроводу тощо. Особливу увагу звертали на пункти, що є дискусійними, а саме, чи вважати ПТСП чинником, що збільшує ризики розвитку ЗНВ; чи слід обов'язково проводити скринінг психоемоційного стану на етапі прегравідарної підготовки.

Як бачимо, у більшості міжнародних настанов (DGGG, OEGGG and SGGG, ESHRE, ASRM, RCOG) психоемоційний компонент згадується побіжно, а психологічна підтримка у цих настановах лише частково інтегрована. Жодна з настанов, враховуючий український Клінічний протокол «Невиношування вагітності» не розглядає ПТСП як значний фактор ризику розвитку ЗНВ. «Прегравідарна підготовка має включати серед іншого також уникнення психоемоційних перевантажень та стресів» – зазначається в Клінічному протоколі [28-31]. Але рекомендації в Клінічному протоколі щодо динамічного моніторингу психологічного стану (зокрема скринінгу ПТСП чи депресії), супроводу психолога впродовж вагітності, нажаль відсутні. Це свідчить про необхідність удосконалення та оновлення практик клінічного ведення ЗНВ в Україні, виходячи з міжнародних стандартів та нових даних отриманих в дослідженнях.

Настанова ESHRE згадує роль стресу «Зв'язок між ЗНВ та стресом можна припустити на підставі існуючих досліджень, однак залишається неясним, чи є стрес наслідком ЗНВ, чи, навпаки, виступає чинником, що спричиняє наступну втрату вагітності». Але далі, у рекомендаціях для пари,

зазначається, що «немає доказів того, що стрес є безпосередньою причиною втрати вагітності» [102].

Дещо відмінною від решти є австралійська настанова, що вийшла двома частинами у 2024 році. Тут серед факторів ризику розвитку ЗНВ виокремлено фактори середовища та способу життя, серед яких окремо – психологічний стрес і депресія. «Існують докази високого емоційного та психологічного стресу у жінок з ЗНВ порівняно з контрольною групою; проте докази причинно-наслідкового зв'язку відсутні» [190]. Саме у цій настанові доволі чітко вказується опосередкований негативний вплив різних форм стресу на репродуктивне здоров'я жінок. Лише у цій настанові запропоновано скринінг психологічного стану перед плануванням вагітності у жінок з ЗНВ, чітко прописано міждисциплінарний підхід до ведення вагітності та психологічну підтримку. В настанові підкреслено, що «незважаючи на неясний взаємозв'язок, слід забезпечити мінімізацію цього тягаря для пар» [190].

Проведений аналіз настанов щодо ЗНВ засвідчує, що попри схожість щодо деяких пунктів, все ще не існує загальноприйнятого та єдиного підходу до діагностики, лікування та профілактики невиношування, також відсутня єдність щодо ведення вагітності, яка настала після повторних репродуктивних втрат. Лише одна з окреслених настанов розглядаючи фактори ризику розвитку ЗНВ, включає до них стрес та ПТСР та пропонує й окреслює застосування міждисциплінарного підходу й надання психологічної підтримки при веденні ЗНВ. Окреслені розбіжності в настановах роблять актуальним подальший дослідницький пошук для удосконалення та оновлення клінічних настанов з урахуванням психологічного компоненту (зокрема ПТСР) як важливого елементу в комплексному підході до діагностики, профілактики та терапії ЗНВ.

1.2. Динаміка формування поглядів на звичне невиношування вагітності

Проблема невиношування вагітності, ранніх перинатальних втрат та звичного невиношування вагітності відома здавна, ще відтоді лікарі намагалися мінімізувати такі втрати, з'ясувати причини цієї патології задля можливості профілактики невиношування.

На початку ХХ ст. найпоширенішими причинами ЗНВ було прийнято вважати генітальні інфекції, нейрогормональні порушення та вплив негативних зовнішніх факторів. Розбіжності у розумінні природи захворювання, ускладнення у встановленні причин та факторів, що його спричиняють раніше були схильні пояснювати тим, що як правило, стикалися не з однією етіологічною причиною/фактором, а з впливом цілого комплексу факторів та причин [4; 59]. Слід відзначити, що раніше диференціацію між причинами за рівнем значущості визначали довільно. У другій половині ХХ ст. на початку ХХІ ст. розвиток молекулярної біології та генетики дав можливість глибше вивчати молекулярні та генетичні механізми, що можуть лежати в основі ЗНВ. Саме тоді науковці з'ясували, що загалом понад 80% усіх переривань вагітності відбувається в 1 триместрі, оскільки хоріон, (порівняно зі сформованою до 16-18 тижнів плацентою) являє собою бар'єр, який відносно легко долають шкідливі чинники. Зазвичай, за несприятливих обставин, зупинка розвитку ембріона відбувається між 6-8 тижнями вагітності, саме «цей період розвитку відомий як органогенний період і є ембріональною стадією розвитку. Цей період є вирішальною фазою розвитку органів ембріона» [163]. Експульсія плодового яйця (у випадку невиношування вагітності) як правило відбувається пізніше між 10-12 тижнями. При з'ясуванні причин ЗНВ в клінічних дослідженнях доволі часто зустрічається думка, що: кожен причинний фактор окремо використовується для пояснення конкретного відсотка всіх випадків ЗНВ – це означає, що на рівні популяції приймається

багатофакторний фон, але на індивідуальному рівні пари ЗНВ зазвичай вважається монофакторним захворюванням [7; 86-87; 126; 130]. Зрозуміло, що таке твердження ґрунтується на спрощеному розумінні ЗНВ, оскільки жоден із наведених причинних факторів не виявляє високої чутливості або специфічності. Нові сучасні дані свідчать про те, що в більшості випадків ЗНВ варто розглядати як багатофакторне захворювання не лише на рівні популяції, але й в окремій парі.

Еволюція поглядів щодо ЗНВ зазнає змін разом з термінологією на початку 90-х років. Раніше часто використовували термін «habitual abortion» (регулярний/хронічний аборт), але його негативне забарвлення ніби натякало на те, що мати навмисно втрачає вагітності. Це призвело до впровадження більш прийнятних термінів «recurrent» (звичний) або «repeated» (повторюваний), а дискусії довкола слова «abortion» (аборт) зумовили використання більш емпатичних термінів – «miscarriage» або «pregnancy loss» (викидень чи втрата/невиношування вагітності) [116].

Команда дослідників з медичної школи Ворвіка та Національного центру досліджень невиношування Великої Британії наголошують, що «поширеність жінок, які мали один викидень, у популяції становить 10,8% (10,3-11,4%), два викидні – 1,9% (1,8-2,1%), а три або більше викиднів – 0,7% (0,5-0,8%)». Також у своєму масштабному дослідженні вони стверджують, що «наслідки викидня є як фізичними (такими як кровотеча або інфекція) так і психологічними. Психологічні наслідки включають підвищення ризику тривоги, депресії, посттравматичного стресового розладу та самогубства. Викидень, та особливо ЗНВ, також є маркером ризику акушерських ускладнень, включаючи передчасні пологи, затримку росту плода, відшарування плаценти та мертвонародження в майбутніх вагітностях, а також є предиктором довгострокових проблем зі здоров'ям, таких як серцево-судинні захворювання та венозна тромбоемболія». Слід погодитися, що «оскільки психологічні розлади є доволі поширеними після

втрати вагітності, необхідно мати доступ до ефективних інструментів скринінгу та варіантів лікування наслідків ЗНВ для психічного здоров'я» [173].

Слід відзначити, що наприкінці 1980х-1990х років було сформовано «класичне» визначення ЗНВ, в якому позначено кількість послідовних втрат, описано чинники ризику, серед яких попередні репродуктивні втрати, спадкові тромбофілії, генетичні аномалії, антифосфоліпідний синдром тощо [49; 189, 90]. Також, саме в цей час було підтверджено статистично значущу кореляцію між аномальними антитілами, які слугували маркерами антифосфоліпідного синдрому (АФС), та повторними втратами вагітності у 10-15% пацієток, а скринінг на наявність таких антитіл став рутинним. В систематичному огляді зазначено, що причини ЗНВ можна поділити на шість груп: ендокринні, генетичні, інфекційні, анатомічні, імунні та ідіопатичні [174].

У 2000х-2010х роках акцент у дослідженнях проблеми ЗНВ зміщується в бік двох напрямків: подальшого з'ясування ролі шкідливих факторів стилю життя та віку пари та уточнення генетичних причин повторних репродуктивних втрат. Також в цей період активно розробляються підходи до ефективної діагностики та подальшого лікування АФС у жінок з ризиком ЗНВ [145; 159] на етапі прегравідарної підготовки. Так, в популяційному дослідженні було підтверджено достовірний зв'язок між вживанням 5 і більше порцій алкоголю на тиждень та 375 мг і більше кофеїну на день з підвищеним ризиком переривання вагітності на 6-16 тижні гестації [141; 175]. Звернули увагу й на згубний вплив тютюнопаління на розвиток вагітності. «Повідомляється про більш сильний зв'язок тютюнопаління з пізніми абортами, ніж з ранніми. Можливо, це відображає пов'язану з палінням плацентарну недостатність та гіпоксію плода, а не тератогенний ефект тютюну» [175]. Слід відзначити, що у згаданому дослідженні, як і в деяких інших, було вказано на необхідність подальших, глибших

досліджень щодо впливу пасивного паління та надмірного споживання кофеїну на ризики у виношуванні вагітності.

Про роль віку матері та батька та ризики розвитку ЗНВ йшлося у європейському багатоцентровому дослідженні de la Rochebrochard, E., & Thonneau, P. Дослідники відзначили, що «Ризик викидня був суттєво вищим, якщо жінці було ≥ 35 років і це не залежало від віку чоловіка. Однак, якщо жінці було ≥ 35 років, а чоловікові ≥ 40 років, ризик викидня був суттєво вищим» [91]. Зауважимо, що зі збільшенням віку пари можуть зростати й генетичні ризики у невиношуванні. «Єдиним фактором, який суттєво змінив частоту аномалій каріотипу, був вік матері. Відомо, що ризик трисомії зростає з віком матері, але транслокації, здається, не були пов'язані з віком» [82].

Важливо, що в 2000х-2010х роках також була оновлена міжнародна консенсусна класифікація критеріїв діагностики АФС та запропоновано терапевтичні підходи для зниження ризиків втрати вагітності. «Доведено, що комбінована терапія аспірином і гепарином знижує ризик втрати вагітності приблизно на 54 % у жінок з АФС, порівняно з монотерапією аспірином» [99; 151].

Наступний етап досліджень ЗНВ у 2010х-2015х роках був присвячений продовженню з'ясуванню причин ЗНВ та можливостей більш чіткої діагностики цього захворювання. Попри ретельні обстеження жінок з діагностованим ЗНВ, його причини все ще були недостатньо вивчені. Дослідники також вказували на багатофакторну етіологію ЗНВ [87]. В цей період було підкреслено особливу роль метаболічних порушень у розвитку ЗНВ. Дослідження Lo, W., Rai, R., Nameed, A продемонструвало, що «ожиріння матері є незалежним фактором високого ризику майбутніх викиднів у пар з нез'ясованими повторними викиднями. Жінки з ожирінням, які мають в анамнезі нез'ясовані повторні викидні, мають на 73% вищий ризик чергового викидня в наступних вагітностях порівняно з

жінками з нормальним ІМТ, тому їм слід надавати консультації щодо потенційних переваг схуднення для досягнення позитивного репродуктивного результату» [144]. На важливості діагностики ендокринних порушень наголошували Thangaratnam та співавтори, які вказали, що ризик розвитку ЗНВ суттєво зростає у жінок з підвищеним рівнем антитіл до тиреопероксидази (АТПО). Водночас, було зазначено, що терапія левотироксином підвищує шанси жінок з ЗНВ виносити вагітність [196].

Водночас в цей період з'являються рекомендації щодо діагностики та терапії ЗНВ від RCOG у 2011 році та ASRM [176; 179] у 2012 році, що сприяли стандартизації визначення ЗНВ та окресленню єдиного підходу до діагностики та лікування. Отже, в цей часовий проміжок увага науковців була зосереджена на дослідженнях метаболічних та аутоімунних чинників, уточнення причин ЗНВ, створення єдиних міжнародних стандартів діагностики звичного невиношування та критичну переоцінку терапевтичних стратегій.

Протягом останніх десяти років дослідники окреслюють ЗНВ як: «поліетіологічне ускладнення гестаційного процесу, в основі якого лежать порушення функції репродуктивної системи» [23]. Також присутня спільна думка, щодо складності діагностики та лікування невиношування вагітності, що пояснюється широким спектром ендогенних та екзогенних етіологічних факторів [219], на яких слід зосередити нашу дослідницьку увагу для окреслення дослідницького питання та визначення обмежень в попередніх дослідженнях.

1.3. Етіологія та патогенез звичного невиношування вагітності: основні аспекти.

1.3.1 Ендокринні фактори у розвитку звичного невиношування вагітності.

Ендокринна дисфункція може бути одним з патогенетичних механізмів, які можуть спричиняти ЗНВ [119]. Ключове значення для регуляції (активації та пригнічення) факторів розвитку, цитокінів, молекул клітинної адгезії та білків децидуальної тканини відіграють гормони ендокринної системи [119]. Слід відмітити, що у невеликої кількості жінок під час вагітності можуть розвинутися ендокринні зміни, які потенційно можуть призвести до рецидивуючих викиднів, але значна частина жінок, вочевидь, має певні ендокринні дисфункції ще до настання вагітності [168]. Цілеспрямований підхід до діагностики та лікування ЗНВ, зосереджений на найпоширеніших етіологіях (ендокринних, анатомічних та імунологічних факторах), може дати нам економічно та соціально ефективну стратегію для початкового скринінгу пацієнток із ЗНВ [201].

Для імплантації ембріона необхідна певна кількість естрадіолу та прогестерону, які беруть участь у контролі, послідовному рості та подальшій диференціації ендометрію. «Стан рецептивного ендометрію характеризується проліферацією та звивистістю спіральних артерій, секреторними змінами у залозах і процесом децидуалізації стромы. Порушення чутливості ендометрію до цих гормональних сигналів може зумовити дефекти плацентації, що підвищує ризик самовільного переривання вагітності» [119].

У низці публікацій наголошується, що «до ендокринних чинників, які можуть впливати на перебіг вагітності, належать недостатня продукція прогестерону жовтим тілом, гіперпролактинемія, цукровий діабет та синдром полікістозних яєчників. Окрім цього, сучасні дослідження

вказують на гіперінсулінемію та підвищений рівень андрогенів як нові ендокринологічні аномалії, асоційовані з ризиком ЗНВ» [168].

Серед ендокринних дисфункцій окреме місце займає дефіцит лютеїнової фази. Дослідники стверджують, що коли у пацієнтки розвивається лютеїнова недостатність, прогестерон, секретований під час лютеїнової фази, не може повністю перетворити ендометрій з гіперпластичної фази в секреторну, тому не може бути забезпечено середовище для імплантації ембріона. Навіть якщо ембріон успішно імплантувався, кількості прогестерону, що секретується гестаційним лютеїном, недостатньо для підтримки розвитку ембріона до формування плаценти. Таким чином, лютеїнова недостатність може легко десинхронізувати ендометрій пацієнтки з розвитком ембріона, що може призвести до безпліддя або раннього викидня. Клінічно 35% випадків раннього викидня та 4% випадків повторного викидня спричинені лютеїновою недостатністю [185]. В іншому когортному дослідженні не знайшла підтвердження гіпотеза про кореляцію короткої лютеїнової фази з підвищеним ризиком невиношування вагітності. Автори відзначили можливе підвищення відносного ризику викидня, якщо жінки мали коротку лютеїнову фазу поспіль у 3-х циклах, що передували зачаттю. Але з усієї когорти підтвердження отримали лише для 5-ти жінок [95].

Дані щодо зв'язку дефіциту лютеїнової фази зі збільшенням ризику ЗНВ є суперечливими. Але, разом з тим, слід зазначити, що такий дефіцит, у поєднанні з іншими ендокринними, імунологічними чи психоемоційними порушеннями [78], може бути одним з патогенетичних компонентів ЗНВ.

До найчастіших ендокринних порушень, значимих для гінекології, належить синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). У клінічній настанові Товариства Ендокринологів США зазначено, що діагноз «синдром полікістозних яєчників» слід встановлювати за наявності двох із трьох наступних критеріїв: надлишок андрогенів, овуляторна дисфункція,

полікістоз яєчників, водночас існує чітка рекомендація щодо виключення розладів, що імітують клінічні прояви СПКЯ [135]. Слід також наголосити, що доволі часто пацієнтки з СПКЯ можуть мати кілька основних взаємопов'язаних факторів, які потенційно можуть спровокувати невиношування, і раніше виявлялися дослідниками у жінок з ЗНВ, незалежно від того, чи є у них СПКЯ. Такими факторами є: ожиріння, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, гіпергомоцистеїнемія, високі рівні фактора інгібітора активатора плазміногену-1, гіперандрогенія та погана рецепція ендометрія [132].

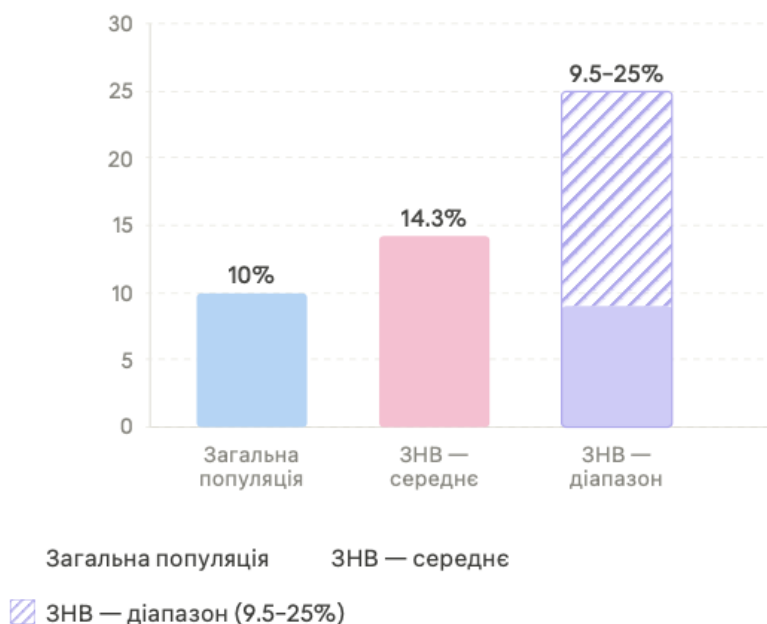


Рис. 1.1. Діаграма поширеності СПКЯ в різних популяціях.

Поширеність СПКЯ та його вплив на невиношування вагітності в різних джерелах оцінюють по-різному (Рис. 1.1.) У мета-аналізі, який враховував статті де використовувався Роттердамський діагностичний критерій для синдрому полікістозних яєчників [172; 179], було з'ясовано, що середнє поширення СПКЯ в загальній популяції становить 10% [76]. Для порівняння, у популяції, де було діагностовано ЗНВ поширеність СПКЯ складає 14,3% [152].

Оскільки пацієнтки з діагнозом СПКЯ мають високі ризики розвитку ускладнень вагітності та її передчасного переривання, наполегливою

рекомендацією сучасних клінічних настанов є оцінка індексу маси тіла (ІМТ) на етапі підготовки до вагітності, оцінка толерантності до глюкози та визначення рівня та можливих коливань артеріального тиску [217]. Дійсно, виходячи з проаналізованих джерел, можна підсумувати, що у жінок, яким діагностовано ЗНВ частота СПКЯ коливається від 9,5% до 25%, що свідчить про необхідність подальших наукових розвідок для виявлення можливої кореляції чи наявності причинно-наслідкового зв'язку між СПКЯ та ризиком повторного переривання вагітності.

Відомим патологічним станом, що характеризується змінами у виділенні андрогенів, порушенням їх обміну та взаємодією на периферії організму є гіперандрогенія (ГА). Розповсюдженість цієї патології серед жінок репродуктивного віку становить біля 15%, а серед жінок, що мають порушення менструального циклу – від 35% до 50% [117]. Підвищений рівень андрогенів негативно впливає на розвиток ендометрію та знижує життєздатність яйцеклітин й ембріонів, або ж вони можуть мати опосередкований вплив через інсулін, можливо, через інсуліноподібний фактор росту. Наявність незалежного зв'язку між ГА та ЗНВ залишається спірним питанням. Кілька досліджень вивчали рівень андрогенів у жінок з ЗНВ та порівнювали різноманітні результати з метою підтвердження чи спростування такого зв'язку. В дослідженні Paras, R. продемонстровано, що збільшення рівня андрогенів у жінок з ЗНВ, порівняно з жінками з нормальною фертильністю, відбувалося у фолікулярній фазі [166]. Бачимо, що такі неоднозначні, а й подекуди суперечливі показники можна пояснити виходячи з розуміння фази менструального циклу, коли проводилися вимірювання та коливаннями рівнів андрогенів, властивими для тої чи іншої фази циклу. Підвищений вільний тестостерон в ранній фолікулярній фазі асоціюється з підвищеним ризиком втрати вагітності, а у жінок із ЗНВ може бути використаний як прогностичний маркер ризику повторної втрати вагітності [218].

Про ризики втрати вагітності у жінок із ЗНВ може також свідчити значне збільшення рівня гормону пролактину, який секретується лактотрофними клітинами передньої частки гіпофіза. Слід відмітити, що кореляція між гіперпролактинемією (ГП) та ЗНВ у жінок, що раніше мали ранні репродуктивні втрати (≥ 2 -х викиднів поспіль) не є повністю доведеною, та потребує глибшої дослідницької уваги. Саме це вказує на важливість та необхідність медикаментозної корекції ГП, особливо у пацієнок з обтяженим гінекологічним анамнезом [176]. Значна роль рецепторів пролактину, як загалом у настанні вагітності, так і в її продовженні була продемонстрована у дослідженні на гризунах [68]. Дослідниками було з'ясовано, що ГП може бути тимчасовою, та виникає відповідно до часу в преовуляторній фазі. Важливо відстежувати рівень пролактину на всіх етапах підготовки та настання вагітності, оскільки значні підвищення рівнів цього гормону понад два рази, є показовими для ЗНВ, це так звана транзиторна ГП.

Дисфункції щитоподібної залози відіграють значну роль у ймовірному розвитку ЗНВ. Частота діагностування різноманітних дисфункцій щитоподібної залози (ЩЗ) є доволі високою. Небезпека такого виду дисфункцій полягає в тому, що їх вплив на організм (як жінок так і чоловіків) може бути системним, торкаючись усіх органів та систем, включно з репродуктивною. «Відповідно до настанов ESHRE методом лікування з найбільш доказовою базою є призначення низькомолекулярного гепарину, левотироксину (при гіпотиреозі)...» [17] Дійсно, розлади ЩЗ здійснюють вплив на репродуктивну сферу, знижуючи при цьому можливість завагітніти або ж провокуючи репродуктивні втрати часто повторні [158; 94]. Дисфункції ЩЗ розповсюджені серед жінок репродуктивного віку. Про вплив субклінічного гіпотиреозу на менструальний цикл, а саме на його порушення (йдеться насамперед про овуляторну дисфункцію) та виникнення в наслідок цього загрозливих

ситуацій, пов'язаних з вагітністю аж до її переривання було зазначено у статті, присвяченій гормональним причинам звичного невиношування вагітності [132].

Також доволі важливу роль в гормональній регуляції відіграє тиреотропний гормон (ТТГ), особливу увагу на рівень цього гормону слід звертати в першому триместрі вагітності, причому у пацієнок з попередніми репродуктивними втратами коливання рівнів цього гормону заслуговує на більш прискіпливий моніторинг усіх показників пацієнтки [107; 217; 158; 192]. Адже в період до 13-го тижня гестації плід постачається гормонами за рахунок ЩЗ матері. Варто відмітити, що під час вагітності фізіологічних змін зазнають майже всі системи жіночого організму, ЩЗ в цьому випадку не є винятком, зміни під час вагітності можуть підвищити її уразливість до гіпотиреозу. Збільшення об'єму материнської крові на 30-40% веде за собою коливання рівня вільного тироксину (fT4), в нормі у вагітної жінки він повинен трохи підвищитися компенсуючи цей об'єм крові, це відбувається за рахунок підвищення рівня тиреотропного глобуліну, який, в свою чергу, корелює із рівнем естрадіолу [158]. В першому триместрі вагітності показники гормонів ЩЗ досягають найвищих показників, оскільки відбувається зростання рівня бета-хоріонічного гонадотропіну. Слід зауважити, що бета-хоріонічний гонадотропін стимулює вироблення більшої кількості тироксину для потреб вагітної та плоду [160]. Така ситуація є «викликом» для ЩЗ, якщо вона здорова, вона відповідно реагуватиме на цю ситуацію, виробляючи більшу кількість гормонів, але, якщо тиреоїдний резерв виснажений чи замалий, то гіпотиреоз може виникнути й під час вагітності, що може спричинити її переривання. В багатьох дослідженнях зазначається, що гіпотиреоз під час вагітності підвищує відсоток невиношування вагітності та внутрішньоутробної загибелі плода, може спричиняти негативний вплив на формування нервової системи плода. Перший триместр є періодом

вразливості мозку до йоду, а також до дефіциту гормонів ЩЗ; найбільш ризиковими є перші 12 тижнів вагітності, доки ЩЗ ембріона не почне виробляти власні гормони [125]. Під час вагітності ЩЗ працює з підвищеним навантаженням, відбуваються значні зміни у засвоєнні та розподілі йоду, сироваткових тиреоїдних зв'язуючих білків [148].

На думку ендокринологів, однією з найпоширеніших причини розвитку гіпотиреозу у вагітних є хронічний аутоімунний тиреоїдит (АІТ), який було діагностовано у близько 0,5% пацієнток [160]. Розвиток цього захворювання спричиняє надмірне вироблення антитіл до клітин ЩЗ, що може суттєво вплинути на гормональну регуляцію під час вагітності. Спершу у вагітної з АІТ розвивається тиреотоксикоз, внаслідок вивільнення з уражених клітин щитовидних гормонів. В кількох дослідженнях було доведено, що позитивні антитіла до тиреоїдної пероксидази (АТПО) пов'язані з порушеною тиреоїдною відповіддю на хоріонічний гонадотропін під час вагітності. Ризики несприятливого перебігу вагітності можуть зростати залежно від концентрації ТТГ (високий-нормальний рівень), особливо разом з позитивними АТПО, та можуть асоціюватися з синергійним зростанням невиношування [192].

Якщо гіпотиреоз під час вагітності не лікувати належним чином, ризики викиднів, передчасних пологів та появи різного роду аномалій у плода суттєво зростають. Відтак, пацієнтки, у яких діагностовано дисфункцію ЩЗ мають бути ретельно обстежені та їм має бути призначена відповідна терапія, бажано, щоб це відбулося під час прегравідарної підготовки. В останніх дослідженнях підкреслюється, що обстеження та своєчасне тестування функцій ЩЗ має бути пріоритетним у протоколах оцінки ЗНВ, враховуючи їх високу результативність та терапевтичні наслідки [201]. Слід відзначити, що ведення вагітності у пацієнток з дисфункціями ЩЗ потребує залучення ендокринолога в міждисциплінарну

команду для ведення вагітності у жінок з ЗНВ та ретельного моніторингу рівня ТТГ.

Наступним суттєвим фактором, що може суттєво впливати на розвиток ЗНВ є ЦД 2 типу, що спричиняє значні порушення обміну речовин та призводить до системних судинних ускладнень. Доволі часто у пацієток з ЦД може бути діагностовано овуляторну дисфункцію у них також частіше бувають збої менструального циклу. Жінки, яким до настання вагітності було діагностовано ЦД, мають вищі ризики розвитку вроджених вад у плода, такі ризики оцінюються від 4,2 до 9,4%, що ймовірно вище, ніж показники в загальній популяції [96; 97; 107]. Показово, що ЦД 2 типу ендокринологи пов'язують з вищими ризиками розвитку вроджених вад плода, ніж ЦД 1 типу. Результати загальнонаціонального дослідження, в якому взяли участь 24 774 жінки з діагнозом ЦД 2 типу, (Національний реєстр здоров'я Данії) свідчать, що існує кореляція між попередніми репродуктивними втратами (≥ 2 -х викиднів поспіль) та високим ризиком розвитку ЦД 2 типу в подальшому (тобто кожна репродуктивна втрата збільшує шанси жінки в майбутньому захворіти на ЦД 2 типу). Дослідницька група на основі отриманих даних зробила наступні висновки – «між втратою вагітності та ЦД 2 типу є взаємозв'язок: ризики суттєво зростають пропорційно до репродуктивних втрат; такий зв'язок не пов'язаний з високим індексом маси тіла (ІМТ) або гестаційним діабетом, а дуже схожий на реакцію «доза-відповідь»; спостерігається збільшення ризиків розвитку ЦД 2 типу у пацієток, з попередніми невиношуваннями вагітності, де було встановлено імунологічне підґрунтя» [97].

Відсутність моніторингу рівня глюкози в крові у період підготовки до вагітності інколи веде до виявлення інсулінорезистентності або ж навіть діабету вже під час вагітності, що ускладнює її ведення. З'ясовано, що аномально високий рівень глюкози може спричинити негативний вплив на закладання органів й систем плоду (тератогенний ефект), також доведено

залежність частоти появи вроджених аномалій розвитку плода від рівня глюкози в крові вагітної, йдеться про перший триместр вагітності [97]. Підсумовуючи зазначимо, що аналіз сучасних джерел доводить необхідність належного моніторингу рівня глюкози в крові, що може суттєво знизити ризики ЗНВ. Слід зауважити, що під час прегравідарної підготовки жінок з ЦД та підвищеним рівнем глюкози в крові слід зосередитися на досягненні виваженого метаболічного контролю.

1.3.2 Генетичні фактори у розвитку звичного невиношування вагітності.

Однією з головних причин ЗНВ, особливо на ранніх строках гестації, дослідники справедливо називають генетичні чинники. Так Melo P. та співавтори відзначають, що біля 50% повторюваних репродуктивних втрат в першому триместрі вагітності пов'язані з ембріональними генетичними дефектами [150]. Такі хромосомні порушення, які спричиняють переривання вагітності на ранніх строках, як правило є спадково необумовленими та виникають спонтанно (*de novo*). Такі хромосомні порушення можуть виникати як на ранньому етапі ділення зиготи, так і ще раніше – у гаметах батьків. Слід відзначити, що попри велику кількість досліджень генетичних причин ЗНВ, спектр генів, які спричиняють зупинку розвитку ембріона та невиношування вагітності, лишається недостатньо вивченим [67]. Пошук і визначення генетичних причин ЗНВ надає важливу інформацію про ризик наступних втрат вагітності та допомагає уникнути потенційно непотрібних обстежень та експериментальних методів лікування [75].

Так, у сучасній оглядовій статті китайських авторів окреслено ключові показники прогресу досліджень генетичних факторів ЗНВ. Було виокремлено дві групи факторів:

Мутації та поліморфізми генів, (серед яких – гени, пов’язані з ангіогенезом, гени, пов’язані з тромбогенезом, гени, пов’язані з імунітетом, гени, пов’язані з В-клітинами, гени, пов’язані з НК-клітинами [213], гени, пов’язані з HLA, генетичні поліморфізми в генах інтерлейкіну, генетичні поліморфізми в гені естрогенного рецептора, інші поліморфізми генів, поліморфізми генів металопротеїназ, ген АТР 6V1G3, генетичні поліморфізми цитоплазматичних генів GST, генетична варіація в гені CLOCK, поліморфізми генів, пов’язані з муцином)

Хромосомні аномалії, (серед яких – хромосомні аномалії в ембріонах, аномалії кількості хромосом в ембріонах, аномалії хромосомної структури ембріонів, хромосомні аномалії у пар, транслокація, інверсія, дуплікації та делеції, хромосомний поліморфізм, особливі хромосомні аномалії, закритий плацентарний хімеризм (CPM), асиметрична інактивація X-хромосоми) [138]. Дослідники відзначили, що складність етіології ЗНВ зумовлена поєднанням багатofакторних аномалій. В цьому контексті генетичні фактори включають не тільки аномальні каріотиби, але й хромосомні поліморфізми та генетичні аномалії. Слід погодитися з думкою авторів щодо особливостей генетичних досліджень – тут важливими є не лише розмір вибірки, але й географія, расова належність тощо [138].

На ризики розвитку генетичних аномалій, а згодом і повторних репродуктивних втрат впливає вік, розмір та генетичний склад перегрупованих хромосомних сегментів батьків. Питання про рутинне каріотипування пар з ЗНВ все ще не знаходить однозначних відповідей. Аргументом на користь проведення такого вартісного аналізу є оптимізація консультування пар з ЗНВ щодо будь-якої подальшої вагітності та уникнення народження дитини з вродженими вадами чи розумовою відсталістю через незбалансований каріотип шляхом проведення відповідного пренатального діагностичного скринінгу [133].

Для проведення генетичної оцінки використовують три профілі: материнський, батьківський та профіль плацента/плід. Важливе уточнення щодо зв'язку ЗНВ на генетичних чинників робить колектив Tureshева, Aimagambetova та інші, які зазначають, що існують значні залежності між генетичними причинами спорадичних викиднів та ЗНВ. Але слід уточнити, що ЗНВ може виникати і у випадках нормального ембріонального генетичного профілю [199].

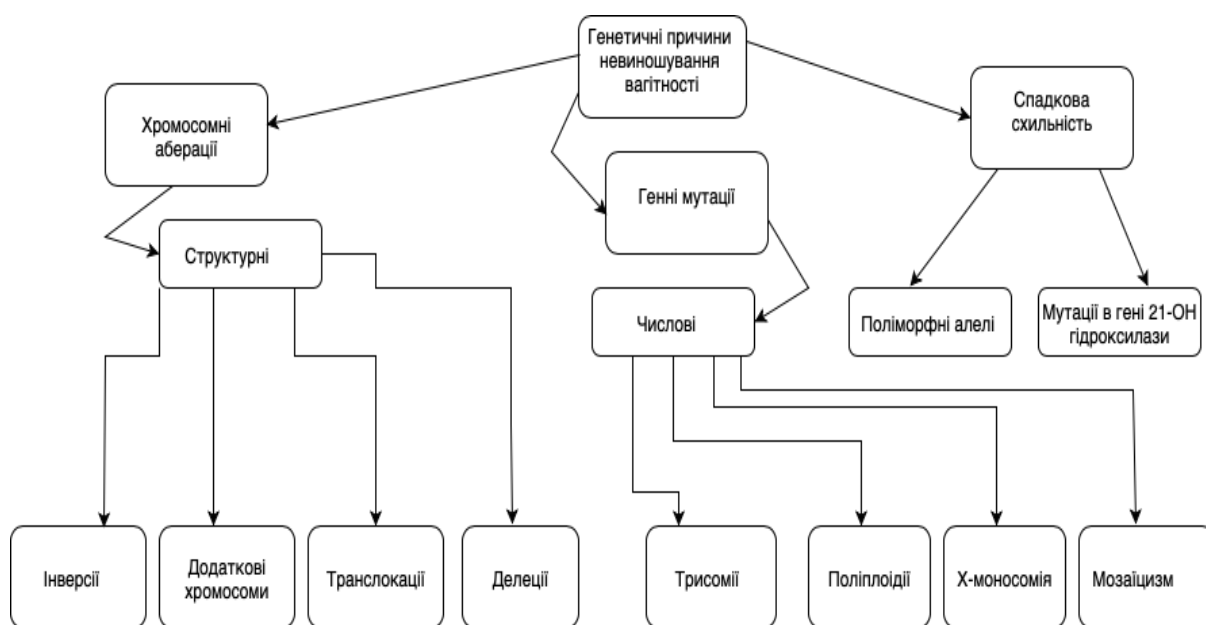


Схема 1.1. Найбільш поширені генетичні причини невиношування вагітності.

Дійсно, найбільш відомими генетичними чинниками ЗНВ є транслокації, як збалансовані та робертсонівські, що не впливають на фенотип, але з високою ймовірністю можуть призводити до формування гамет із хромосомними аномаліями. Переривання вагітності відбувається, як правило, через грубі хромосомні дефекти, зокрема числові порушення (поліплоїдії, анеуплоїдії), які становлять понад 90% виявлених аномалій. Також генетичні чинники, що можуть спричиняти ЗНВ, пов'язані з особливостями алельної експресії та дисбалансом у роботі генів, які регулюють ангіогенез, метаболізм гомоцистеїну, клітинну адгезію, гормональні рецептори та імунну відповідь. Порушення імплантації та

припинення подальшого розвитку вагітності можуть спричиняти зміни експресії генів, пов'язаних з ендометріальною функцією [128].

Основними компонентами метаболізму фолатів, що регулюють рівень гомоцистеїну в організмі є гени MTHFR та MTRR [212]. Порушення у їх роботі веде до надмірного накопичення гомоцистеїну з подальшим руйнуванням стінок судин, активацією тромбоцитів та факторів згортання XII та V, підвищуючи ризики тромбоутворення та розвитку ЗНВ. У ряді досліджень було вивчено прогностичне значення поліморфізмів у генах, які асоційовані з фолатним обміном, але їх результати все ще лишаються суперечливими. Разом з тим, встановлено, що поєднання дефіциту фолієвої кислоти та поліморфізму в генах, які відповідають за її метаболізм, корелює з підвищеним ризиком розвитку вроджених вад у плода (дефекти нервової трубки та розщеплення губи й піднебіння) та ризиком невиношування вагітності [75; 138-139; 133; 128; 212].

Слід відзначити, що роль генетичних чинників у формуванні ЗНВ має системний та багатовимірний характер. В більшості досліджень йдеться про взаємодію між генетичними факторами та факторами середовища, (метаболічними й епігенетичними механізмами) що демонструє як значну різноманітність випадків ЗНВ, так і обмежену прогностичну цінність окремих маркерів невиношування. Для кращого розуміння патогенезу та зниження частоти репродуктивних втрат надзвичайно важливим є персоналізований підхід до діагностики та лікування з оперттям на дані доказової медицини.

1.3.3 Імунологічні фактори у розвитку звичного невиношування вагітності.

Імунна система жінки значною мірою впливає на її репродуктивну функцію. Саме материнській імунній системі належить регулююча функція від процесу зачаття та імплантації до підтримання та завершення успішної вагітності. Належне протікання цих процесів зумовлюється формуванням

імунотолерантного мікрооточення, що відбувається завдяки експресії поліморфних антигенів HLA, успадкованих як від матері та і від батька. Під час вагітності материнська імунна система сприймає плід як напівалогенний трансплантат, дослідниками відмічається, що вона не відторгає плід через складні механізми, які забезпечують баланс між пригніченням імунної відповіді та збереженням звичних імунних функцій [202].

У жінок із ЗНВ, за даними імунологічних досліджень, наявні комбіновані порушення імунітету у вигляді підвищення активності хелперної ланки, зниження супресорної активності та підвищення вмісту активованих НК-клітин і концентрації ФНП- α . Поряд з пригніченням Т-системи імунітету спостерігається порушення взаємовідносин між різними субпопуляціями імунокомпетентних клітин, про що свідчить певне розгальмування В-клітинного ланцюга імунітету. За цим виникає Th-1 тип імунної відповіді вже на етапі імплантації зі зміщенням балансу сироваткових факторів у бік цитокінів з прозапальною активністю [19].

Дослідники Панов та Дука наголошують, на тому, що імунологічний стан під час вагітності можна характеризувати трьома фазами [39] (див. Рис.1). Так, фаза розгорнутого імунного конфлікту відповідає I-му триместру вагітності, фаза пригніченої імунної відповіді II-III-му триместрам, і, відповідно, фаза напруженого конфлікту настає безпосередньо перед пологами.

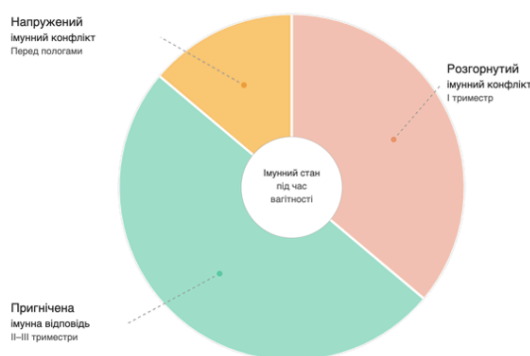


Рис. 1.2. Особливості функціонування імунної системи під час вагітності [39].

В контексті з'ясування імунологічних причин ЗНВ важливо розуміти особливості фази ранньої імплантації, для якої характерне формування локалізованої запальної відповіді, що супроводжується змінами у базальному шарі ендометрія, а саме: надмірним накопиченням макрофагів, лімфоцитів і мастоцитів. Під час прозапальної фази імплантації спочатку запальна реакція сприяє контрольованому ушкодженню ендометріальних тканин, що, у свою чергу, запускає ангиогенез – критичний процес для формування нових кровоносних судин, необхідних для належного васкулярного забезпечення плаценти й ембріона [39]. Потім, для запобігання імунному відторгненню плода «вмикається» реакція пригнічення надмірної запальної відповіді. Цей процес регулюється фетоплацентарним комплексом, в якому одну з провідних ролей відіграють екстравілозні трофобласти EVT [88; 137; 39; 5]. Саме клітини імунної системи забезпечують контроль за дотриманням балансу між ангиогенними та антиангиогенними, а також апоптичними й антиапоптичними чинниками в тканинах хоріона та плаценти під час імплантації, реалізуючи цю функцію опосередковано – через секрецію прозапальних і протизапальних цитокінів. Також про важливу роль екстравілозних трофобластів EVT зазначають Li D., Zheng L. та ін. «Під час процесу плацентації інвазивні EVT, що переміщуються до матки, забезпечують перебудову судин. Перебудова спіральних артерій відіграє важливу роль в адаптації кровотоку та доставці поживних речовин до плода, який розвивається» [137].

Загалом в імунологічних причинах ЗНВ виокремлюють аутоімунну та алоімунну складові. При повторних репродуктивних втратах імунна відповідь матері помилково ідентифікує власні клітини як чужорідні та ініціює імунну відповідь, спрямовану проти власних тканин [154]. Найрозповсюдженішими проявами аутоімунної дисфункції у пацієнток із ЗНВ є циркуляція у сироватці крові антитироїдних, антифосфоліпідних, антинуклеарних антитіл та/або антитіл до хоріонічного гонадотропіну та

двоспиральної ДНК. До алоімуних механізмів порушень, що провокують ЗНВ, відносять наявність у пари значної кількості (>3) спільних антигенів головного комплексу гістосумісності; зниження рівня блокувальних імунних факторів та зростання рівня НК клітин. За умов алоімуної дисфункції у сироватці крові та у тканинах ендометрія можуть бути виявлені ембріотоксичні антитіла [154; 110; 137; 206].

Weng, Couture, та Girard підкреслюють: «Успішність вагітності залежить від збалансованої взаємодії між трофобластом, що проникає, та сприйнятливою децидуальною оболонкою матері, де імунні клітини є основним клітинним компонентом. Децидуальна оболонка після імплантації багата на імунні інфільтрати, що складаються з клітин вродженого та адаптивного імунітету» [206] Схематично співвідношення клітин можна побачити на рисунку 1.2.

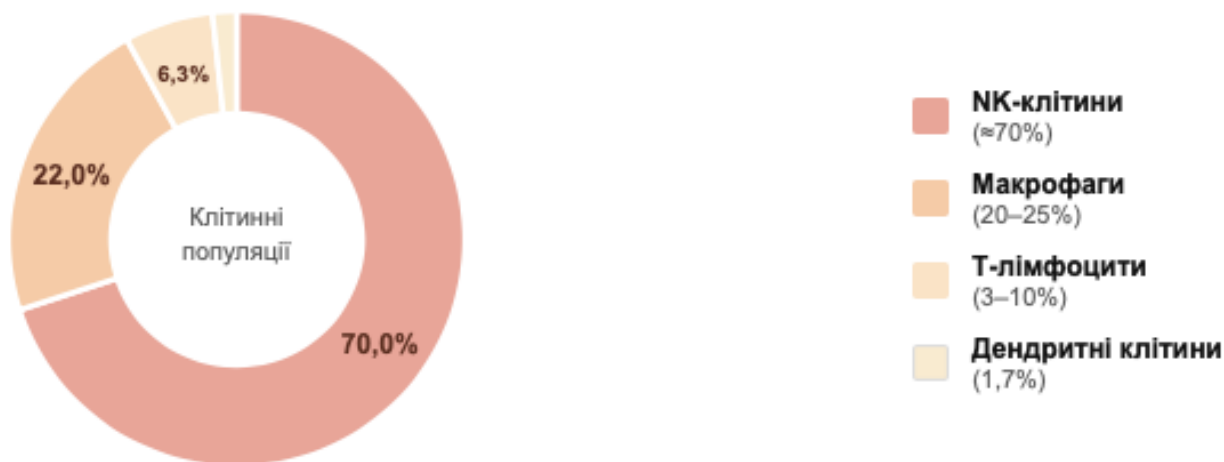


Рис. 1.2. Децидуальні імунні клітини на початку вагітності [206].

Важливим елементом у підтриманні імунотолерантності у системі мати-плід є Регуляторні Т-лімфоцити (Т-рег). Імуносупресивні властивості Т-рег клітин визначають можливість стримування надмірної алоімуної реактивності, що надзвичайно важливо для успішного прогресування вагітності [112]. Зростання рівня асоційованих з вагітністю гормонів: прогестерону, естрогену та хоріонічного гонадотропіну сприяє залученню

та розширенню популяції T-reg клітин, що є критично важливим для підтримання і розвитку вагітності.

Отже, у жінок із ЗНВ імунна відповідь може призводити до втрати плоду через активацію NK-клітин та макрофагів. NK-клітини беруть безпосередню участь в лізисі трофобласта. Активація макрофагів спричиняє посилення продукції і секреції цитокінів. Цитокіновий каскад може бути також запущений хронічним стресом, травмуючою подією, що призводить до нейроендокринно-імунологічних порушень [110; 138-139; 48; 19; 206]. Під впливом підвищення рівня цитокінів, а також росту простагландинів відбувається активація скоротливої активності й тонусу матки, що веде до розвитку самовільного викидня.

У жінок, що страждають ЗНВ, антигени трофобласта активізують макрофаги і лімфоцити, що призводить до індукції клітинної імунної відповіді регульованого цитокінами Th1 (Т-хелпери 1-го типу) клітин – TNF, IL-1 α і IL- β що призводить до припинення розвитку ембріона та переривання вагітності. Натомість, у більшості жінок з фізіологічним перебігом вагітності виявляється Th2 (Т-хелпери 2 типу) тип імунної відповіді на антигени трофобласта, у відмінності від жінок із звичним НВ, у яких спостерігається Th1 (Т-хелпери 1-го типу) тип. При активації клітин Th2 посилюється вироблення протизапальних цитокінів (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 і IL-13), які стимулюють гуморальну імунну відповідь [137]. При цьому клітинно-опосередковані процеси перебігають слабо, що сприяє нормальному розвитку вагітності.

Слід зазначити, що впродовж вагітності спостерігаються зміни у вмісті Т-клітин і їх субпопуляцій, вже починаючи з I триместру. Численні дослідження клітинної ланки імунітету показали, що при вагітності, перш за все, відбувається зміна в співвідношенні регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів у бік супресії: спостерігається збільшення відсотка Т-лімфоцитів з фенотипом супресорів (CD8 $^{+}$) і зменшення кількості Т-

лімфоцитів з фенотипом хелперів (CD4+). Значне зменшення кількості Т-лімфоцитів у відносному вмісті спостерігається у I триместрі вагітності, що свідчить про істотну імуносупресію матері в ранній період вагітності [183]. При цьому імунорегуляторний індекс (ІРІ) CD4+/CD8+ має тенденцію до зниження у жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

Антифосфоліпідний синдром (АФС) є однією з найбільш досліджених причин ЗНВ. АФС являється системним аутоімунним захворюванням, що характеризується наявністю антитіл до фосфоліпідз'язаних білків плазми [3; 151]. В клінічних настановах та сучасних дослідницьких статтях наголошується, що поширеність АФС у пацієток з ЗНВ складає 15-20%, також зазначено, що у пацієток з АФС та повторюваними репродуктивними втратами без належної терапії вірогідність живонародження складала лише 10% [176; 65]. Авторами також було відмічено, що аутоімунні дефекти частіше виявлялися у жінок, які в анамнезі мали ≥ 3 викиднів (2,3%) у порівнянні з жінками, які мали ≥ 2 викиднів (1,5%).

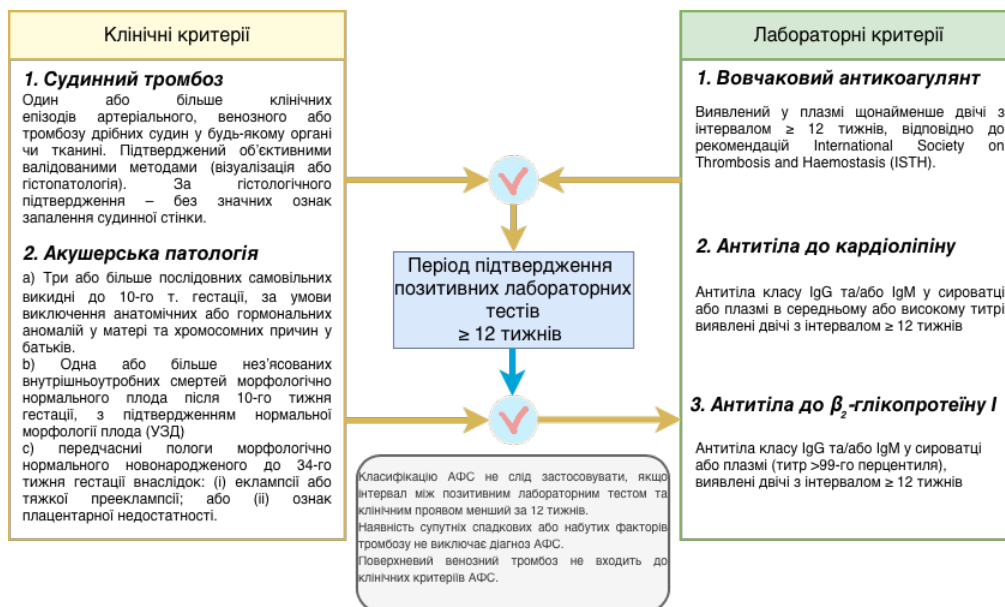


Рис. 1.3. Класифікаційні критерії АФС за Miyakis S. [151].

При наявності АФС виникає запальна реакція на судинному ендотелії та клітинах хоріона/плаценти, що сприяє їх тромбозу та з високою ймовірністю може викликати викидень [65]. Їх дія спрямована на β 2-глікопротеїн I, кардіоліпін та інші фосфоліпідні структури клітинних мембран, що призводить до активації ендотелію, тромбоцитів і коагуляційного каскаду. Це викликає мікротромбози в плацентарних судинах, ішемію ворсин хоріону та порушення імплантації ембріона. У численних клінічних імунологічних дослідженнях АФС визнано провідним аутоімунним чинником репродуктивних втрат [87; 198; 102].

Отже, доведено, що до основних механізмів, які прояснюють ранні повторювані репродуктивні втрати на клітинно-тканинному рівнях, зараховують імунну гіперактивність з порушенням толерантності до трофобласту, цитокін-індуковані пошкодження тканин плаценти та судинні ефекти запальних факторів, що спричиняють дисфункцію матково-плацентарного комплексу. В одному з останніх досліджень Guo L. та Guo A. пильна увага зосереджена на децидуальних клітинах зі зміненою імунною функцією при ранньому викидні. Авторами підтверджено гіпотезу наявності у децидуальній оболонці пацієток з повторюваними ранніми репродуктивними втратами збагачених та активованих CD11c⁺ CD8⁺ T-клітин, які демонструють потужні цитотоксичні функції та спричиняють імунну дисрегуляцію на межі матері та плода, можуть викликати надмірні запальні реакції та потенційно загрожують нормальному розвитку ембріона й здатні спричинити переривання вагітності [111].

Також однією з імунологічних причин ЗНВ є АІТ, або ж хвороба Хашимото. Якщо АІТ маніфестує під час настання вагітності, відбувається збій імунотолерантності, у сироватці крові з'являються антитіла до тиреоїдних антигенів і спостерігається порушення рівноваги Th1/Th2 специфічної лімфоцитарної відповіді. При нормальному протіканні вагітності переважають процеси, що на ранньому етапі забезпечують

імуносупресивне середовище для її підтримання, а саме Th2 імунний профіль. Наявність аутоімунної патології ЩЗ активізує прозапальні цитокіни, що може мати загрозові наслідки від порушення імплантації ембріона до розвитку фетоплацентарної недостатності та ймовірного переривання вагітності. Дослідниками було відмічено, що попри нормальний показник рівня гормонів ЩЗ, наявність антитіл до ТПО може бути показником підвищеного ризику ранньої втрати вагітності, або ж передчасних пологів чи затримки розвитку плода [158; 94; 196; 192; 202; 143].

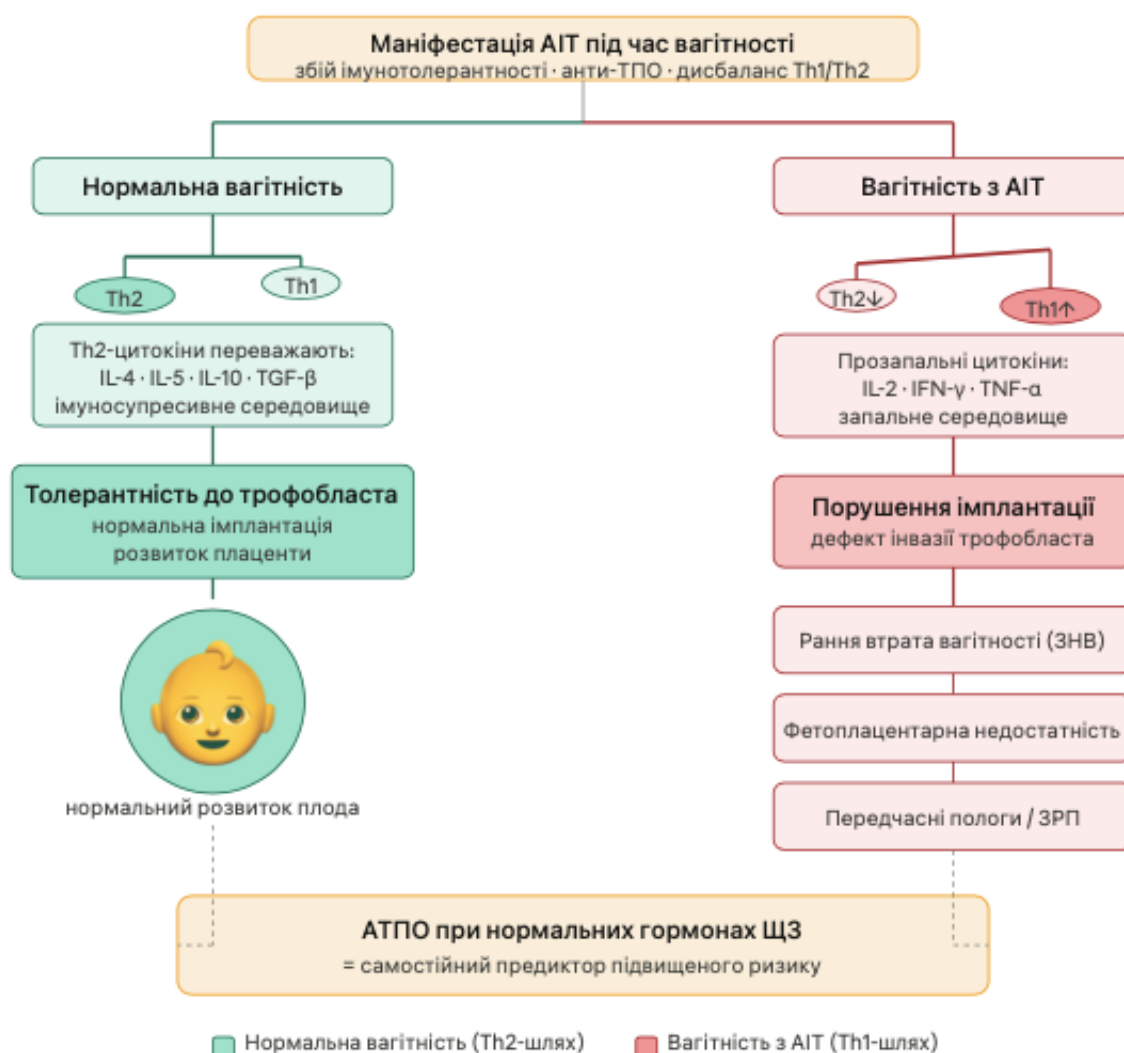


Рис. 1.4. Зміни в імунотолерантності у випадку маніфестування АІТ під час вагітності. [158., 94] *Згенеровано за допомогою Sonnet 4.6/Claude.ai

Попри значну кількість досліджень, в межах яких з'ясовувався взаємозв'язок АІТ та ЗНВ, чіткої кореляції між наявністю аутоімунного захворювання ЩЗ та ЗНВ виявлено не було. Втім, було окреслено кілька ймовірних пояснень такої залежності. 1) Втрата вагітності, як непрямий наслідок АІТ; наявність антитіл до ТПО – прояв системної імунної реакції, що виникає через настання вагітності та пов'язана з реагуванням імунної системи на фетоплацентарний комплекс. 2) оскільки АІТ асоціюється з проблемами із зачаттям, як наслідок, вік жінок підвищується, що своєю чергою також збільшує ймовірність повторних репродуктивних втрат. 3) Патогенетичний механізм, асоційований з АІТ, пов'язаний не лише із наявністю антитіл до ТПО, а й недостатністю тиреоїдної функції, що, своєю чергою може свідчити про неспроможність ЩЗ адаптуватися до зростання потреб під час вагітності [108].

1.3.4 Психологічні фактори у розвитку звичного невиношування вагітності. Роль ПТСР.

Для більш чіткого окреслення нашого дослідницького інтересу, та виходячи з гіпотези дослідження про взаємозв'язок між виникненням ПТСР після повторних репродуктивних втрат, та зумовленості ЗНВ тяжким психологічним стан жінки та її попереднім травмуючим досвідом, слід оглянути ключові психологічні фактори розвитку ЗНВ та окреслити роль і місце ПТСР в етіопатогенезі ЗНВ.

ВООЗ у міжнародному класифікаторі хвороб (МКХ) 10го перегляду від 2015 року зазначає, що ПТСР (F43.1) – це «затримка або затяжна реакція на стресову подію або ситуацію (короткочасну або тривалу) вийняткову загрозового або катастрофічного характеру, яка може викликати сильний стрес практично у будь-якої людини. Провокуючими факторами можуть бути риси особистості (компульсивність, астенічність) або попередня історія невротичних захворювань...» [211; 121]. Враховуючи

вищезначене, потрібно зауважити, що вагітні жінки та жінки, що мають досвід повторних репродуктивних втрат знаходяться в зоні ризику щодо ПТСР [122-123].

Автори проспективного лонгітюдного дослідження Iris M. Engelhard, Marcel та A. van den Hout зазначають, що репродуктивні втрати є причиною значного стресу у жінок. До них неможливо підготуватися, оскільки втрата вагітності відбувається раптово та неочікувано. Якщо вагітність перервалася на ранньому етапі, то часто відсутня підтримка соціуму, оскільки про цю вагітність ще могли не знати оточуючі. Автори підкреслюють – найбільш поширеними реакціями на втрату є почуття провини, гнів, смуток, емоційне виснаження, зникнення інтересу до життя [100; 101].

Колективом Tavoli, Z. зі співавторами проведено дослідження поведінки жінок із ЗНВ та оцінено вплив ЗНВ на якість їх життя та наявність психологічних наслідків. Було зафіксовано, що ЗНВ пов'язане зі збільшенням рівня тривоги, розвитком психологічних розладів та загалом чинить негативний вплив на якість життя у популяції жінок з ЗНВ [50; 194]. Також дослідники підкреслили значну відмінність у рівні тривоги і депресії між жінками груп з ЗНВ та без нього; дані наведено на рисунку 1.5.

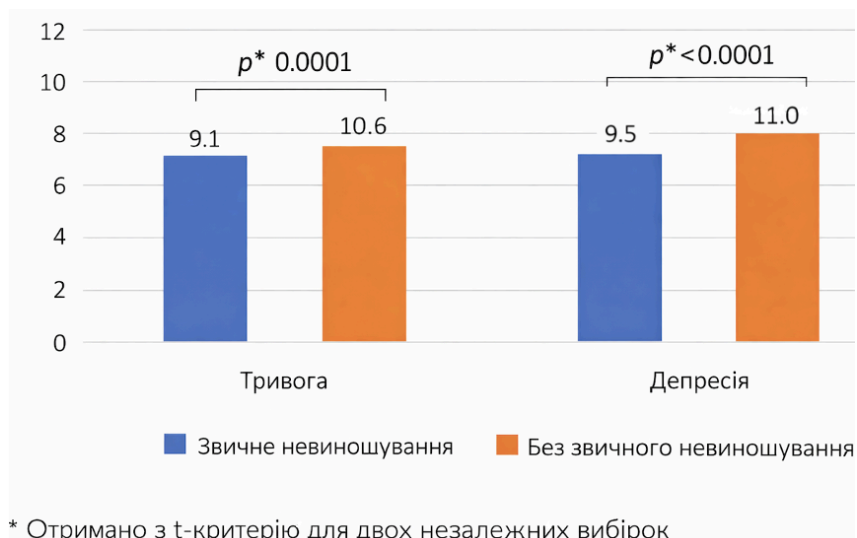


Рис. 1.5. Порівняння рівнів депресії та тривожності [194].

В кроссекційному дослідженні Kolte, A. M. та співавторів [127], що тривало 3 роки було з'ясовано поширеність стресу та депресії серед жінок із ЗНВ та жінок без ЗНВ, що намагалися завагітніти. Автори підтвердили, що у жінок з діагностованим ЗНВ було зафіксовано значно вищий відсоток психологічних захворювань, ніж у жінок без ЗНВ. А поширеність тяжкої/помірної депресії у пацієток із ЗНВ складала 8,6% проти 2,2% у жінок без ЗНВ. Високий рівень стресу за шкалою сприйняття стресу був 41,2% у пацієток із ЗНВ проти 23,2% у жінок без ЗНВ. В дослідженні підкреслюється, що рівень психологічних симптомів у пацієток із ЗНВ не корелює з часом, що минув після останньої репродуктивної втрати. Було підтверджено, що психологічні фактори значно впливають на загальний стан жінок із ЗНВ, що слід враховувати при складенні маршруту для таких пацієток.

У статті авторського колективу Pan, J., за допомогою залучення понад тисячу жінок було досліджено зв'язок між психологічними факторами (депресія, тривога), якістю сну та викиднями [165]. Дослідники розробили комплексну прогностичну модель для рівня викиднів за допомогою застосування аналізу чутливості, однофакторного, багатфакторного та медіаційного аналізу для дослідження взаємозв'язку між означеними факторами та ймовірністю викидня, що відображено на рисунку 1.6.

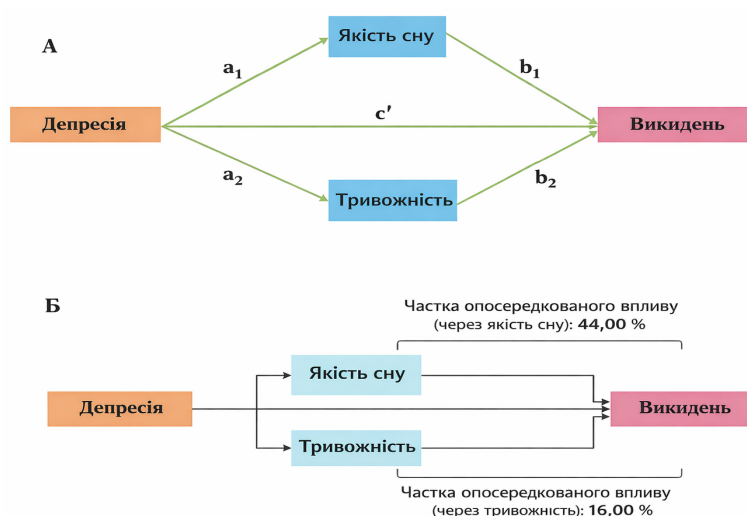


Рис. 1.6. Моделювання впливу депресії на викидень [165]

В схемі А: a_1 – вплив депресії на якість сну, a_2 – вплив депресії на тривожність, b_1 – вплив якості сну на ризик викидня (з контролем депресії), b_2 – вплив тривожності на ризик викидня (з контролем депресії), c' – прямий ефект депресії щодо ризику викидня (незалежно від медіаторів). В статті зазначено, що саме порушення сну найбільше значуще для розвитку викидня. Слід відмітити, оскільки ПТСР також визначається наявністю різноманітних порушень сну, то можна погодитися з авторами, припустивши, що саме ці порушення є ключовими у патогенетичному механізмі через який ПТСР здатен суттєво підвищувати ризики ЗНВ.

Однак, варто окремо наголосити, що більшість досліджень з теми ЗНВ зосереджені на питаннях виникнення ПТСР після переривання вагітності [46; 103-105; 113]. Так, польські дослідники відзначають виникнення ряду типових психологічних реакцій після ЗНВ. Серед них: смуток, гнів, плач, розчарування та почуття провини [72]. В цій статті проаналізовано особливості саме психологічних реакцій *після* ЗНВ, автори наголошують, що біля 90% жінок в тою чи іншою мірою потерпають від різних негативних психологічних наслідків. Також досліджувалася якість життя жінок, що зазнали репродуктивних втрат та ЗНВ. Наприклад, в одному з кокранівських систематичних оглядів було визначено вплив повторних викиднів на якість життя та психологічний дистрес у жінок із повторними викиднями порівняно з іншими жінками без викиднів в анамнезі. Результати показали, що жінки з анамнезом повторних втрат вагітності відрізнялися від жінок без анамнезу повторних втрат вагітності за більшістю показників якості життя, пов'язаних зі здоров'ям [83; 131]. Також вже згадуваний нами колектив Tavoli, Z., Mohammadi, M., Tavoli, A., Moini, A., переконливо доводить «важливість врахування психологічних факторів та соціально-економічного статусу, що впливають на вагітність або опосередковують наслідки, що призводять до втрати вагітності, та недооцінюються в клінічних аспектах,

особливо щодо повторних викиднів, незважаючи на дослідження, які екстраполюють їх значення» [194].

Дослідницькі дані з багатьох проаналізованих джерел вказують на існування причинно-наслідкового зв'язку між ЗНВ та виникненням після нього ПТСР [100-101; 114; 69]. Зазвичай дослідниками перед плануванням наступної вагітності не оцінювався психологічний стан жінок з попередніми репродуктивні втрати, увагу звертали переважно лише на певні клінічні показники. На нашу думку, такі дослідження можна вважати однобічними.

Інша позиція, представлена доволі невеликою часткою дослідників [182], які вказують на зв'язок психологічного статусу (особливо ПТСР) жінки на перебіг та успішність вагітності. Результати цих досліджень показали, що сильний стрес під час вагітності може підвищити ризик її переривання. У вагітних фізіологічні симптоми та нейроендокринні наслідки тривоги, пов'язані з ПТСР, створюють неоптимальне середовище для плоду, що розвивається, і є додатковою причиною лікарського втручання [77; 178]. Дисфункції у психічному здоров'ї жінки, що виникли внаслідок травмуючого досвіду або хронічного стресу призводить до погіршення загального стану здоров'я. Якщо жінка вже пережила ситуацію переривання вагітності, то нескладно припустити наявність у неї певного травматичного досвіду. Turton та Hughes з колегами зазначили, що наступні вагітності можуть бути реактивуючим стресом для жінок, що раніше мали досвід репродуктивних втрат. Автори виявили, що близько 21% жінок з попередньою втратою вагітності зазнають ПТСР при наступній вагітності [200].

Дослідили вплив повторних репродуктивних втрат Kuhlmann, E., Scharli, P., та ін. Авторами було з'ясовано особливості проявів психологічних ускладнень після втрати вагітності не лише у жінок, але й у їхніх партнерів: «Для жінок кількість вискоблювань, контрольована за

кількістю втрат, корелювала з тяжкістю посттравматичного стресу ($p < 0,05$). Вищі рівні тривожності, депресії та відсутності соціальної підтримки у жінок позитивно корелювали з посттравматичним стресом у їхніх партнерів» [129]. Автори зосередили свою увагу на поширеність ПТСР у парах з повторюваними репродуктивними втратами. Порівняльна характеристика поширеності психологічних ризиків наведена у таблиці 1.2.

Таблиця 1.2.

Посттравматичний вплив повторних втрат вагітності у жінок та чоловіків [129].

<i>Показник</i>	<i>Жінки % (n/N)</i>	<i>Чоловіки % (n/N)</i>	<i>p-значення</i>
Потенційний ПТСР	13,7 (16/117)	3,9 (4/103)	0.017
Тривожність	50,4 (60/119)	17,3 (18/104)	< 0.001
Депресія	48,4 (59/122)	14,4 (15/104)	< 0.001
Брак соціальної підтримки	32,5 (39/120)	32,7 (34/104)	0.976
Загалом у «групі ризику»	68,9 (84/122)	44,8 (47/105)	< 0.001

Дані, які було отримано у дослідженні Kuhlmann, E., Scharli, P., та ін. ілюструють статистично значуще вищу частоту ймовірного розвитку ПТСР, депресії та тривожності у жінок з ЗНВ. Загалом саме жінки знаходяться у групі ризику по виникненню психологічних ускладнень після повторних репродуктивних втрат, що підкреслює важливість психологічного супроводу таких пар та створення для них спеціального маршруту.

В ґрунтовному дослідженні авторського колективу Quenby S, Gallos ID було розглянуто епідеміологію звичного невиношування вагітності та представлено огляд літератури про фактори ризику й наслідки ЗНВ для майбутнього репродуктивного та материнського психологічного та здоров'я

в довгостроковій перспективі [173]. Так, авторами було з'ясовано, що психологічні наслідки повторних репродуктивних втрат значною мірою впливають на якість життя жінок та є довготривалими. «Через 9 місяців після втрати вагітності у 18% жінок спостерігався ПТСР, у 17% були присутні симптоми помірної або тяжкої тривоги, а у 6% діагностували наявність помірної або тяжкої депресії» [104]. Схематичне відношення розподілу – на рисунку 1.7.

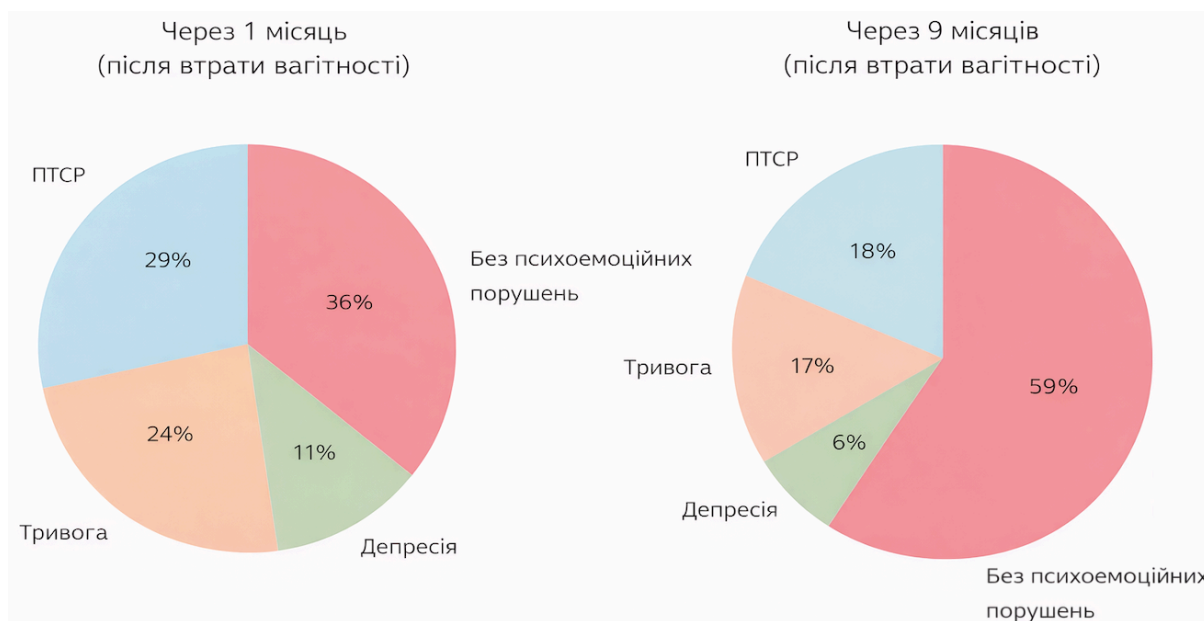


Рис. 1.7. Моніторинг психологічного стану жінок після втрати вагітності на ранніх термінах (верифікація результатів анкетування у динаміці 1-9 місяців). [104].

Висновки до Розділу 1.

На сучасному етапі дослідження проблеми ЗНВ основна увага зосереджена на багатофакторній природі цього захворювання, що вкотре підкреслює важливість та актуальність удосконалення діагностики, лікування та профілактики ЗНВ. Здійснений аналіз національних та міжнародних настанов щодо ЗНВ дозволив дійти висновку про збереження розбіжностей у трактуванні критеріїв ЗНВ (термін гестації, кількість втрат тощо). В більшості настанов розглядаються передусім анатомічні,

генетичні, ендокринні та імунологічні чинники [51; 166], при цьому психологічний чинник або не враховується зовсім, або психологічна підтримка не має чіткого системного характеру.

Отримала підтвердження теза про ЗНВ, як поліетіологічний стан [167] на формування якого впливають одразу кілька чинників. Серед найбільш значущих з них: генетичні та хромосомні аномалії, ендокринні дисфункції, широкий спектр імунологічних порушень (від антифосфоліпідного синдрому й дисрегуляції на рівні мати-плід, до аутоімунних процесів), особливості обміну речовин та способу життя.

Разом з тим, накопичено достатньо даних про несприятливий вплив психологічних розладів (депресії, ПТСР, тривожності та хронічного стресу [52; 53]) на перебіг вагітності. Підтверджено, що у пацієток з ЗНВ часто діагностують різні форми депресії, тривожності та ПТСР. У таких жінок, як правило, значно знижується якість життя, а стрес має пролонгований характер і не завжди корелює з часом останньої репродуктивної втрати чи іншої травмуючої події. Ґрунтуючись на даних, отриманих завдяки огляду літературних джерел та ключових настанов щодо звичного невиношування вагітності нами було висунуто кілька дослідницькі припущень про існування взаємозв'язку не лише між виникненням ПТСР *після* ЗНВ, а й навпаки *причиною, що передує* ЗНВ може стати тяжкий психологічний стан жінки та її попередній травмуючий досвід (ПТСР) [55]; виникнення «ефекту замкненого циклу» між ПТСР та ЗНВ [19]; існування тісного взаємозв'язку між психоемоційним статусом [20] та імунною, ендокринною та репродуктивною системами жіночого організму; ключову роль хронічного стресу та ПТСР у патогенезі виникнення аутоімунних порушень як причин ЗНВ.

Виходячи з окресленого, особливо нагальною є потреба в удосконаленні алгоритму діагностики, прогнозування та профілактики звичного невиношування вагітності у жінок з ПТСР та створенні

комплексного підходу для таких пацієток з метою збільшення вірогідності успішного виношування вагітності. Подібний підхід має враховувати необхідність міждисциплінарної взаємодії, включення психологічного скринінгу на початку ведення пацієток та подальший психологічний супровід впродовж планування та ведення вагітності.

Основні положення даного розділу висвітлено в наступних наукових публікаціях:

1. Kharun, I., & Kaminskiy, A. (2023). Endocrine causes of recurrent pregnancy loss in patients with post-traumatic stress disorder: Literature review. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (70), 16-22. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.70.16-22>
2. Камінський, А. В., & Харун, І. Л. (2023). Обґрунтування взаємозв'язку та «ефекту замкненого циклу» між посттравматичним стресовим розладом та звичним невиношуванням вагітності. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (3), 18-23. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283319>
3. Kharun, I. (2024). Assessment of the risks of recurrent pregnancy loss in patients with post-traumatic stress disorder. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (74), 48-54. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74.48-54>

РОЗДІЛ 2.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.

2.1. Матеріали та дизайн дослідження

Дослідницька робота виконувалася упродовж 2022-2025 років на кафедрі репродуктології та клінічної ембріології НУОЗ України імені П.Л. Шупика, та на клінічній базі кафедри КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини». В дослідженні взяли участь 150 жінок, які підписали інформовану згоду на участь. Під час проведення дослідження було дотримано етичних норм та вимог Гельсінської декларації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини [6], Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину [42]. Публікація та апробація результатів дослідження здійснювалася з дотриманням принципу конфіденційності – будь-які дані, які могли б дозволити ідентифікувати учасників дослідження були захищені й не оприлюднювалися.

Методика набору груп, протокол дослідження, інформована згода для учасниць, додатки та інша інформація для пацієнток, були розглянуті та схвалені Комісією з питань етики НУОЗ України імені П.Л. Шупика протокол №6 від 03.10.2022.

Залучені жінки відповідали наступним критеріям: віковий – 18-40 років; анамнестичний – попередньо діагностовано ЗНВ; наявність інформованої згоди на участь в дослідженні.

Критерієм невключення в дослідження була невідповідність за віком; наявність у пацієнток аномалій розвитку жіночих статевих органів; наявність хронічних захворювань в стадії загострення або декомпенсації.

Критерієм виключення була відмова від подальшої участі в дослідженні (на будь-якому етапі); відмова з'являтися на огляд лікаря, проходити додаткові обстеження, заповнювати опитувальники; настання чи виявлення багатоплідної вагітності.

Робоча гіпотеза даного дослідження полягала в наступному:

У жінок репродуктивного віку ПТСР може виступати як патогенетично значущий та незалежний фактор розвитку ЗНВ. Це зумовлено дисфункцією нейроендокринних механізмів стресової реакції організму, що має системний характер. Подібна реакція на хронічний стрес запускає каскад порушень (гормональний дисбаланс, імунна дезадаптація), які, в свою чергу, через переважання аутоімунних та прозапальних реакцій, негативно впливають на процеси імплантації, плацентації та імунної толерантності до плода. Ці порушення додатково обтяжуються психологічними наслідками повторних репродуктивних втрат, формуючи патогенетичний «замкнений цикл» між ПТСР та ЗНВ. Означені патогенетичні фактори можуть бути виявлені, а їх вплив на настання й протікання вагітності можна значною мірою зменшити завдяки застосуванню індивідуалізованого клінічного маршруту з елементами психологічного супроводу та міждисциплінарного підходу.

Відповідно до мети та завдань дослідження нами була розроблена дизайн-схема дослідження. (Рис. 2.1) За своїм дизайном дослідження було проспективним, проводилося в три етапи методом паралельних груп.

На I етапі до початку набору груп було проведено аналітичний огляд літератури для визначення дослідницької проблеми та окреслення мети та завдань дослідження. Після набору жінок до відповідних груп дослідження, у пацієнток було зібрано акушерсько-гінекологічний анамнез, при постановці діагнозу звичне невиношування вагітності керувалися Клінічним протоколом «Невиношування вагітності» [29-31]. Пацієнткам було запропоновано скринінгові анкети та шкали для самооцінювання щодо симптомів депресії та посттравматичного стресового розладу [216]. Далі жінки були скеровані до психіатра для підтвердження або спростування наявності ПТСР відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу

«Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад» [32].

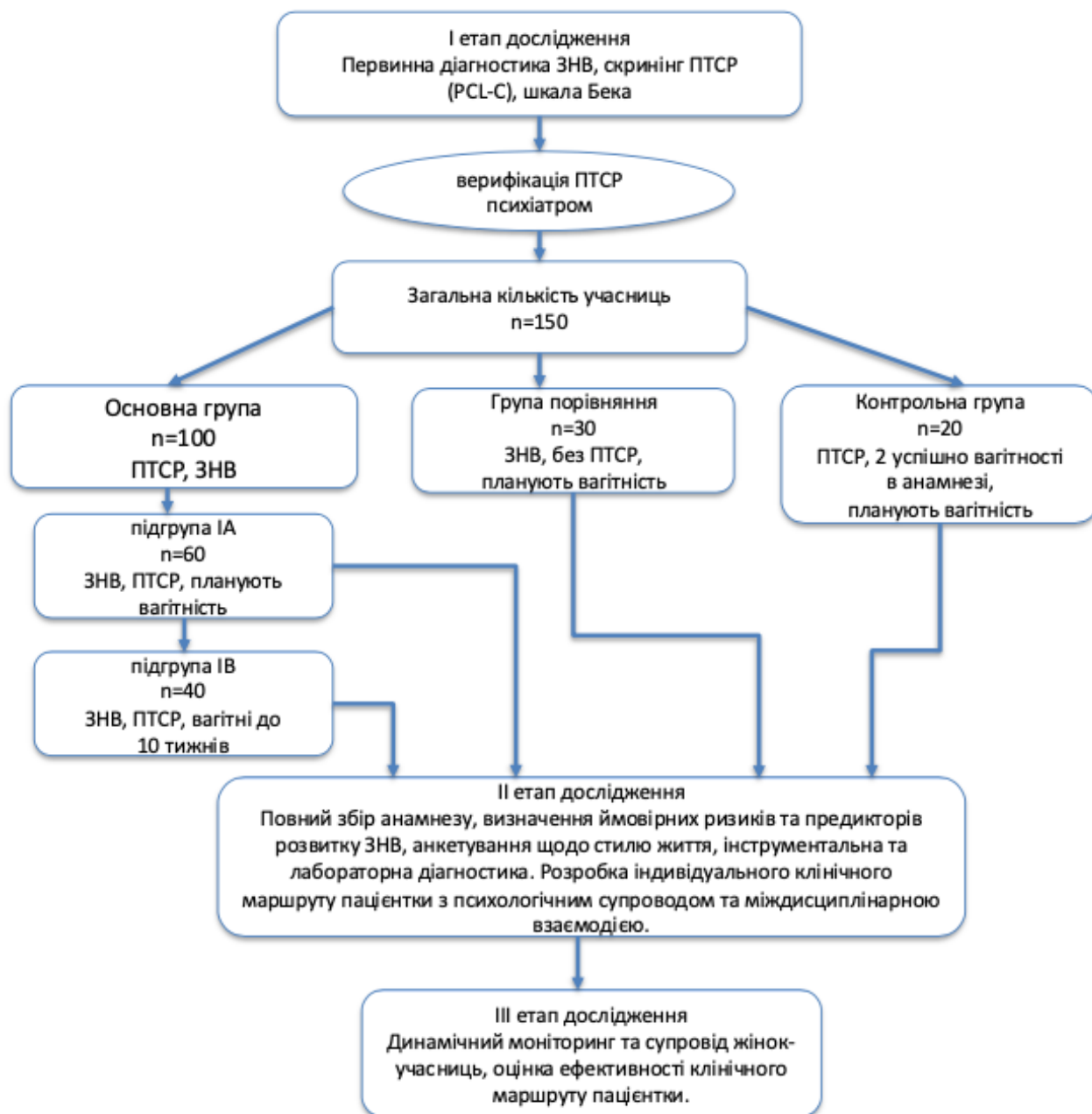


Рис. 2.1. Дизайн-схема дослідження

Розподіл на групи після підтвердження/спростування ПТСП було проведено наступним чином:

- Основна група I (100 жінок) з підгрупою IA та підгрупою IB, що включала пацієнок із ЗНВ та ПТСП.
- Підгрупа IA – 60 пацієнок із ЗНВ в анамнезі та ПТСП, що планують вагітність.
- Підгрупа IB – 40 пацієнок із ЗНВ в анамнезі та ПТСП, які вже вагітні (строк до 10 тижнів).
- Група Порівняння II – 30 пацієнок із ЗНВ без ПТСП, що планують вагітність.
- Контрольна група III – 20 пацієнок з ПТСП, які планують завагітніти (з успішною вагітністю в анамнезі, що завершилася пологамі).

В усіх групах було зібрано дані про вік пацієнок з метою визначення однорідності та зіставності груп.

На II етапі дослідження в усіх пацієнок-учасниць було зібрано анамнез життя, проведено комплексне лабораторне обстеження та інструментальна діагностика. Пацієнткам усіх груп проведено анкетування щодо ризиків невиношування вагітності, пов'язаних зі стилем життя. На основі отриманих даних було проведено оцінку ймовірних ризиків та визначено предиктори розвитку ЗНВ [54; 56]. На цьому етапі також було створено та запропоновано учасницям індивідуалізований клінічний маршрут пацієнтки з психологічним супроводом та міждисциплінарною взаємодією.

Впродовж III етапу дослідження проводився моніторинг та відповідний супровід жінок-учасниць. Також на цьому етапі було оцінено ефективність запропонованого учасницям клінічного маршруту.

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Клініко-лабораторні, інструментальні та статистичні методи

Для підтвердження гіпотези дослідження, відповідно до мети та завдань дослідження були застосовані відповідні методи.

На першому етапі дослідження було застосовано методи:

- Бібліосемантичний та аналітичний

Використовували для відбору необхідних літературних джерел з теми дослідження, окреслення кола дослідницького інтересу, та формулювання дослідницької проблеми.

- Збір гінекологічного анамнезу для підтвердження ЗНВ.

З'ясовували вік пацієнток, час настання менархе, особливості менструального циклу, кількість попередніх репродуктивних втрат та особливості перебігу попередніх вагітностей. Додатково було зібрано дані щодо соціального статусу пацієнток.

- Статистичні методи. Застосували дескриптивну статистику при оцінці соціального статусу пацієнток.

Розраховували абсолютні величини (n), визначали частки у загальній вибірці пацієнток-учасниць, знаходили відносні величини (%) та проводили структурний аналіз розподілу показників в групах дослідження. З метою зменшення потенційного впливу конфаундерів на результати дослідження було проведено оцінку однорідності та зіставності досліджуваних груп за соціально-економічними показниками.

На другому етапі дослідження було застосовано наступні методи:

- Антропометричний, для визначення індексу маси тіла (ІМТ).

Розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{m}{h^2} \quad (2.1.)$$

де m – маса тіла в кілограмах

h – зріст в метрах [209; 220].

- Лабораторної діагностики (біохімічні, імунологічні та гормональні показники крові).

Комплексне імунологічне дослідження периферичної крові здійснювали за допомогою проточного цитометра Cytomics FC 500, виробник Beckman Coulter, США. Визначення вмісту гормонів сироватки крові здійснювали за допомогою імунохемілюмінісцентного аналізатора Atellica IM 1600, виробник Siemens Healthcare Diagnostics Inc., сертифікат калібрування UA/37/220221/000274, ДП «Укрметртестстандарт» від 21.02.2021р. Визначення маркерів для діагностики антифосфоліпідного синдрому у сироватці периферичної крові здійснювали за допомогою імунохемілюмінісцентного аналізатора Phadia 250, виробник «Phadia AB», Швеція, сертифікат калібрування UA/37/210913/001402 ДП «Укрметртестстандарт» від 13.09.2021р.

- Інструментальні.

Проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу проведено за стандартною методикою із застосуванням конвексного і трансвагінального датчиків частотою 3,5 та 5 МГц за допомогою ультразвукових апаратів, забезпечених приладами з доплерівським блоком пульсуючої хвилі і функцією кольорового доплерівського каптажа.

Виконано огляд зовнішніх статевих органів та проведено бімануальне обстеження і огляд шийки матки у дзеркалах.

Проведено розширений скринінг вагінальних інфекцій: урогенітальний мазок для оцінки стану та дослідження мікрофлори урогенітального тракту у жінок-учасниць. Мазки пофарбовані за Грамом під час мікроскопії в лабораторії було оцінено за критеріями Hay-Ison та шкалою Nugent. За шкалою Nugent зразкам присвоювалися бали від 0 до 10. При цьому бали <4 вказували на нормальний стан мікробіому піхви, 4-6 балів на проміжний стан, а >6 означали бактеріальний вагіноз. Одночасно

застосовувався критерій Hay-Ison, що спирається на оцінку різних типів морфотипів у зразках мазків (ступені від 0 до 4). При переважанні *Lactobacillus* мікробіом оцінювали як нормальний і присвоювали ступінь 0; у випадку наявності *Lactobacillus* у поєднанні з *Gardnerella* та/або *Mobiluncus* мікробіом оцінювався як змішаний (ступінь 2); у випадку переважання *Gardnerella* та/або *Mobiluncus*, наявність ключових клітин та відсутність *Lactobacillus*, чи присутність їх у невеликій кількості вказувала на бактеріальний вагіноз – ступінь 3; відсутність *Lactobacillus* при наявності лише грам-позитивних коків вказувала на аеробний вагініт (ступінь 4) [38; 184].

Виконано ПАП тест для виключення патологічних процесів шийки матки. Матеріал збирали цервікальною мітлою (cervical broom) в цервікальному каналі виконавши 5 поворотів навколо своєї осі. Віяло цервікальної мітли від'єдали від фіксатора і здали у консервуючому розчині до лабораторії. Для оцінки результатів цитологічного зразка та виявлення в ньому аномальних клітин застосовувалися лабораторна система візуалізації BD FocalPoint™ GS Imaging System (Becton Dickinson, США) у поєднанні з високотехнологічним мікроскопом ZEISS Axioscope 5 (Carl Zeiss, Німеччина).

Проведено ПЛР тестування для виключення інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСПШ). Епітеліальні клітини з піхви збрали стерильною цервікальною щіточкою та помістили до стерильного контейнеру, який доправили до лабораторії. Аналіз здійснювався методом Real-time ПЛР, використовували позитивні та негативні контрольні зразки за інструкціями виробників тест-систем.

Пайпель-біопсія ендометрія проводилася гнучким внутрішньоматковим пайпелем JS Company за рахунок створення негативного тиску з одночасним здійсненням зворотно-поступальних рухів для отримання тканини ендометрія з різних сегментів слизової оболонки

матки з метою виключення хронічного ендометриту [37] (крім пацієнток Підгрупи ІБ які вже були вагітні). Отримані зразки ендометрія фіксувалися у 10% розчині нейтрального формаліну і направлялися до лабораторії.

- Статистичні методи. Накопичення, коригування, систематизація первинних даних, отриманих результатів здійснювалися в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2016 (версія 16.78.3, корпоративна ліцензія 2019). Для статистичного оброблення даних використовували пакет статистичного аналізу «Statistica12.0 for Windows». Для аналізу отриманих результатів та обґрунтування висновків дисертаційної роботи були використані відповідні статистичні методи.

Для обґрунтованого вибору методів статистичного аналізу кількісних показників попередньо проводили перевірку характеру розподілу досліджуваних даних на відповідність нормальному закону. Оцінювання нормальності розподілу здійснювали за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова (вибірка обсягом ≥ 50 спостережень). За результатами аналізу встановлено, що частина досліджуваних показників не відповідала нормальному закону розподілу ($p < 0,05$), що обумовило використання як параметричних, так і непараметричних статистичних методів.

У випадках, коли розподіл даних відповідав нормальному, для порівняння середніх значень показників між групами застосовували параметричний t-критерій Стьюдента. Для аналізу даних, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували непараметричні методи статистичного аналізу. Зокрема, при порівнянні показників у взаємопов'язаних вибірках (оцінка зміни стану пацієнтів за певний період часу) застосовували критерій Фрідмана (непараметричний аналог ANOVA для залежних вибірок), тоді як для порівняння незалежних груп використовували критерій Манна-Уїтні.

Первинний аналіз даних здійснювали з використанням методів варіаційної статистики. Для якісних ознак проводили аналіз частотних

характеристик із визначенням абсолютної кількості спостережень (n) та їх відносної частоти у відсотках (%). Для кількісних показників розраховували параметри центральної тенденції та варіабельності. У випадку нормального розподілу даних визначали середнє арифметичне значення (M), стандартне відхилення (SD) та середню похибку середнього (m). Для показників, розподіл яких не відповідав нормальному, використовували медіану (Me) та інтерквартильний діапазон (25-й та 75-й процентилі).

Статистичний аналіз експериментальних даних проводили з використанням рівня статистичної значущості $p < 0,05$.

- Скринінгово-аналітичний метод для визначення можливих ризиків розвитку ЗНВ при плануванні наступних вагітностей в групах дослідження (Підгрупа IA, група Порівняння II, Контрольна група III) та для визначення предикторів розвитку ЗНВ (Підгрупа IB). Стратифікація ризиків проводилася за результатами попередніх обстежень, зібраного анамнезу, даних отриманих від інших лікарів-спеціалістів (психіатр, ендокринолог, кардіолог, отоларинголог, стоматолог) опрацювання результатів анкетувань та опитувань [54; 214]. Було застосовано мультифакторний аналіз, що дозволив опрацювати різні дані щодо пацієток (медичні, психологічні, соціальні) для ефективної побудови індивідуалізованого клінічного маршруту пацієнтки з психологічним супроводом та міждисциплінарною взаємодією.

На третьому етапі дослідження використовували наступні методи:

- Динамічного моніторингу виконання рекомендацій та призначень міждисциплінарної команди.

Використовували для оцінки лікарем-дослідником дотримання рекомендацій щодо стилю життя, відвідування необхідних спеціалістів. Для супроводу та підтримки лікаря-дослідника у дотриманні клінічного маршруту пацієнтки.

- Аналітичний метод для оцінки результатів анкетування щодо визначення прихильності до клінічного маршруту у пацієнок-учасниць.
- Для визначення предикторів невиношування вагітності було побудовано прогностичну модель. Застосовували бінарну логістичну регресію з оптимізацією коефіцієнтів методом Квазі-Ньютона: розраховувалося відношення шансів (OR Odds Ratio), довірчий інтервал та визначали (p-value) рівень статистичної значущості; в якості цільової змінної обрано показник успішної вагітності. До фінальної прогностичної моделі було включено лише предиктори, що виявилися статистично значущими. Якість моделі було оцінено за показниками чутливості та специфічності, а її ефективність і коректність перевірили за допомогою аналізу ROC-кривої.
- Методи порівняльного аналізу та інші статистичні методи (критерій Стюдента, критерій Пірсона) для визначення ефективності та доцільності використання індивідуалізованого клінічного маршруту пацієнтки з психологічним супроводом та міждисциплінарною взаємодією [34].

2.2.2 Психодіагностичні методи.

На першому етапі дослідження:

- Анкетування для виявлення ступеню травматичного досвіду у пацієнок за опитувальником для самооцінки PCL-C (Posttraumatic Stress Disorder Checklist – Civilian Version) (цивільна версія) [156].

Методичними особливостями з'ясування наявності симптомів ПТСР та оцінки їхньої вираженості стало застосування *адаптованої версії* опитувальника PCL-C для *цивільного населення*. Цей опитувальник складається з 17 запитань, які спираються на критерії DSM-IV [18; 118].

Табл. 2.1.

Критерії DSM-IV для верифікації симптомів ПТСР [Kaysen].

<i>Критерій DSM-IV</i>	<i>Зміст критерію</i>	<i>Кількісна умова виконання</i>
<i>A</i> Стресор (травмуюча подія)	Переживання, спостереження або зіткнення (переживання) з травматичною подією, що супроводжувалася інтенсивним страхом, безпорадністю або жахом	Обов'язкова наявність 2 з 2
<i>B</i> Повторне переживання травми	Наявність нав'язливих спогадів, дистресових сновидінь, безсоння, флешбеків, психологічного або фізіологічного дистресу при контакті з тригерами	Наявність принаймні 1 з 5
<i>C</i> Уникнення та емоційне оніміння	Стійке уникнення стимулів, пов'язаних із травмою, зниження інтересу, відчуженість, обмежений афект, амнезія аспектів травми	Наявність принаймні 3 з 7
<i>D</i> Підвищене збудження	Порушення сну, дратівливість, труднощі концентрації, гіпернастороженість, перебільшена реакція переляку	Наявність принаймні 2 з 5
<i>E</i> Тривалість порушення	Тривалість симптомів з критеріїв B, C, D.	Час понад 1 місяць
<i>F</i> Особливості функціонування	Клінічно значущий дистрес або порушення в соціальній, професійній або інших важливих сферах функціонування.	Наявність принаймні 1

Ці 17 запитань пов'язані з ключовими критеріями ПТСР та групами симптомів, які можна умовно об'єднати в три групи: повторне переживання травми; уникання та емоційне оніміння; психофізіологічна збудливість. Учасниці дослідження обирали відповіді на запитання кожного з пунктів які, відповідали твердженням «не було зовсім» (оцінювалося в 1 бал); «інколи» (2 бали); «помірно» (3 бали); «часто» (4 бали); «дуже часто» (5 балів). (Див. Додаток Анкета PCL-C). Пацієнтки мали самостійно відповісти на запитання опитувальника для оцінки, наявності та інтенсивності травмуючого досвіду протягом останнього місяця.

Дослідницею було опрацьовано заповнені опитувальники та підраховано сумарні бали для оцінки рівня посттравматичної симптоматики.

Особливістю опитувальника PCL-C є його динамічна, часова «чутливість» до змін у психологічному та емоційному стані [180]. Опитувальник є простим у застосуванні та обрахунку, але слід відмітити, що він може використовуватися радше як скринінговий метод, (наприклад для визначення уразливих груп) верифікація ПТСР потребувала залучення психіатра. Психіатром було проаналізовано попередні результати анкетувань та додатково проведено структуроване інтерв'ю CAPS-5 для верифікації діагнозу ПТСР. Для цього опитувальника було повідомлено про внутрішню узгодженість (α Кронбаха .94–.97) [74].

- Тестування за шкалою депресії Бека для визначення наявності та рівня депресивних симптомів у пацієток [41]. (Див. Додаток).

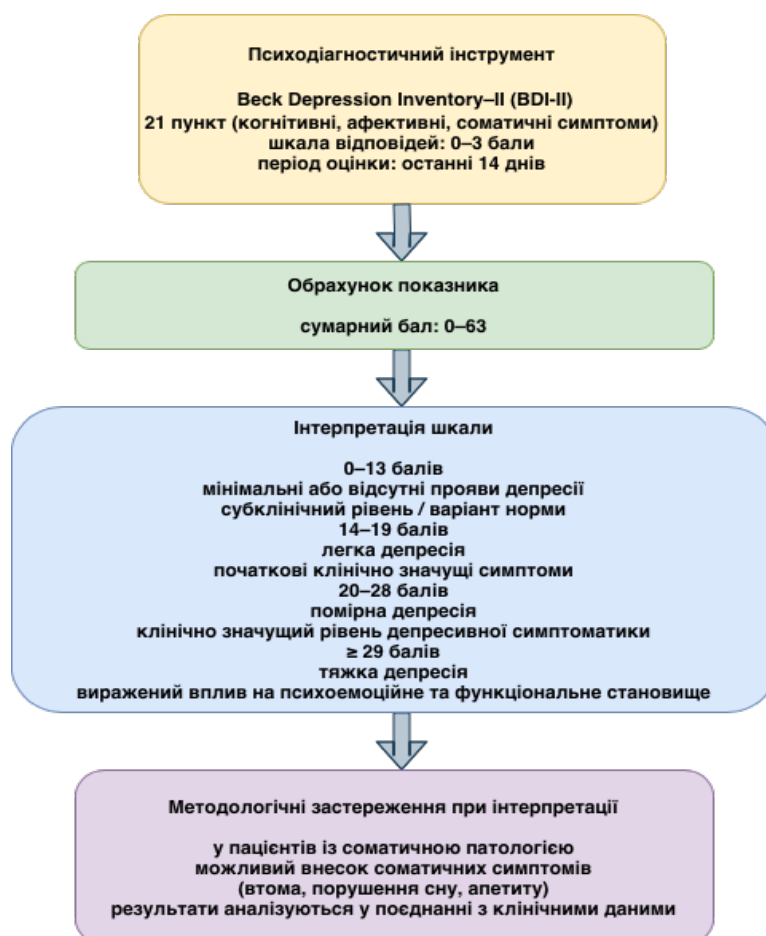


Рис. 2.2. Структурно-логічна схема оцінки депресії за шкалою Бека

Означена шкала депресії (Beck Depression Inventory-II, BDI-II) є психодіагностичним інструментом самооцінки, який є стандартизованим та застосовується для визначення інтенсивності проявів депресивної симптоматики. Опитувальник містить 21 твердження щодо соматичних, когнітивних та афективних проявів депресії. Кожне таке твердження може бути оцінене за шкалою від 0 до 3 балів, що сумарно складає показник від 0-63 балів. Пацієнтів попереджають про те, що їм слід оцінювати свій стан орієнтуючись на самопочуття за останні два тижні до моменту анкетування. При інтерпретації результатів дотримувалися методологічного припущення, що на загальний бал у пацієток-учасниць дослідження можуть впливати також й соматичні чинники (зниження апетиту, втома, значні порушення якості сну), з огляду на це, показники було інтерпретовано в контексті загальної клінічної картини кожної пацієнтки.

- Анкетування щодо якості сну за Піттсбурзьким індексом якості сну (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) [81] (Див. Додаток).

Використовували україномовну адаптацію опитувальника, який призначений для оцінки якості сну (оцінюються характер сну за попередній місяць). Опитувальник PSQI містить запитання за 7 компонентами: якість сну, латентність сну, тривалість сну, його ефективність, порушення сну та використання снодійних препаратів, наявність обмежень у функціонування впродовж дня. Також в опитувальнику наявні 5 запитань, які пов'язані з оцінкою характеру сну партнером пацієнтки (якщо вони сплять в одному ліжку/кімнаті). Методологічна доцільність використання даного опитувальника в дослідженні обґрунтовується тим, що одним з симптомів ПТСР (за критеріями DSM-IV) є порушення сну; також порушення сну характерне для тривожно-депресивних розладів, які своєю чергою часто виникають внаслідок звичного невиношування вагітності.

На другому етапі дослідження було застосовано наступні підходи і методи:

- Анкетування щодо стилю життя та наявності шкідливих звичок.

Використано адаптовану нами анкету «Health-Promoting Lifestyle Profile II» (HPLP-II) (Див. Додаток) [149; 205]. Анкету було доопрацьовано у відповідності до завдань дослідження, запитання було чітко структуровано для аналізу та оцінки ключових компонентів (відповідальності за своє здоров'я; особливостей фізичної активності; особливостей харчування; управління стресом, режиму сну та відпочинку, наявності міжособистісної підтримки, наявності шкідливих звичок). Анкета складала 16 запитань закритого типу з варіантами відповідей, що в подальшому дозволило нам оцінити кількісно та якісно здоров'язбережувальну поведінку та визначити найбільш суттєві потенційно шкідливі чинники.

Оцінку результатів було проведено з використанням методів описової та аналітичної статистики. Відповіді пацієток-учасниць було закодовано у числовому форматі. Далі формувалися категоріальні змінні (регулярність поведінки, наявність чи відсутність фактора ризику). Кількісну оцінку окремих компонентів стилю життя здійснювали за допомогою підрахунку частот (n) та відносних величин (%) та формування інтегральних показників за відповідними блоками анкети.

На третьому етапі дослідження було:

- Використано адаптовану дослідницею анкету-опитувальник Моріскі MAQ/MMAS-4 (Див. Додаток) [153] для визначення прихильності щодо дотримання клінічного маршруту у пацієток-учасниць. Дані збирали через 6 та 12 місяців від моменту включення пацієтки до відповідної групи дослідження.

Адаптація анкету-опитувальника проведена виходячи зі специфіки клінічного маршруту пацієток з ПТСР та ЗНВ. Запитання було

модифіковано таким чином, щоб можна було оцінити стратегії уникнення, пропуски чи труднощі у дотриманні лікування чи налагодженні здорового способу життя й слідування режиму, що є доволі характерним явищем у пацієнток з ПТСР.

Методологічно доцільною для пацієнток-учасниць дослідження є саме коротка структура анкети-опитувальника MMAS-4, оскільки вона дозволила зменшити когнітивне навантаження, знизити ризики повторної травматизації, мінімізувати втому респонденток та підвищити комплаєнс до заповнення анкети. Результати інтерпретувалися виходячи з кількості набраних балів, де:

0 балів – висока прихильність у дотриманні маршруту;

1-2 бали – середня прихильність

3-4 бали – низька прихильність.

Слід окремо відзначити, що в умовах військових дій визначення прихильності до клінічного маршруту постає не лише як організаційний показник, але й значною мірою може відображати психологічний стан, рівень тривожності, депресії, демонструвати наявність стратегії уникнення чи відсутності мотивації у жінок з діагностованим ПТСР та ЗНВ.

РОЗДІЛ 3. ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ГРУП ЖІНОК ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ

3.1. Вікові та соціально-економічні показники пацієнток, залучених у дослідження.

Звичне невиношування вагітності є поліетіологічним захворюванням, що не лише завдає шкоду репродуктивній системі, але й впливає на весь організм в цілому, спричиняючи (внаслідок травматизації) значну емоційну та психологічну напругу як у жінки так і у її партнера. Стан жінки може значно погіршитися внаслідок поєднання ЗНВ з ПТСР, що виникає як внаслідок повторюваних репродуктивних втрат так і внаслідок постійного впливу стресу через воєнні дії на території України. За таких умов, при плануванні та веденні вагітності її слід сприймати як складний процес взаємодії соматичних, нейроендокринних, імунологічних [22] та психологічних механізмів, які можуть посилювати або трансформувати патогенетичні ефекти один одного.

Попри існування значної кількості досліджень щодо звичного невиношування вагітності дотепер лишається не достатньо вивченим, клінічно осмисленим та систематизованим вплив посттравматичного стресового розладу на системні порушення, які можуть збільшувати ризики розвитку ЗНВ.

ПТСР характеризується змінами в нейроендокринній регуляції та порушеннями імунологічного балансу, наявністю фонового запалення, що здатні негативно впливати на перебіг вагітності на ранньому етапі та спричиняти повторювані репродуктивні втрати.

Саме з огляду на означені чинники першим етапом нашого дослідження стало підтвердження ПТСР та ЗНВ та набір пацієнток і розподіл їх на відповідні групи у дослідження. Далі на другому етапі дослідження ключовим стало проведення клініко-статистичного аналізу

показників жінок з ЗНВ у поєднанні з ПТСП та без нього, а також жінок з успішною вагітністю в анамнезі та ПТСП.

Для підтвердження патогенетичної значущості ролі ПТСП у розвитку ЗНВ в дослідження було залучено 150 жінок, які підписали інформовану згоду на участь і планували вагітність або вже були вагітні (до 10 тиж.) Впродовж дослідження було дотримано усіх етико-правових норм та вимог національного та міжнародного законодавства.

Відповідно до дизайну дослідження учасниць було розподілено на три групи. Основну групу $n = 100$ склали пацієнтки з діагнозом «Звичне невиношування вагітності» та наявністю ПТСП. Діагноз ЗНВ встановлювали відповідно до критеріїв, зазначених у Клінічному протоколі «Невиношування вагітності» [28-31]. До групи Порівняння $n = 30$ ввійшли пацієнтки з діагнозом «Звичне невиношування вагітності» та без ПТСП, а Контрольну групу $n = 20$ було сформовано з пацієток без ЗНВ з ПТСП (з успішною вагітністю в анамнезі, що завершилася пологамі). Далі в Основній групі було виокремлено дві підгрупи Підгрупа IA $n = 60$ та Підгрупа IB $n = 40$ (вагітні пацієнтки строком до 10 тижнів).

Вік жінок є одним зі значущих факторів ризику при ЗНВ. На рисунку 3.1. відображено співвідношення груп за фактором віку.

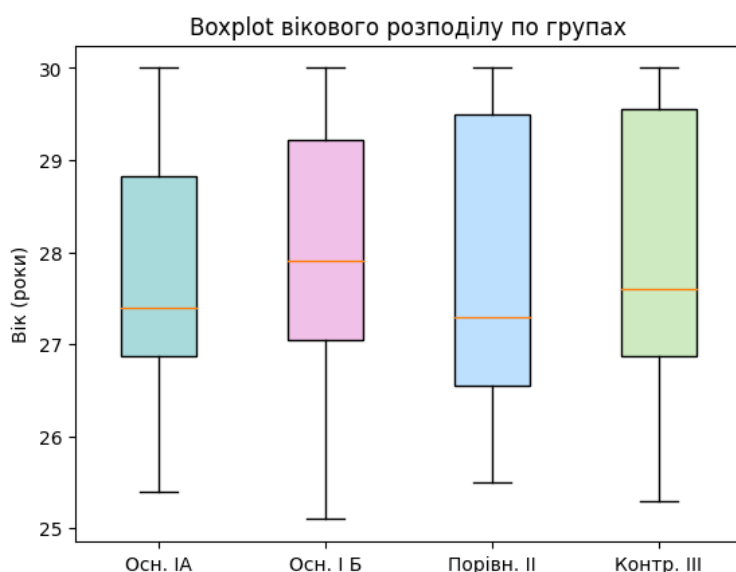


Рис. 3.1. Діаграма розмаху за фактором віку в досліджуваних групах.

Під час формування груп дослідження було проведено аналіз їхньої зіставності за віковими характеристиками з метою виключення можливого впливу фактора віку як конфаундера (потенційного фактору впливу) на результати дослідження. В Основній групі підгрупі ІА середній вік склав $27,75 \pm 1,32$ роки, в Основній групі підгрупі ІБ – $27,96 \pm 1,63$ роки, в групі Порівняння ІІ – $27,84 \pm 1,61$ роки, відповідно в Контрольній групі ІІІ – $27,96 \pm 1,57$ роки. Відсутність статистично значущих відмінностей між групами за віковими характеристиками ($p > 0,05$) дозволяє розглядати отримані клінічні та лабораторні результати без суттєвого впливу вікового фактору [35]. Невеликі значення стандартного відхилення в межах груп свідчать про відносну однорідність вибірок за віковим показником.

Для оцінки стану здоров'я жінок-учасниць дослідження, відокремлення впливу соціально-економічного стану від впливу ПТСР на невиношування та визначення груп підвищеного ризику нами було зібрано дані щодо соціального статусу пацієнток-учасниць дослідження. Збір даної інформації методологічно був обумовлений тим, що соціально-економічний стан може мати вплив на доступ до медичної допомоги, прихильність до лікування, стиль життя та фізичну активність тощо. Пацієнтки були опитані щодо місця їх постійного проживання (м. Київ та область та внутрішньо переміщені особи (ВПО)) [45], оскільки через військовий час деякі родини були змушені залишити свої домівки і переїхати до більш безпечних місць [11; 12]. Погоджуючись з наведеними в літературі даними, слід відмітити, що «важливість психологічних факторів та соціально-економічного статусу, які безпосередньо впливають на вагітність або опосередковують наслідки, що призводять до втрати вагітності, продовжує недооцінюватися в клінічній практиці, особливо щодо звичного невиношування вагітності, незважаючи на дослідження, що екстраполюють їхню важливість» [194]. З огляду на окреслене, було

проаналізовано дані пацієток про рівень освіти та сферу працевлаштування й тип шлюбу, дані внесені в таблицю.

Таблиця 3.1.

Соціально-економічний стан пацієток-учасниць дослідження

Показник	Групи дослідження							
	Основна група				група Порівняння II		Контрольна група III	
	підгрупа IA n = 60		підгрупа IB n = 40		n = 30		n = 20	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Проживання								
місцеві Київ та обл.	51	85,0	34	85,0	29	96,67	18	90,0
ВПО	9	15,0	6	15,0	1	3,33	2	10,0
Освіта								
повна середня	19	31,7	8	20,0	8	26,7	4	20,0
професійно-технічна	15	25,0	14	35,0	8	26,7	7	35,0
вища	26	43,3	18	45,0	14	46,7	9	45,0
Професійна зайнятість (за класифікатором професій) [27]								
технічні службовці	5	8,33	5	12,5	6	20,0	6	30,0
фахівці	7	11,67	4	10,0	4	13,33	2	10,0
працівники сфери торгівлі та послуг	12	20,0	11	27,5	5	16,67	3	15,0
найпростіші професії	9	15,0	6	15,0	4	13,33	-	
військовослужбовці	2	3,33	-	-	1	3,33	1	5,0
професіонали	16	26,67	10	25,0	7	23,33	7	35,0
власний бізнес	4	6,67	1	2,5	1	3,33	-	-
домогосподарки	5	8,33	3	7,5	2	6,67	1	5,0
Сімейний стан								
шлюб	48	80,0	31	77,5	23	76,67	18	90,0
цивільний шлюб	12	20,0	9	22,5	7	23,33	2	10,0

Зібрані дані щодо соціально-економічного стану пацієток-учасниць було проаналізовано і встановлено наступне:

- За місцем проживання в дослідженні превалювали жінки з м. Києва та області (місцевими виявилися майже усі пацієтки групи

Порівняння II – 96,67% та Контрольної групи III 90%, в Основній групі підгрупі IA та підгрупі IB цей показник склав відповідно 85%), разом з тим, доля ВПО виявилася доволі не значною (від 3,33% до 15%) і склала сумарно 18 жінок, що відповідало 12% від усіх 150 залучених в дослідження пацієнток ($p < 0,05$).

- В освітньому профілі залучених пацієнток переважала частка вищої освіти (Основна група підгрупа IA – 43,3%, підгрупа IB та Контрольна група III – 45%, група Порівняння II – 46,7%), що дає підстави вважати рівень освіти залучених учасниць достатнім ($p > 0,05$). Відсоток жінок з професійно-технічною та повною середньою освітою в усіх групах не мав статистично значущих відмінностей.

- Аналіз професійної зайнятості продемонстрував перевагу професіоналів, частка яких склала сукупно в усіх групах 40 жінок, що відповідало 26,67% пацієнток, залучених в дослідження; другу за чисельністю професійну групу склали працівники сфери торгівлі та послуг – 31 учасниця, що відповідало 20,67%; слід однак відмітити значну частку технічних службовців (30%) у Контрольній групі III. Відсоток жінок інших професій в усіх групах був низьким.

Слід відзначити, що в контексті визначення впливу ПТСП на розвиток ЗНВ значну роль можуть відігравати не лише чинники прямо пов'язані зі станом здоров'я пацієнток, але й другорядні чинники. Наприклад, соціально-економічний, який може опосередковано впливати на психіку жінок. Було встановлено відсутність статистично значущої відмінності між досліджуваними групами ($p > 0,05$) за основними соціально-економічними показниками та віком, що свідчить про мінімальний вплив цього фактору на визначення ролі ПТСП у розвитку ЗНВ. Зіставність груп за рівнем освіти розглядали як опосередковане підтвердження їх однорідності щодо обізнаності про власне здоров'я, рівень сприйняття медичної інформації та

готовність дотримуватися рекомендацій лікаря, що є надзвичайно важливим для дотримання клінічного маршруту пацієнтки.

3.2. Особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок досліджуваних груп.

Дані гінекологічного анамнезу є невід’ємним сегментом системної оцінки факторів ризику та визначення предикторів звичного невиношування вагітності, оскільки лікар враховує багато чинників: вік встановлення та особливості менструації, кількість репродуктивних втрат та їхній гестаційний термін, наявність оперативних втручань та гінекологічних захворювань, одним словом, усе, що може негативно впливати на перебіг вагітності та її виношування. У цьому дослідженні нами було докладно зібрано і проаналізовано акушерсько-гінекологічний анамнез жінок-учасниць для подальшого співставлення і порівняння даних між групами та з’ясування ролі ПТСР у виникненні повторних репродуктивних втрат. Такий аналіз дозволив оцінити наявність гінекологічних патологій, особливості менструального циклу, визначити наявність запальних процесів. Основні дані щодо перебігу попередніх вагітностей у жінок-учасниць подано в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

Ретроспективні дані жінок-учасниць щодо результатів попередніх вагітностей

Показник	Групи дослідження			
	Основна група		група Порівняння II <i>n</i> = 30	Контрольна група III <i>n</i> = 20
	підгрупа IA <i>n</i> = 60	підгрупа IB <i>n</i> = 40		
Середній вік пацієнток	27,75 ± 1,32	27,96 ± 1,63	27,84 ± 1,61	27,96 ± 1,57

Продовження Таблиці 3.2.

Трив. Неуспішних спроб завагітніти в міс.	16,5 ± 7,2	17,8 ± 7,6	15,8 ± 7,3	0
Кільк. Неуспішних вагітностей у минулому	3,2 ± 1,5	3,6 ± 1,8	3,1 ± 1,3	0
Кількість абортів у минулому	1,5 ± 1,2	1,3 ± 0,9	1,6 ± 1,4	1,2 ± 0,9
Гестац. Термін втрат у минулому в тижнях	9,6 ± 3,2	10,2 ± 2,1	9,1 ± 3,4	-

Серед отриманих даних звертали увагу на інтервал між попередніми репродуктивними втратами у жінок Основної групи (підгрупа ІА та підгрупа ІБ) та жінок групи Порівняння ІІ, оскільки у жінок Контрольної групи не діагностовано звичного невиношування вагітності. Тут варто відмітити, що у більшості досліджень, що вивчали важливість тривалості інтервалу між вагітностями (interpregnancy interval) увагу було зосереджено на тривалості перерви між народженням живої дитини і наступною вагітністю. В контексті нашого дослідження важливо наголосити, що дані про тривалість перерви між попередньою репродуктивною втратою та наступною вагітністю значною мірою відмінні у різних джерелах. Так ВООЗ вказує на доцільність перерви у щонайменше 6 місяців між викиднем внаслідок невиношування чи індукованим абортom та наступною вагітністю [210]. Разом з цим, в рандомізованому, подвійному сліпому клінічному дослідженні за участі 1228 жінок було з'ясовано, що не існує статистичної відмінності між результатами настання та пролонгації вагітності у жінок, що мають короткий інтервал між вагітностями ≤ 3 місяці та жінок, вагітність яких настала з інтервалом понад 3 місяці [207; 191; 195].

Окреслений інтервал є не лише числовою характеристикою, але й розглядався нами як важливий психоемоційний та поведінковий фактор, що ймовірно, може чинити вплив на настання та перебіг (успішність)

наступної вагітності. В групах дослідження з діагностованим ЗНВ спостерігалися різні підходи до репродуктивного планування, що відображено на рисунку 3.2.

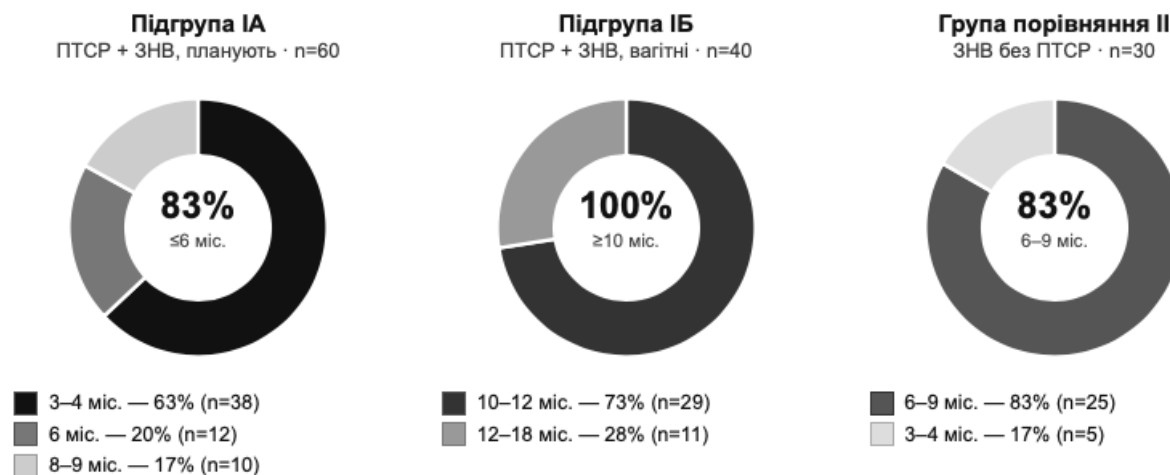


Рис. 3.2. Розподіл інтервалів між репродуктивними втратами та плануванням наступної вагітності у жінок досліджуваних груп. *Згенеровано за даними, зібраними в дослідженні, за допомогою Sonnet 4.6/Claude.ai

Нами було з'ясовано, що у підгрупі ІА простежувалася тенденція до раннього повторного планування вагітності:

- 38 жінок-учасниць (63%) мали інтервал між попередніми репродуктивними втратами 3-4 місяці;
- 12 жінок (20%) – відповідно 6 місяців;
- 10 жінок (16,7%) – 8-9 місяців.

Означені дані вказують на те, що у більшості, а саме у 83% жінок-учасниць дослідження підгрупи ІА інтервал між вагітностями складав не більше ніж 6 місяців, що вказує на схильність до швидкого повторного репродуктивного планування.

Дані отримані від жінок-учасниць підгрупі ІБ вказують на іншу тенденцію:

- 29 жінок-учасниць (72,5%) мали інтервал між попередніми репродуктивними втратами 10-12 місяців;

- 11 жінок (27,5%) – відповідно 12-18 місяців.

Відповідно, для цієї підгрупи властивим було відкладене планування вагітності понад 10 місяців.

У жінок з групи Порівняння II більшість осіб мала такі показники:

- 25 жінок-учасниць (83,33%) інтервал між попередніми репродуктивними втратами 6-9 місяців;
- 5 жінок (16,67%) – відповідно 3-4 місяці.

Як бачимо, в цій групі превалював помірний інтервал між вагітностями.

Виявлено статистично значущі відмінності між групами у розподілі інтервалів між вагітностями ($\chi^2 = 47,3$; $p < 0,001$). У підгрупі IA 83% пацієнок мали інтервал ≤ 6 місяців, що достовірно відрізняється від підгрупи IB (0%;

$p < 0,001$) та групи порівняння II (17%; $p < 0,001$). У підгрупі IB усі учасниці мали інтервал ≥ 10 місяців. Група порівняння II: у 83,3% жінок інтервал становив 6-9 місяців. При малих значеннях частотних показників використовували точний критерій Фішера.

Припускаємо, що короткий інтервал між вагітностями у жінок в підгрупі IA вказує на компенсаторну поведінкову реакцію, як прагнення подолати психоемоційні наслідки від травми за рахунок швидкого повторного планування вагітності. Відкладене планування наступної вагітності в підгрупі IB ілюструє інший тип адаптації – більш стриману та обережну репродуктивну поведінку після повторних репродуктивних втрат. Відзначимо що, скорочений інтервал між вагітностями може бути пов'язаний з неповним відновленням функціонального стану ендометрію, що може потенційно підвищувати ризик наступної репродуктивної втрати.

Було проаналізовано анамнестичні дані про особливості менструального циклу у жінок-учасниць, результати наведено в таблиці 3.3. Виявлено, що середній (M) вік менархе учасниць дослідження склав 12,3 роки при стандартному відхиленні σ 1,01 роки. Аналіз досліджуваних

показників даних показав зіставність груп за віком настання менархе та тривалістю менструального циклу.

Відмічено, що в усіх групах дослідження переважав регулярний менструальний цикл (95,0 - 97,5%), при цьому показник нерегулярного циклу був низьким (2,5 - 5,0%), відсутність розбіжностей між досліджуваними групами підтверджено статистичне значуще на рівні значущості ($p = 0,05$).

Таблиця 3.3.

Особливості менструального циклу учасниць дослідження

Показник	Групи дослідження								P
	Основна група				група Порівняння II		Контрольна група III		
	підгрупа IA n = 60		підгрупа IB n = 40		n = 30		n = 20		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Вік менархе, роки	12,22 ± 0,99		12,55 ± 1,11		12,00 ± 0,87		12,60 ± 0,94		0,83
Регулярний менструальний цикл	58	96,67	39	97,5	29	96,7	19	95,0	0,97
Нерегулярний цикл	2	3,3	1	2,5	1	3,3	1	5,0	0,92
Тривалість менструального циклу, днів	27,57 ± 1,61		26,65 ± 2,43		27,27 ± 1,68		27,30 ± 1,45		0,96
Альгоменорея	7	11,7	3	7,5	1	3,3	1	5,0	0,52
Гіперменорея	3	5,0	1	2,5	1	3,3	1	5,0	0,92
Передменструальний синдром	17	28,3	11	27,5	7	23,3	8	40,0	0,64

Середня тривалість менструального циклу також була співставною в групах та загалом не виходила за межі фізіологічних показників (26,65-27,57 днів). Разом з тим, було виявлено деякі особливості, що ймовірно можуть вказувати на запальні процеси, або ж свідчити про наявність деяких ендокринних дисфункцій у жінок-учасниць дослідження. Такі особливості у вигляді альгоменореї, були виявлені в підгрупі IA (11,7%), що було вище

за показники в інших групах, відповідно (3,3-7,5%). Поширеність передменструального синдрому була вища у жінок Контрольної групи III (40,0%), при тому, що цей синдром у жінок з груп із ЗНВ зустрічався рідше і складав (23,3-28,3%). Виявлені особливості менструального циклу жінок-учасниць засвідчують подібність менструальної функції у жінок досліджуваних груп, слід відмітити, що означені зафіксовані особливості мають переважно функціональний характер та потребують подальшого розгляду в контексті гормональних показників.

Для подальшої стратифікації ризиків щодо розвитку ЗНВ, відповідно до оновленої настанови ESHRE [102] надзвичайно важливе значення має комплексне обстеження пацієток із ЗНВ щодо наявності гінекологічної патології [193]. Слід погодитися з Тіссоні С. зі співавторами щодо необхідності цілеспрямованого виявлення набутих патологій репродуктивної системи ще на етапі первинного обстеження (синдром полікістозних яєчників, поліпи чи гіперплазія ендометрія, істміко-цервікальна недостатність, запальні процеси шийки матки тощо), оскільки означена патологія може виступати суттєвим самостійним фактором ризику у розвитку повторюваних репродуктивних втрат [197].

З огляду на окреслене, у пацієток підгрупи IA, групи Порівняння II та Контрольної групи III було досліджено функціональний стан репродуктивної системи. Проведено аналіз показників лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, естрадіолу та прогестерону [85]. Показники цих гормонів в означених групах варіювали в межах референтних значень. Середні показники наведено у Таблиці.3.4.

Таблиця 3.4.

Показники рівня гормонів жінок-учасниць дослідження

<i>Показник</i>	<i>підгрупа IA n = 60</i>	<i>група Порівняння II n = 30</i>	<i>Контрольна група III n = 20</i>
<i>Лютетінізуючий гормон Од/л</i>	5,73 ± 1,95	6,33 ± 1,73	6,86 ± 1,73
<i>Фолікулостимулюючий гормон Од/л</i>	5,82 ± 1,15	5,93 ± 0,90	5,78 ± 1,23
<i>Естрадіол нг/мл</i>	84,20 ± 20,51	89,48 ± 16,76	78,95 ± 16,38
<i>Прогестерон нг/мл</i>	12,64 ± 2,18	14,54 ± 2,25	14,87 ± 1,87

**Примітка: ЛГ, ФСГ та естрадіол визначали на 3-5 день МЦ, прогестерон на 21-23 день МЦ.*

За даними комплексного обстеження органів малого тазу (УЗД, бімануальне обстеження та огляд шийки матки у дзеркалах) патологічних змін у жінок-учасниць всіх груп виявлено не було. Слід відмітити, що у 3 пацієток (10,0%) з групи Порівняння II, у яких в анамнезі був зазначений синдром полікістозних яєчників, діагноз не був підтверджений відповідно до Роттердамських критеріїв [179]. Також в усіх жінок-учасниць було проведено скринінг на інфекції, що передаються статевим шляхом і додатково у пацієток підгрупи IA, групи Порівняння II та Контрольної групи III взято пайпель-біопсію, з метою виключення хронічного ендометриту. Результати цитологічного дослідження проведеного методом рідинної цитології не виявили специфічних клітинних змін, що пов'язані з неопластичними процесами. Цитологічні мазки, отримані від жінок-учасниць дослідження відповідали I-му та II-му типу класифікації по Папаніколау.

Це розцінювалося як відсутність ознак патологічних змін шийки матки та відсутність хронічного запального процесу (наявні незмінені клітини плоского чи залозистого епітелію без ознак атипії, незначні запальні зміни епітелію) у обстежених жінок. Бактеріоскопічне

дослідження спрямоване на виявлення порушень у складі мікрофлори піхви виявило, що у більшості жінок підгрупи ІА – 45 пацієток 75,0% та 37 жінок 92,5% підгрупи ІБ в мазках домінували *Lactobacillus* – ступінь чистоти 1 за критерієм Hay-Ison. У 15 пацієток 25,0% підгрупи ІА та 3 жінок 7,5% підгрупи ІБ в мазках була виявлена змішана флора (ступінь чистоти 2 за критерієм Hay-Ison): разом з *Lactobacillus* визначалася умовно патогенна флора в незначній кількості. Пацієнтки Контрольної групи ІІІ мали схожі результати: 17 пацієток 85,0% мали нормальну мікрофлору (ступінь чистоти 1 за критерієм Hay-Ison), а у 3 пацієток 15,0% була виявлена змішана флора. Дані щодо стану мікрофлори відображено на рисунку 3.3.



Рис. 3.3. Стан мікрофлори піхви у жінок досліджуваних груп. *Згенеровано за даними, зібраними в дослідженні, за допомогою Sonnet 4.6/Claude.ai

У пацієток з групи Порівняння ІІ результати виглядали наступним чином: у 13 пацієток 43,3% нормальна мікрофлора – ступінь чистоти 1 за

критерієм Hay-Ison, у 5 пацієток 16,67% була наявна умовно патогенна флора в незначній кількості з переважанням *Lactobacillus*, решта пацієток, а саме у 12 жінок 40,0%, мали змішану флору з переважанням грамваріабельних та грамнегативних бактерій (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*) та поодинокими *Lactobacillus* й наявними «ключовими клітинами» (clue cells), що відповідало ознакам бактеріального вагінозу. Цим 12 пацієткам було призначено відповідне лікування згідно Наказу МОЗ України [33] та надані рекомендації щодо правил гігієни та необхідності повторного огляду та виконання повторного лабораторного обстеження за 3-4 тижні [40].

Завдяки проведеному комплексному аналізу акушерсько-гінекологічних показників, було підтверджено, що групи дослідження є однорідними за основними показниками, такими як: менструальна функція та особливості циклу, рівень статевих гормонів тощо. Ми припускаємо, що вплив цих факторів на розвиток ЗНВ є мінімальним. Слід підкреслити, що нами було виявлено відмінності, які стосувалися часового інтервалу між попередніми вагітностями та бактеріоскопічного профілю вагінальної мікрофлори учасниць. Зокрема в підгрупі ІА було зафіксовано тенденцію до короткого інтервалу між вагітностями, а в групі Порівняння ІІ виявлено порушення вагінального мікробіому у доволі великій кількості жінок-учасниць. Ці факти слід розглядати як потенційні фактори ризику розвитку ЗНВ [8].

3.3. Супутня соматична патологія у жінок досліджуваних груп.

Виявлення соматичної патології розпочали з вимірювання зросту та ваги для визначення індексу маси тіла (ІМТ). Цей показник є своєрідним відображенням метаболічного [24] та ендокринного стану організму. В численних наукових публікаціях наводяться дані щодо несприятливого впливу на функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи та

на гормональний баланс як ожиріння так і дефіциту маси тіла [13; 16]. Так, у систематичному огляді Varbouni K. зі співавторами вказують, що: «порушення метаболічного гомеостазу внаслідок надмірної маси тіла негативно впливає на рецептивність ендометрія через гормональну дисрегуляцію та хронічне запалення, що закономірно підвищує ризик втрати вагітності» [71]. Слід погодитися з Robker R. та співавторами, що зміни маси тіла негативно впливають на рецептивність ендометрія, можуть чинити негативний вплив на процеси імплантації та подальшого формування й функціонування плаценти [177], а також з твердженням Louwen F., що ожиріння спричиняє дефекти плаценти – порушення обміну ліпідів та глюкози, запальні зміни та епігенетичну дисрегуляцію, які формують стресове внутрішньоутробне середовище та опосередковує несприятливий вплив на плід [146].

Зібрані дані щодо маси тіла пацієнток були проаналізовані та внесені до таблиці 3.5.

Таблиця 3.5.

Показники ІМТ у жінок досліджуваних груп

Показник	Групи дослідження								P
	Основна група				група Порівняння II		Контрольна група III		
	підгрупа IA n = 60		підгрупа IB n = 40		n = 30		n = 20		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Загальний ІМТ в групі	23,8 ± 3,1		22,9 ± 2,6		23,9 ± 3,6		21,74 ± 2,8		0,839
Нормальна маса тіла	37	61,7	29	72,5	11	36,7	13	65,0	0,022
Надмірна маса тіла	21	35,0	9	22,5	16	53,3	3	15,0	0,014
Ожиріння	2	3,3	1	2,5	2	6,7	1	5,0	0,823
Недостатня маса тіла	0	0	1	2,5	1	3,3	3	15,0	0,015

За результатами аналізу, нормальна маса тіла превалювала в кожній з груп дослідження. Так, в підгрупі ІА вона становила 61,7% жінок, в підгрупі ІБ 72,5% та 65,0% жінок Контрольної групи, найменша частка жінок з нормальною вагою була у групі Порівняння – 36,7%. Разом з тим, в цій групі переважала частка жінок з надмірною масою тіла – 53,30%, тоді як в інших групах дослідження цей показник був значно нижчим: в Контрольній – 15,0%, підгрупі ІБ – у 22,50% жінок та у 35,0% жінок-учасниць підгрупи ІА.

Було встановлено, що поширеність ожиріння в групах дослідження не була надто частою та варіювала від 3,30% до 6,70%. Загалом ожиріння мали 6 жінок-учасниць дослідження, що склало 4,0% від загальної кількості. Недостатня маса тіла не була зареєстрована у жінок підгрупи ІА, в підгрупі ІБ цей показник склав 2,50%, в групі Порівняння – відповідно 3,30%, а в Контрольній групі кількість жінок з недостатньою масою тіла склали 15,0%. Також у жінок з надмірною масою тіла та ожирінням було визначено рівень вісцерального жиру, який розраховувався через співвідношення показника об'єму талії до об'єму стегон (Waist-to-Hip Ratio). За цим показником жодну з жінок не було виключено з тих категорій, в які їх було розподілено відповідно до ІМТ.

Означений показник використали як додатковий маркер ризику для підтвердження значимості впливу надмірної ваги на можливі репродуктивні ускладнення [98]. Слід зауважити, що «валідність цього антропометричного маркера та інших, з позитивною кореляцією між показником WHR та вісцеральним жиром, коливається від 0,55 до 0,85 у жінок» [203].

Для з'ясування ролі метаболічного фактору у розвитку ЗНВ було проведено поглиблений аналіз розподілу ІМТ за групами дослідження. Статистично значущих відмінностей між середніми значеннями не виявлено ($p = 0,823$), проте слід зазначити, що в такому аналізі було враховувано категорії розподілу ІМТ, що цілком узгоджується з сучасними

настановами, в яких наголошується на ролі метаболічних та ендокринних порушень у розвитку ЗНВ [102; 84]. Таким чином, значне переважання кількості жінок з надмірною масою тіла виявлене в групі Порівняння II розцінювали як додатковий фактор ризику повторних репродуктивних втрат. Ця особливість була врахована у стратегії побудови клінічного маршруту пацієнтки з ЗНВ та ПТСР.

З метою повної, системної оцінки клінічного стану жінок-учасниць дослідження було проведено аналіз супутніх соматичних захворювань. Наявність хронічних захворювань може не лише спричиняти негативний вплив на організм в цілому, але й може через порушення гормонального та імунологічного гомеостазу впливати на перебіг вагітності, провокуючи повторні репродуктивні втрати. В систематичному огляді Brown, H. K. та співавторів продемонстровано дозозалежний зв'язок між кількістю хронічних захворювань, наявних до настання вагітності, та ризиком репродуктивних втрат, що підкреслює необхідність системної оцінки соматичного стану жінок на прегравідарному етапі [80].

При проведенні аналізу соматичного стану жінок-учасниць дослідження було з'ясовано, що супутня патологія була значно поширена серед жінок усіх груп і складала 50,0% (75 жінок), а в групах варіювала від 40,0% до 56,66%. В підгрупі ІА супутні захворювання мали 31 пацієнтка (51,67%), а саме: аутоімунні захворювання щитоподібної залози 7 пацієнток (11,66%), захворювання шлунково-кишкового тракту – функціональна диспепсія (серед яких найбільш часто зустрічалися закрепи, діарея, хронічні гастрити) у 21 пацієнтки (35,0%), цукровий діабет II ступеню у 3-х пацієнток (5,0%), у 3-х пацієнток (5,0%) гіпертонічна хвороба, у 4-х пацієнток (6,66%) хронічний тонзиліт та хронічний риніт. В підгрупі ІБ супутні захворювання діагностовано у 16 пацієнток (40,0%), а саме: аутоімунні захворювання щитоподібної залози 4 пацієнтки (10,0%), захворювання шлунково-кишкового тракту – функціональна диспепсія

(серед яких найбільш часто зустрічалися закрепи, діарея, хронічні гастрити) у 12 пацієток (30,0%), цукровий діабет II ступеню у 1-ї пацієтки (2,50%), гіпертонічна хвороба у 2-х пацієток (5,0%). В групі Порівняння II супутні захворювання зафіксовано у 17 пацієток (56,66%), а саме: захворювання щитоподібної залози, такі як гіпотиреоз 8 жінок (26,66%) захворювання шлунково-кишкового тракту – функціональна диспепсія (серед яких найбільш часто зустрічалися закрепи, діарея, хронічні гастрити) у 12 пацієток (40,0%), хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, неуточнена у 3-х пацієток (10,0%), цукровий діабет II ступеню у 2-х пацієток (6,66%). Серед жінок-учасниць Контрольної групи III супутні захворювання були у 11 пацієток (55,0%), а саме: аутоімунні захворювання щитоподібної залози 1 пацієтка (5,0%), захворювання шлунково-кишкового тракту – функціональна диспепсія (серед яких найбільш часто зустрічалися закрепи, діарея, хронічні гастрити) у 8 пацієток (40,0%), цукровий діабет II ступеню у 1 пацієтки (5,0%), гіпертонічна хвороба у 1 пацієтки (5,0%). Означені дані було систематизовано за нозологіями та внесено до таблиці 3.6.

Таблиця 3.6.

Структура супутньої соматичної патології у жінок-учасниць дослідження

<i>Соматична патологія</i>	<i>Групи дослідження</i>								<i>P</i>
	<i>Основна група</i>				<i>група Порівняння II</i>		<i>Контроль на група III</i>		
	<i>підгрупа IA</i>		<i>підгрупа IB</i>		<i>n = 30</i>		<i>n = 20</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Наявність будь-яких захворювань	31	51,67	16	40,0	17	56,66	11	55,0	0,494

Продовження Таблиці 3.6.

Ендокринні захв. (патологія ЩЗ, цукровий діабет II т.)	10	16,67	5	12,50	10	33,33	2	10,0	0,089
Гастроентерологі чні захв.	21	35,0	12	30,0	15	50,0	8	40,0	0,366
Серцево-судинні захв.	3	5,0	2	5,0	0	0	1	5,0	0,668

3.4. Особливості тиреоїдного статусу жінок-учасниць дослідження.

Небезпека дисфункцій щитоподібної залози (ЩЗ) полягає в тому, що їх вплив на організм жінок є комплексним і стосується всіх органів й систем, включно з репродуктивною. Розлади ЩЗ можуть впливати на репродуктивну сферу, знижуючи при цьому можливість завагітніти або ж провокуючи часто повторні репродуктивні втрати [94; 157]. Тиреотропний гормон (ТТГ) здійснює гормональну регуляцію репродуктивної функції, слід відмітити, що впродовж 1-го триместру рівень цього гормону має бути ретельно контрольованим, особливо у жінок з історією репродуктивних втрат. У випадку висококонормального рівня ТТГ у поєднанні з позитивними антитілами до тиреопероксидази [60] свідчить про зростання ризиків несприятливого прогнозу для вагітності та асоціюється з синергетичним зростанням частоти невиношування [192].

В європейських клінічних настановах щодо ЗНВ [102; 198] та Рекомендаціях Американської ендокринологічної асоціації щодо виявлення дисфункції щитовидної залози під час вагітності або в період її планування містяться наступні рекомендації [64; 132] «Маніфестний гіпо або гіпертеріоз ЩЗ слід завжди діагностувати та лікувати, особливо в контексті планованої вагітності. Латентну дисфункцію ЩЗ також слід досліджувати,

щоб запобігти будь-якому можливному погіршенню стану на ранніх термінах вагітності» [198]. Слід також відзначити, що в гайдлайнах та більшості публікацій міститься вказівка на необхідність утримувати рівень ТТГ в межах ≤ 2.5 мМо/мл в період планування вагітності особливо у жінок з історією повторюваних репродуктивних втрат [102; 64; 84]. Показники рівня ТТГ у жінок-учасниць дослідження порівнювалися з рекомендованими Американською асоціацією ендокринологів референтними значеннями: 0,1-2,5 мМо/мл в першому триместрі; 0,2-3,0 мМо/мл в другому триместрі; 0,3-3,5 мМо/мл в третьому триместрі [64]. Відповідні референтні значення Т4 вільного: 0,65-1,05 нг/дл в першому триместрі; 0,55-0,96 нг/дл в другому триместрі; 0,52-0,93 нг/дл в третьому триместрі.

На початку включення жінок в групи дослідження особливу увагу привернуло достовірне підвищення рівня ТТГ у окремих жінок підгрупи ІА $3,147 \pm 1,1$ мМо/мл та групи Порівняння ІІ $2,544 \pm 1,9$ мМо/мл. В інших групах цей показник був нижчим і становив: у підгрупі ІБ – $2,02 \pm 0,6$ мМо/мл, у контрольній групі ІІІ відповідно – $1,18 \pm 0,9$ мМо/мл. В усіх групах було зафіксовано захворювання ЩЗ. Так, в групі Порівняння ІІ було діагностовано субклінічний гіпотиреоз 8 жінок 26,66%, в підгрупі ІА – аутоімунний тиреоїдит (АІТ) у 7 пацієток 11,66%, в підгрупі ІБ – АІТ 4 пацієтки 10,0%, в Контрольній групі ІІІ – АІТ 1 пацієтка 5,0%. У 7-ми жінок з підвищеним рівнем ТТГ підгрупи ІА зафіксовані показники від 7,45 до 9,763 мМо/мл; показники антитіл до тиреопероксидази (АТПО) варіювали у цих пацієток від 146 до 384 МО/мл (за референтних значень $\leq 34,0$ МО/мл). Рівень ТТГ у 4-х пацієток підгрупи ІБ було зафіксовано від 5,29 до 6,81 мМо/мл; показники АТПО варіювали у цих пацієток від 186 до 584 МО/мл, а показник 1-ї пацієтки з Контрольної групи був 274 МО/мл. У пацієток групи Порівняння ІІ показники АТПО не перевищували референтні значення ($< 34,0$ мМо/мл).

Відповідно до оновлених рекомендацій Королівського коледжу акушерства та гінекології «ключовою стратегією скринінгу стану ЩЗ має бути відмова від універсальності на користь персоналізованого підходу» [84]. Оскільки на початку дослідження у 20 пацієток з різних груп дослідження було виявлено дисфункції ЩЗ, то, відповідно до оновленого керівництва, рівень ТТГ у означених пацієток додатково визначали на 4-му, 10-му, 16-му, 23-му, 30-му та 36-му тижні вагітності. Показники рівня ТТГ були внесені в Таблицю 3.7.

Таблиця 3.7.

Динамічні зміни показників ТТГ в групах дослідження					
Строк гестації	Групи дослідження				
	Основна група		група Порівняння II n = 22	Контрольна група III n = 19	Пацієнтки з дисфункціями ЩЗ n = 20
	підгрупа IA n = 53	підгрупа IB n = 36			
Рівень ТТГ мМо/мл					
Початок дослідження	3,147 ± 1,1 ¹	2,02 ± 0,6 ⁴	2,544 ± 1,9 ⁶	1,18 ± 0,9 ⁸	6,50 ± 1,57
4 тижні	2,18 ± 0,39 ²	2,28 ± 0,60 ⁴	2,17 ± 0,56 ⁶	1,90 ± 0,42 ⁸	3,14 ± 0,65 ¹⁰
10 тижнів	–	–	–	–	3,26 ± 0,62 ¹¹
16 тижнів	2,49 ± 0,33 ³	2,12 ± 0,29 ⁵	2,30 ± 0,33 ⁷	2,44 ± 0,22 ⁹	2,73 ± 0,16 ¹²
23 тижні	–	–	–	–	2,85 ± 0,10 ¹²
30 тижнів	–	–	–	–	3,08 ± 0,09 ¹²
36 тижнів	2,87 ± 0,36 ³	2,85 ± 0,25 ⁵	2,95 ± 0,35 ⁷	2,94 ± 0,22 ⁹	3,24 ± 0,10 ¹²

Примітки до Таблиці 3.7. Примітка ¹ – показник обраховано для 60 пацієток на початку дослідження. Примітка ² – показник обраховано для 52 пацієток, за виключенням 8, у яких вагітність не настала. Примітка ³ – показник обраховано для 39 пацієток, за виключенням 8, у яких вагітність не настала та ще 13, у яких вагітність перервалася в першому триместрі. Примітка ⁴ – показник обраховано для 40 пацієток. Примітка ⁵ – показник обраховано для 25 пацієток, за виключенням 15, у яких вагітність перервалася в першому триместрі. Примітка ⁶ – показник обраховано для 30 пацієток. Примітка ⁷ – показник обраховано для 21 пацієтки, за виключенням 9, у яких вагітність перервалася в першому триместрі. Примітка ⁸ – показник обраховано для 20 пацієток. Примітка ⁹ – показник обраховано для 14 пацієток, за виключенням 6, у яких вагітність перервалася в першому триместрі. Примітка ¹⁰ – показник обраховано для 16 пацієток, за виключенням 4, у яких вагітність не настала. Примітка ¹¹ – показник обраховано для 14 пацієток, за виключенням 4, у яких вагітність не настала та 2 пацієток, вагітність яких перервалася до 10 тижня. Примітка ¹² – показник обраховано для 4 пацієток, яким вдалося зберегти вагітність.

Таке ретельне спостереження було зумовлено тим, що «мінімальний гіпотиреоз може підвищувати частоту викиднів і внутрішньоутробної загибелі плода, а також мати несприятливий вплив на подальший когнітивний розвиток нащадків» [120].

Слід відзначити, що з 20 пацієток з дисфункціями ЩЗ лише 4 пацієтки, у яких було діагностовано субклінічний гіпотиреоз, з групи Порівняння II змогли завагітніти та виносити вагітність. Було з'ясовано, що у них, попри перевищення рівня ТТГ на початку дослідження (показник складав 5,01-5,48 мМо/мл; антитіла до тиреопероксидази склали $25,5 \pm 2,79$ мМо/мл), а рівень Т4 вільного знаходився в межах референтних значень (0,9-1,6 нг/дл), завдяки чіткому дотриманню клінічного маршруту із залученням ендокринолога та психолога, вдалося в межах планування вагітності, досягти рекомендованих значень ТТГ для жінок з повторюваними репродуктивними втратами в анамнезі (1,95-2,41 мМо/мл).

Варто підкреслити, що виявлення АТПО понад референтні значення зазвичай вказує на підвищені ризики щодо невиношування вагітності [43;102], може спричиняти розвиток субклінічного гіпотиреозу навіть за нормальних значень ТТГ. Так «Зв'язок між наявністю АТПО та ЗНВ був виявлений у метааналізі 13 досліджень. Було підтверджено ймовірність викидня у жінок із ЗНВ та виявленими АТПО (ВШ 4,22; 95%, ДІ 0,97-18,44). Крім того, було виявлено більшу ймовірність викидня у жінок з наявністю АТПО, але з нормальною функцією ЩЗ (ВШ 1,86; 95% ДІ 1,18-2,94; 10 досліджень; $n = 2753$)» [102].

Ще 8 пацієток з групи Порівняння II змогли завагітніти але зберегти вагітність їм не вдалося. Пацієткам не вдалося знизити рівень ТТГ до рекомендованого рівня і на 4-му тижні гестації їхні показники ТТГ були 3-3,9 мМо/мл. І продовжили зростання. Вагітність у цих пацієток перервалася в 1-му триместрі.

Решта пацієнок з дисфункціями ЩЗ з різних груп мали позитивні антитіла до тиреопероксидази і їм було діагностовано аутоімунний тиреоїдит (АІТ): у 4 пацієнок з підгрупи ІА вагітність не настала протягом участі в дослідженні, ще 3 пацієнтки з цієї підгрупи та 1 пацієнтка з Контрольної групи ІІІ втратили вагітність в 1-му триместрі.

У решти пацієнок показник АТПО вимірювався на початку включення в дослідження (відповідно до рекомендацій [84]), а показник ТТГ відповідно, на початку дослідження, та (у випадку настання вагітності) на 4-му тижні, на 16-му тижні та на 36-му тижні вагітності.

Було проаналізовано зв'язок між підвищеним рівнем тиреотропного гормону та рівнем ранніх репродуктивних втрат. Отримані результати підтвердили, що тиреоїдна дисфункція у пацієнок досліджуваної когорти належить до одного з провідних патогенетичних факторів розвитку ЗНВ. Між частотою ранніх репродуктивних втрат та підвищеним рівнем тиреотропного гормону було встановлено статистично значущий зв'язок. Отриманий статистично значущий коефіцієнт кореляції $R = 0,58$ ($p = 0,03$) підтверджує роль порушень тиреоїдного гомеостазу у формуванні несприятливих умов для імплантації та ранньої плацентації й подальшого успішного розвитку вагітності.

Розрахунок показника відношення шансів продемонстрував, що підвищення рівня ТТГ до настання вагітності в комбінації з наявністю антитіл до тиреопероксидази асоціюється з подвоєнням ризику втрати вагітності ($OR = 2,0$; $95\% CI 1,1-3,8$). Аутоімунний характер порушень підтверджено за наявності антитіл до тиреопероксидази, що асоціюється з розвитком імунопатологічних реакцій у матково-плацентарному комплексі. Отже, тиреоїдну дисфункцію окремо та у поєднанні з імунологічними зрушеннями слід розглядати як важливий клінічний предиктор ризику розвитку звичного невиношування вагітності у жінок з посттравматичним стресовим розладом, що слід враховувати при вдосконаленні схеми

діагностики, терапії та (особливо) прегравідарної підготовки [15]. Оптимізація тиреоїдного статусу у жінок з дисфункціями ЩЗ в межах прегравідарної підготовки (за рахунок своєчасної діагностики та лікування) забезпечує нормалізацію ендокринного гомеостазу та підвищує ймовірність успішної вагітності.

3.5. Особливості імунологічного профілю жінок досліджуваних груп.

Порушення, отримані внаслідок травмуючого досвіду або хронічного стресу призводять до системних змін в процесах регуляції в організмі жінки. Turton та Hughes з колегами підкреслили, що наступні вагітності можуть бути реактивуючим стресом для жінок, що раніше мали досвід репродуктивних втрат. Автори зазначили, що приблизно у 21% жінок з попередньою втратою вагітності можуть спостерігатися симптоми ПТСР при наступній вагітності [200].

В останніх публікаціях знайдено підтвердження тези про ключову роль ПТСР у патогенезі виникнення аутоімунних порушень як причини ЗНВ [134; 200; 164; 61-62; 204]. На рисунку 3.4. зображено активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі внаслідок дії стресу з подальшим вивільненням глюкокортикоїдів, які, разом з кортикотропін-рилізинг-гормоном (КРГ), прямо пригнічують вивільнення кіспептину та у гіпофізі пригнічують вивільнення гонадотропінів; та опосередковано через дугасте ядро пригнічують нейрони гонадотропін-рилізинг-гормону [164].

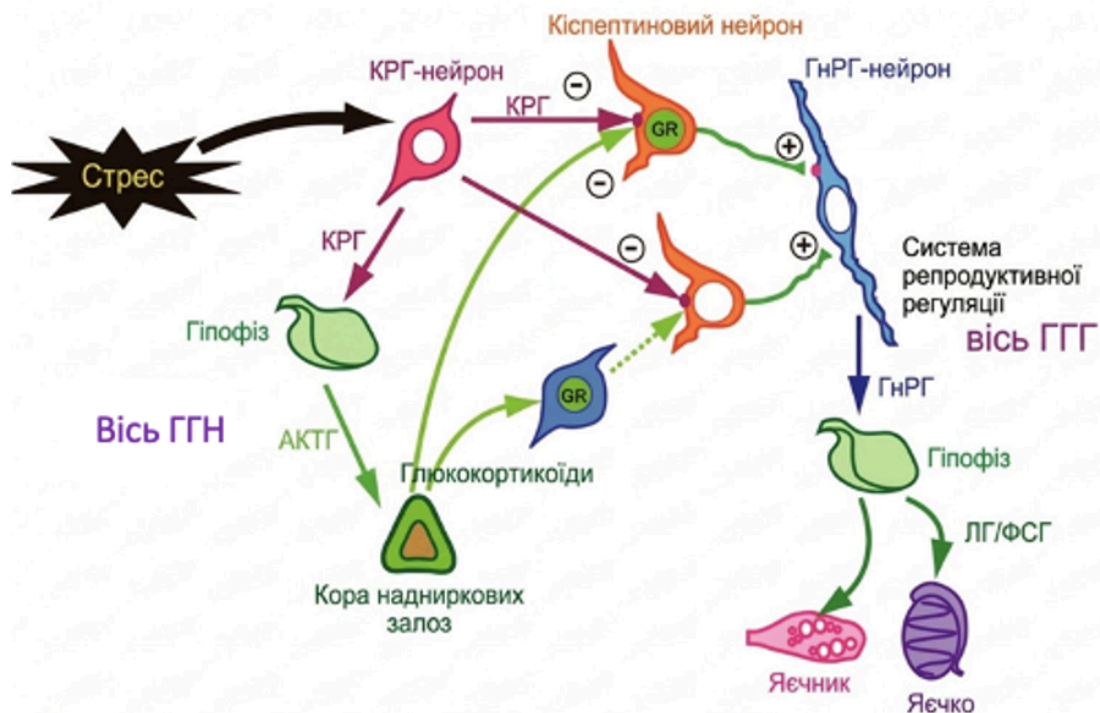


Рис. 3.4. Взаємодія між гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою (ГГН) та гіпоталамо-гіпофізарно-гонадною (ГГГ) осями в умовах стресу [164].

Відповідно до нашої дослідницької гіпотези існує взаємно обернений зв'язок між повторюваними репродуктивними втратами (що здатні провокувати виникнення психічних порушень) та ПТСР й хронічним стресом (які можуть негативно вплинути на імунну систему) викликаючи появу «ефекту замкненого циклу» [19] та взаємно підсилюючи вплив одне одного.

За даними досліджень, у жінок із ЗНВ, за даними імунологічного скринінгу, наявні комбіновані порушення імунітету у вигляді підвищення активності хелперної ланки, зниження супресорної активності та підвищення вмісту активованих НК-клітин і концентрації ФНП-α. Поряд з пригніченням Т-системи імунітету спостерігається порушення взаємовідносин між різними субпопуляціями імунокомпетентних клітин, про що свідчить певне розгальмування В-клітинного ланцюга імунітету. За цим виникає Th-1 тип імунної відповіді вже на етапі імплантації зі

зміщенням балансу сироваткових факторів у бік цитокінів [63] з прозапальною активністю [152].

Було проведено комплексне імунологічне дослідження, що включало визначення наступних показників: (Т-лімфоцити(CD3+), Т-хелпери(CD3+CD4+), Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), В-лімфоцити (CD19+5+), НК-клітини (CD3-CD16/CD56+)), визначення маркерів для діагностики антифосфоліпідного синдрому (антитіла до В2-глікопротеїну IgG, антитіла до кардіоліпіну (АКА IgG і IgM), вовчаковий антикоагулянт у сироватці периферичної крові.

Отримані дані засвідчили, що у пацієток підгрупи ІА з ЗНВ в анамнезі та ПТСП, що планували вагітність при комплексному імунологічному дослідженні було зафіксовано збільшення кількості НК-клітин (CD3-CD16/56+) в периферичній крові було зафіксовано середній показник на рівні 24,43%. При цьому, в іншій групі Порівняння ІІ – у пацієток з ЗНВ без ПТСП теж було зафіксовано збільшення кількості НК-клітин (CD3-CD16/56+) в периферичній крові, але при цьому середній показник становив 22,46%. Показники наявності НК-клітин визначалися і у пацієток підгрупи ІБ з ЗНВ в анамнезі та ПТСП, які вже були вагітні кількість НК-клітин (CD3-CD16/56+) у крові пацієток цієї групи почала стрімко зростати, оскільки в нормі їх кількість більша ніж у невагітних жінок, середній показник склав 26,65%. За результатами скринінгу виявлено, що у 35 пацієток Основної групи підгрупи ІА та підгрупи ІБ було підтверджено наявність неспецифічних антитіл до аніонних фосфоліпідів (кардіоліпіну та β2-глікопротеїну), також відомих як антифосфоліпідні антитіла (аФЛ) середній показник склав 11,03 од/мл. Антифосфоліпідний синдром (АФС) було підтверджено у 9 пацієток (22,5%) цієї групи. Для збереження вагітності означених пацієток було поінформовано про симптоми та ознаки тромбозу та тромбоемболії, їм було запропоновано спостереження в динаміці показників крові та відповідний

медикаментозний супровід [9]. Це узгоджується з наступною думкою: «У вагітних жінок з АФС антитромботичну терапію слід інтегрувати з ретельною оцінкою додаткових протромботичних факторів ризику, включаючи вік матері, куріння, ожиріння, гіпертонію, діабет тощо. Комплексна оцінка ризику є важливою для розробки індивідуалізованих профілактичних стратегій, зменшення тромботичних ускладнень та оптимізації результатів для матері та плода» [155].

Продовження спостереження у пацієнок з наявними антифосфоліпідними антитілами виявило зростання кількості НК-клітин (CD3-CD16/56+) у 14 пацієнок підгрупи ІБ середній показник склав 26,65%, збільшуючи вірогідність переривання вагітності, що вже настала. Також спостерігалось збільшення НК-клітин (CD3-CD16/56+) крові у пацієнок зі ЗНВ в порівнянні із Контрольною групою ІІІ пацієнок з ПТСП, що планували вагітність. У цих жінок НК-клітини (CD3-CD16/56+) виявлено у незначній кількості, середній показник, обрахований нами, склав 14,88%.

Отримані внаслідок попарного порівняння результати засвідчили існування взаємозв'язку між психоемоційним статусом та імунною системою та появу «ефекту замкненого циклу» між ПТСП та ЗНВ. В таблиці 3.8 відображено кількість НК-клітин (CD3-CD16/56+) відповідно до показників, отриманих в усіх групах.

Таблиця 3.8.

Показники кількості НК-клітин в групах дослідження

НК-клітини (CD3-CD16/56+)	
Група	Показник
Підгрупа ІА	24,43±0,17
Підгрупа ІБ	26,65 ±0,16

Продовження таблиці 3.8.

Група Порівняння II	22,46±0,09
Контрольна група III	14,88±1,43
P IA VS IB	0,001
P IA VS II	0,001
P IA VS III	0,001

Наведені кількісні параметри демонструють виражені та статистично значущі зміни у системі клітинного імунітету між різними клінічними групами. Так, порівняння підгрупи IA та підгрупи IB, засвідчило, що настання вагітності асоціюється з достовірним підвищенням рівня НК-клітин у пацієток з ЗНВ та ПТСП, які слід тлумачити як імунологічний прогностичний маркер ризику переривання вагітності. Зіставлення даних підгрупи IA та групи Порівняння II продемонструвало статистично значущі відмінності у рівнях НК-клітин, що демонструє самостійну роль ПТСП у формуванні імунної НК-активації незалежно від факту настання вагітності. При зіставленні даних підгрупи IA та Контрольної групи III у пацієток з ПТСП та ЗНВ виявлено достовірно вищий рівень НК-клітин, ніж у пацієток, які не мали в анамнезі повторних репродуктивних втрат.

Отже, у жінок із ЗНВ імунна система може призводити до втрати плоду через активацію НК-клітин і макрофагів. НК-клітини беруть безпосередню участь в лізисі трофобласта. Активація макрофагів сприяє посиленню продукції і секреції цитокінів. Цитокіновий каскад може бути запущений хронічним стресом, травмуючою подією, що призводить до нейроендокринно-імунологічних порушень [47]. Під впливом підвищення рівня цитокінів, а також росту простагландинів відбувається активація скоротливої активності й тонусу матки, що веде до розвитку самовільного викидня. У жінок із ЗНВ та ПТСП збільшення кількості НК-клітин (CD3-CD16/56+) в периферичній крові може вказувати на збільшену вірогідність

виникнення ускладнень в наступній вагітності. У жінок з ЗНВ антигени трофобласта активізують макрофаги і лімфоцити, що призводить до індукції клітинної імунної відповіді регульованого цитокинами Th1(Т-хелпери 1-го типу) клітин – TNF, IL-1 α і IL- β що призводить до припинення розвитку ембріона та переривання вагітності. У більшості жінок з фізіологічним перебігом вагітності виявляється Th2 (Т-хелпери 2 типу) тип імунної відповіді на антигени трофобласта, у відмінності від жінок із ЗНВ, у яких спостерігається Th1(Т-хелпери 1-го типу) тип. При активації клітин Th2 посилюється вироблення протизапальних цитокинів (IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 і IL-13), які стимулюють гуморальну імунну відповідь [137; 138]. При цьому клітинно-опосередковані процеси перебігають слабо, що сприяє нормальному розвитку вагітності.

Слід зазначити, що впродовж вагітності спостерігаються зміни у вмісті Т-клітин і їх субпопуляцій, вже починаючи з I триместру. Численні дослідження клітинної ланки імунітету показали, що при вагітності, перш за все, відбувається зміна в співвідношенні регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів у бік супресії: спостерігається збільшення відсотка Т-лімфоцитів з фенотипом супресорів (CD8+) і зменшення кількості Т-лімфоцитів з фенотипом хелперів (CD4+). Значне зменшення кількості Т-лімфоцитів у відносному вмісті спостерігається у I триместрі вагітності, що свідчить про істотну імуносупресію матері в ранній період вагітності [152]. При цьому імуnoreгуляторний індекс CD4+/CD8+ має тенденцію до зниження у жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

У 40 пацієток підгрупи ІБ на 6-7 тижні вагітності виявлено наступні показники: інтерлейкін-10 середнє значення (IL-10 7,53 \pm 0,46 пг/мл); γ -інтерферон середнє значення (γ -IFN 11,99 \pm 0,62 пг/мл); та імуnoreгуляторний індекс CD4+/CD8+ (1,69 \pm 0,22%). Означені показники мали можливість порівнювати лише з показниками співвідношення кількості Т-хелперів (CD4+) та Т-супресорів (CD8+) з даними здорових

вагітних жінок у яких цей показник зазвичай складає $(1,15 \pm 0,11\%)$. Зростання імунорегуляторного індексу у пацієток підгрупи ІБ у яких вже настала вагітність розцінювали як свідчення загрози переривання поточної вагітності та необхідність лікарського втручання для можливості її збереження.

Означені результати демонструють існування тісного взаємозв'язку між імунною системою жінок з попередніми репродуктивними втратами та їх психоемоційним станом, що асоціюється з підвищенням активності НК-клітин та зсувом цитокінового балансу: формування Th1-відповіді та розвиток аутоімунної патології. Зафіксовані зміни доводять обґрунтованість положення про існування «замкненого циклу» між ПТСР імунною активацією та ЗНВ, що дає нам привід розглядати імунологічні показники, наприклад рівень НК-клітин та показник CD4+/CD8+ як прогностичні маркери репродуктивних втрат.

Висновки до Розділу 3.

Результати, відображені в цьому розділі розкривають сутність звичного невиношування вагітності – складного, багаторівневого патологічного процесу, на формування якого значною мірою здійснює вплив психоемоційний стан жінки загалом і посттравматичний стресовий розлад зокрема, підсилюючи дію інших раніше відомих факторів ризику.

Викладені в розділі результати порівняння даних жінок із ЗНВ демонструють, що досліджувані групи зіставні за основними соціально-економічними показниками та за віком, що дає змогу обмежити вплив окреслених чинників на достовірність інтерпретації отриманих даних. Разом з тим, у жінок-учасниць дослідження виявлено відхилення у відповідних системах організму (соматичній, репродуктивній, ендокринній

та імунній), що є свідченням мультифакторного характеру повторюваних репродуктивних втрат.

Оцінюючи репродуктивну систему учасниць зафіксували відсутність суттєвих розбіжностей в ключових показниках статевих гормонів – лютеїнізуючого, фолікулостимулюючого, естрадіолу та прогестерону (їхні рівні варіювали в межах референтних значень), що дозволило виключити дефіцит статевих гормонів як самостійну причину рецидивуючих втрат вагітності в групах дослідження. Разом з тим, вищу прогностичну цінність мали інтервал між вагітностями та стан мікробіому піхви у порівнянні з іншими показниками репродуктивної системи. Відмічено, що у 83% жінок підгрупи ІА з ЗНВ та ПТСР, що планували наступну вагітність, був незначний інтервал між попередніми репродуктивними втратами, який не перевищував 6 місяців, що статистично значуще відрізнялося від показників підгрупи ІБ (0%; $p < 0,001$) та групи порівняння ІІ (17%; $p < 0,001$) ($\chi^2 = 47,3$; $p < 0,001$). Такі особливості репродуктивної поведінки були розцінені як компенсаторна реакція на пережитий травматичний досвід, прямо пов'язаний з наявністю ПТСР. Скорочений інтервал між вагітностями визначили як модифікований чинник ризику ЗНВ, що ймовірно корелював з неповним відновленням функціонального стану ендометрію.

Важливим додатковим фактором ризику невиношування є ожиріння та надмірна маса тіла виявлена у жінок-учасниць дослідження. В групі Порівняння ІІ надмірна маса тіла відмічена у 53,3% жінок, що достовірно більше, ніж в інших групах дослідження ($p = 0,014$), що перегукується з провідними сучасними настановами щодо ролі метаболічних порушень у настанні й пролонгуванні вагітності.

В межах отриманих в дослідженні даних встановлено, що ключову роль у патогенезі ЗНВ мали порушення у функціонуванні ендокринної та імунної системи. Найбільшу асоціацію з несприятливим перебігом вагітності мав підвищений рівень ТТГ – встановлено статистично значущий

коефіцієнт кореляції $R = 0,58$ ($p = 0,03$); поєднання наявності антитіл до тиреопероксидази з підвищеним рівнем ТТГ до настання вагітності асоціювалося з подвоєнням ризику втрати вагітності ($OR = 2,0$; 95% CI 1,1-3,8). Відмічено, що кращі репродуктивні результати корелювали з нормалізацією тиреоїдного статусу на прегравідарному етапі. У 11,66% жінок підгрупи ІА та у 10,0% жінок підгрупи ІБ було діагностовано АІТ, а у 26,66% жінок групи Порівняння ІІ – субклінічний гіпотиреоз. Встановлено, що аутоімунні тиреоїдні порушення асоціюються з виникненням імунопатологічних реакцій в матково-плацентарному комплексі. Відтак, тиреоїдну дисфункцію слід розглядати як один з предикторів ризику розвитку ЗНВ у жінок з ПТСР

Інформативним для обґрунтування ролі ПТСР у розвитку ЗНВ стали зміни в імунній системі: зростання рівня НК-клітин й імунорегуляторного індексу $CD4+/CD8+$ та формування Th1 відповіді. Підвищення імунорегуляторного індекса інтерпретували як прогностично несприятливий показник, який вказував на загрозу переривання поточної вагітності та вказував на необхідність лікарського втручання.

Отримані результати аргументують необхідність створення та впровадження комплексного міждисциплінарного підходу до ведення пацієток із ЗНВ, що буде враховувати не тільки акушерсько-гінекологічний анамнез, але й стан усіх систем організму, аналіз психоемоційного стану та фактори ризику, пов'язані з поведінковими реакціями на попередній травматичний досвід.

Основні положення даного розділу висвітлено в наступних наукових публікаціях:

1. Kharun, I., & Kaminskiy, A. (2023). Endocrine causes of recurrent pregnancy loss in patients with post-traumatic stress disorder: Literature

- review. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (70), 16–22. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.70.16-22>
2. Камінський, А. В., & Харун, І. Л. (2023). Обґрунтування взаємозв'язку та «ефекту замкненого циклу» між посттравматичним стресовим розладом та звичним невиношуванням вагітності. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (3), 18-23. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283319>
 3. Kharun, I. L., & Kaminskiy, A. V. (2024). Особливості ведення пацієнтки зі звичним невиношуванням вагітності, посттравматичним стресовим розладом і дисфункцією щитоподібної залози: клінічний випадок. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, (2 (98)), 128-133. <https://doi.org/10.15574/PP.2024.98.128>
 4. Kharun, I. (2024). Assessment of the risks of recurrent pregnancy loss in patients with post-traumatic stress disorder. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (74), 48–54. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74.48-54>
 5. Харун, І. Л. (2024). Дисфункції щитоподібної залози та ризики звичного невиношування вагітності у пацієнток з посттравматичним стресовим розладом. У *Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією*, 192-194. ДУ ШЕП. https://iper.com.ua/data/admin/ckeditor/kcfinder/upload/files/2024/Conference/21-22_11_2024/materialy%20conferencii.pdf

РОЗДІЛ 4. ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ЖІНОК ЗІ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ.

4.1. Загальна характеристика психоемоційного стану жінок-учасниць дослідження.

В сучасних умовах, особливо в Україні, відмічають стійке зростання психоемоційного навантаження. У жінок із ЗНВ постійний стрес потенціюється психологічною травмою від втрати вагітності та може спричинити тяжкі наслідки у вигляді посттравматичного стресового розладу. В контексті гінекології та репродуктивної медицини ПТСР слід розглядати як системне порушення, що викликає нейроендокринну, імунну та метаболічну дисрегуляцію й може негативно впливати на перебіг вагітності, спричиняючи повторювані репродуктивні втрати.

Згідно з визначенням міжнародного діагностичного посібника DSM-IV, що був запропонований Американською Психіатричною Асоціацією [66] та Класифікатора [169] для ПТСР властиві стійкі симптоми, що пов'язані з повторним переживанням травмуючої події, які супроводжуються негативними змінами в когнітивно-емоційній сфері, уникненням, підвищеною реактивністю. Психоемоційний стан жінок після втрати описують наступним чином: «Після викидня жінку супроводжує відчуття шоку, оніміння або нереальності, що є нетривалими та зберігається протягом кількох днів та може знову виникати на ранніх термінах наступної вагітності й ближче до терміну, коли сталася попередня втрата. Подальші симптоми – депресія, соматичні прояви, безсоння та відчуття дезорганізації – зазвичай домінують. Поширеними є почуття провини, гніву та когнітивні труднощі у вигляді зниження концентрації уваги» [79]. Існує слушна думка про необхідність коректної та підтримуючої комунікації між лікарем та пацієнткою, що втратила вагітність. Наголошується, що почуття провини має значний деструктивний потенціал. Через дезадаптивні стратегії

подолання травми та психоемоційного напруження у жінок з ЗНВ та ПТСР може сформуватися ризикова поведінка (наприклад, куріння, вживання алкоголю, порушення нормального режиму харчування та сну). Така ризикова поведінка може негативно впливати не тільки на розвиток ПТСР, а й може підвищувати ризики невиношування наступних вагітностей.

Оскільки в сучасній літературі наголошується на існуванні взаємозв'язку між ПТСР та аутоімунними процесами (про взаємодію між гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою та гіпоталамо-гіпофізарно-гонадною осями в умовах стресу ми вже писали раніше), ми також схиляємося до думки про індукцію аутоімунних процесів, включно з АІТ, через дисбаланс імунної відповіді та порушення толерантності до власних антигенів [192]. Погоджуючись з думкою Iris M Engelhard [100] щодо психологічних механізмів, які запускаються після репродуктивної втрати, ми підтвердили, що у жінок з груп дослідження з ПТСР спостерігалася тенденція до надмірного узагальнення загрози, що формувало стійке відчуття небезпеки.

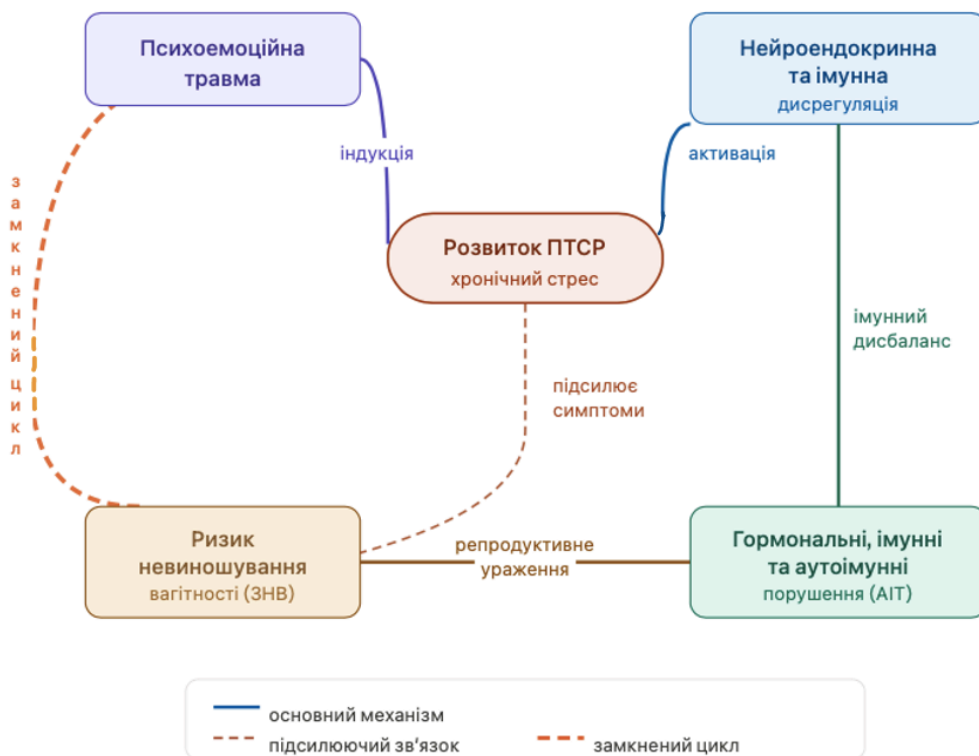


Рис. 4.1. Патогенетичний ланцюг ПТСР та ЗНВ * Схему за ключовими ідеями дослідниці згенеровано за допомогою Sonnet 4.6/Claud.ai

Такі переживання та негативні очікування щодо майбутньої вагітності у жінок підсилювали психоемоційний стрес, внаслідок цього пацієнтки уникали стимулів, що були пов'язані з травмуючою подією, таким чином симптоми ПТСР набували хронічного характеру. В такий спосіб утворюється патогенетичний ланцюг, зображений на рисунку 4.1.

В контексті профілактики та лікування ЗНВ важливо розуміти, що психоемоційний стан таких жінок впливає також на їхню поведінку та прихильність до лікування.

Попри існування значної кількості досліджень щодо впливу стресу на репродуктивну систему жінок із ЗНВ, все ще лишається недостатньо опрацьованою проблема всебічної оцінки психоемоційного стану жінок із звичним невиношуванням вагітності у поєднанні з ПТСР. Саме тому, мають бути уточнені особливості та вираженість психопатологічних проявів та їхній зв'язок з імунологічними, гормональними та іншими показниками, що можуть підвищувати ризики невиношувань у наступних вагітностях.

В цьому розділі наведено результати комплексної оцінки психоемоційного стану жінок з груп дослідження. Особливу увагу приділяли взаємозв'язку між психічним станом жінок, частотою супутньої патології та поведінковими факторами, що можуть опосередковано спричиняти повторювані репродуктивні втрати. Для об'єктивізації психоемоційного стану жінок з груп дослідження та кількісної характеристики посттравматичних, депресивних та поведінкових проявів використовували стандартизовані психодіагностичні методики. З метою відстеження динаміки в психоемоційному та соматичному стані пацієнток-учасниць анкетування проводилося динамічно в три етапи: на початку, через 6 та 12 місяців спостереження.

4.2. Оцінка посттравматичної симптоматики жінок-учасниць дослідження (за даними опитувальника PCL-C).

Вираженість посттравматичної симптоматики у жінок з груп дослідження визначали за допомогою опитувальника PCL-C (версія для цивільного населення) [2; 180; 18]. Цей опитувальник було застосовано для первинного визначення вираженості симптомів ПТСР у жінок, яких планували включити в дослідження. Використана версія призначена для цивільного населення та дозволяє кількісно оцінити ті симптоми і прояви, які пов'язані з перенесеним травматичним досвідом. Жінки давали відповіді на питання анкети, що відображали сукупність клінічних проявів ПТСР згідно критеріїв DSM-IV. Запитання опитувальника оцінювали в діапазоні від 1 до 5 балів (текстові варіанти: «не було зовсім», «інколи», «помірно», «часто», «дуже часто»). Таким чином могли бути отримані бали від 17 до 85.

Для первинного аналізу показників отриманих після анкетування використовували методи варіаційної статистики. Жінок було розподілено на групи в залежності від наявності ПТСР та їх репродуктивного статусу. Основну групу I склали 100 жінок із ЗНВ та ПТСР (підгрупи IA – 60 жінок, які планували вагітність та IB – 40 жінок, які вже були вагітні до 10 тижнів). В групі Порівняння II були 30 жінок без ПТСР, але з ЗНВ, в Контрольній групі III – 20 жінок з ПТСР і успішною вагітністю в анамнезі. Результати анкетування на початку дослідження в Основній групі підгрупі IA продемонстрували, що середнє значення показника посттравматичної симптоматики склало $78,23 \pm 3,69$ бали. Отримані результати дозволили констатувати клінічно значущу ступінь вираженості симптомів ПТСР. Невисоке значення знайденого стандартного відхилення демонструє однорідність групи за ступенем вираженості посттравматичної симптоматики. В Основній групі підгрупі IB було встановлено наступний середній показник посттравматичної симптоматики $78,60 \pm 2,83$ балів, який

демонструє більш однорідний рівень психоемоційного навантаження, що опосередковано свідчить про сталий характер посттравматичних реакцій на ранньому етапі вагітності. Між підгрупою ІА та підгрупою ІБ статистично значущих відмінностей не виявили ($p > 0,05$), означені групи були зіставні за рівнем вираженості проявів ПТСР. У жінок-учасниць з групи Порівняння ІІ було зафіксовано середній показник $40,50 \pm 4,58$ бали, який був достовірно нижчим ніж в інших групах ($p < 0,001$). Отримані показники не досягли порогових значень, які вказують на наявність клінічно значущого ПТСР. В цій групі визначено більш широку варіативність показників, що може бути пов'язано з індивідуальними особливостями реагування на повторювані репродуктивні втрати. В Контрольній групі ІІІ (учасниці-жінки з ПТСР, у яких була успішна вагітність в анамнезі, на етапі планування наступної) середній показник симптоматики ПТСР склав $74,15 \pm 5,71$ бали. Отриманий в цій групі показник також, як і в основній групі (підгрупах ІА та ІБ) засвідчив клінічно значущу вираженість симптомів ПТСР. В групі ІІІ було відмічене підвищену варіативність показників, отриманих під час анкетування. Розподіл показників рівня ПТСР в групах за анкетами PCL-C на початку дослідження представлена на рис. 4.2.

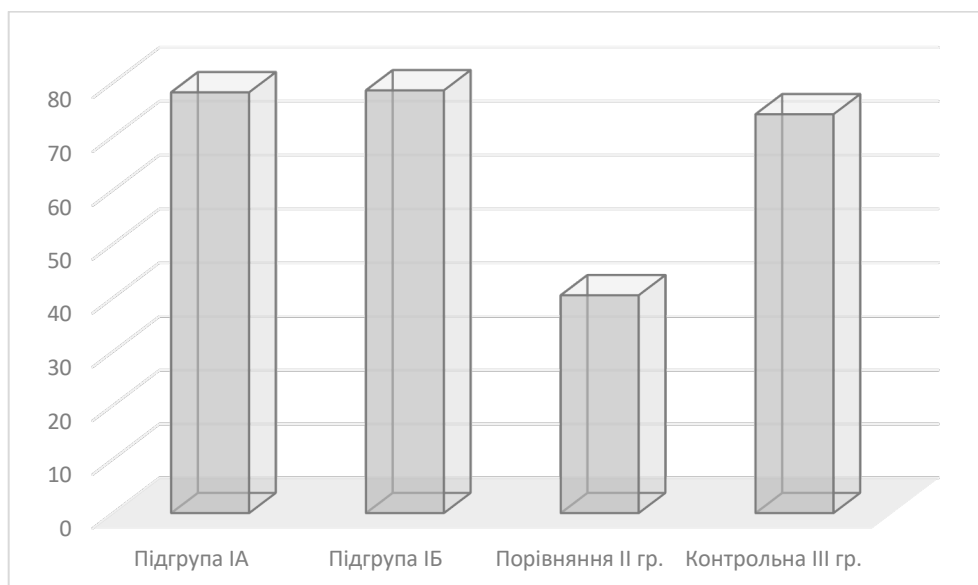


Рис. 4.2. Діаграма показників рівня ПТСР в групах (анкетування PCL-C) на початку дослідження

Отримані дані свідчать, що навіть за наявності успішної репродуктивної історії посттравматичний стресовий розлад може чинити несприятливий вплив на шанси настання та виношування наступної вагітності. Подальший аналіз посттравматичної симптоматики проводили в динаміці: опитування проводили через 6 та 12 місяців, результати також співвідносили з результатами адаптованої анкети-опитувальника Моріскі MAQ/MMAS-4, яку застосовували для визначення прихильності пацієнок-учасниць у дотриманні клінічного маршруту з елементами психологічного супроводу та міждисциплінарного підходу.

В підгрупі IA зафіксували поступове зниження показників симптоматики ПТСР впродовж дослідження, це було досягнуто завдяки дотриманню жінками-учасницями запропонованого клінічного маршруту. Динаміку показників симптоматики ПТСР подано в Таблиці.

Таблиця 4.1.

Показники симптоматики ПТСР (за PCL-C)

Групи дослідження		PCL початок	PCL 6 міс.	PCL 12 міс.	P
Основна група	IA	78,23 ± 0,95	53,95 ± 3,27	50,11 ± 3,22	<0,001
	IB	78,6 ± 0,9	54,98 ± 4,32	49,75 ± 4,72	<0,001
група Порівняння II		40,50 ± 1,71	34,43 ± 2,07	31,70 ± 2,26	<0,001
Контрольна група III		74,15 ± 2,67	53,05 ± 4,06	34,15 ± 7,11	<0,001

Так, впродовж перших 6-ти місяців в групі відмітили зниження симптоматики ПТСР з $78,23 \pm 0,95$ до $53,95 \pm 3,2$ бали, тобто в 1,5 рази відносно початкового рівня. Вираженої позитивної динаміки було досягнуто за рахунок того, що в означеній групі більшість жінок – 47 (78,33%) дотримувалися рекомендацій дослідження. Через 12 місяців від

початку спостереження показники знизилися ще нижче до $50,11 \pm 3,22$, у 1,57 разів відносно початкового рівня.

Подібні тенденції зафіксували у підгрупі ІБ, хоча в цій групі частка жінок, що дотримувалися маршруту була нижчою і склала 60,0% (24 пацієнтки). При цьому зниження симптоматики ПТСР через 6 місяців складало в 1,43 рази а через 12 місяців досягло в 1,58 рази відносно початкового рівня. Найбільш вираженого зниження симптоматики ПТСР вдалося досягти в Контрольній ІІІ групі (у жінок без ЗНВ). Показники в цій групі через 6 місяців знизилися лише у 1,4 рази, однак через 12 місяців досягли зниження у 2,17 рази. В цій групі 80,0% (16 жінок) дотримувалися запропонованого клінічного маршруту.

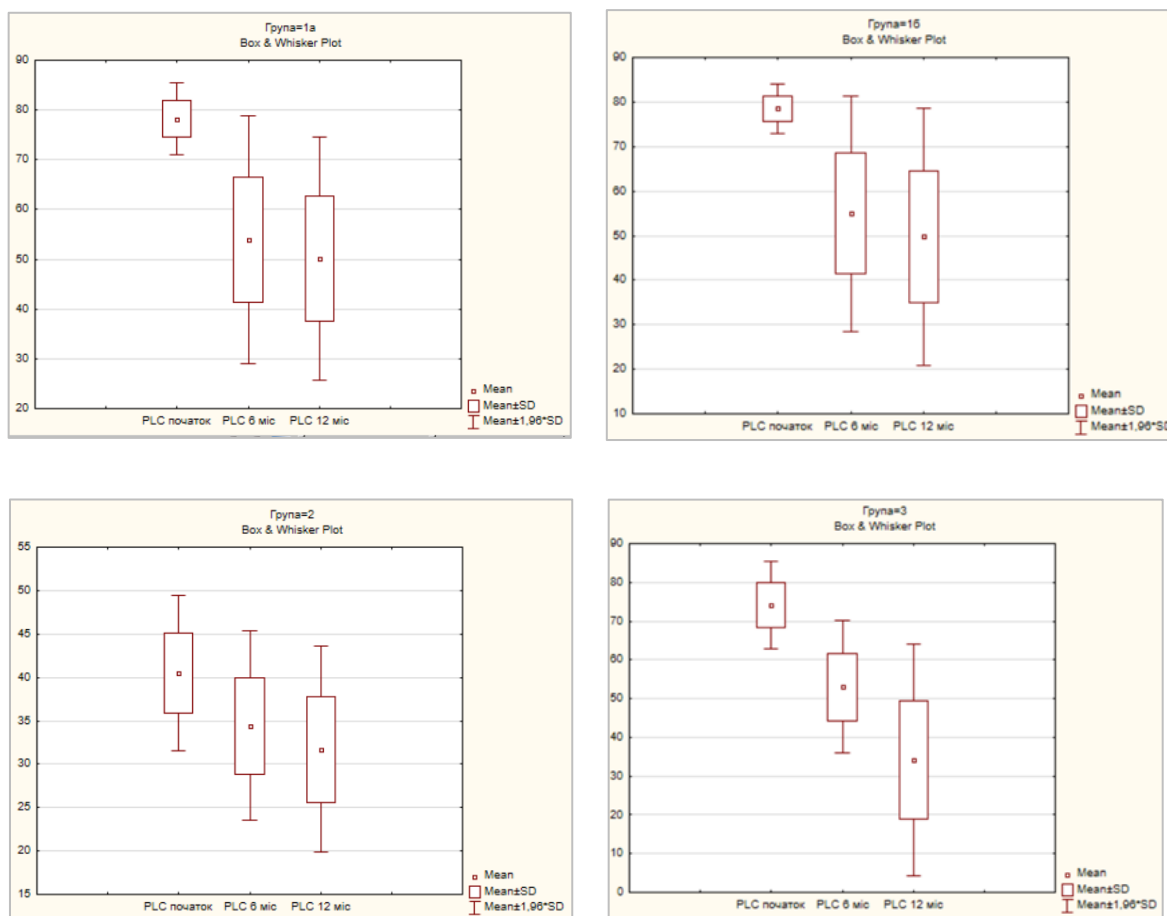


Рис. 4.3. Динаміка показників ПТСР в групах дослідження.

В групі Порівняння II не було зафіксовано наявність клінічно значущого ПТСР на початку дослідження, але пацієнткам цієї групи також було запропоновано супровід психолога. В цій групі 83,33% (25 жінок) дотримувалися рекомендацій дослідниці. В цій групі показники зниження симптоматики пов'язаної зі стресом і травматизацією склали відповідно у 1,2 рази через 6 місяців та 1,3 рази через 12 місяців. Динаміку показників симптоматики ПТСР представлено на рис. 4.3.

Аналіз отриманих даних підтвердив наявність стійкої позитивної динаміки у зниженні посттравматичної симптоматики в усіх групах дослідження. Означена позитивна динаміка корелювала з дотриманням запропонованого клінічного маршруту. Встановлені зміни підтверджують доцільність та ефективність застосування опитувальника PCL-C як інструменту моніторингу психоемоційного стану пацієнток в динаміці.

4.3. Оцінка депресивної симптоматики жінок-учасниць дослідження (за даними опитувальника депресії Бека).

Показники депресивної симптоматики оцінювали за допомогою опитувальника депресії Бека на початку дослідження, через 6 та 12 місяців. Аналіз показників в динаміці дозволив не тільки встановити початкові відмінності між групами дослідження, але й сприяв виявленню змін у психоемоційному стані жінок-учасниць дослідження в процесі спостереження. Нами вже підкреслювалася роль активації ГГН осі внаслідок дії стресу з подальшим впливом на репродуктивну систему через вісь ГГГ. В дослідженнях було встановлено, що хронічна активація осі ГГН пов'язана з запальними механізмами, може призвести до структурно-функціональних змін у мозку та спричиняти нейрозапалення, що поглиблює депресивну симптоматику [136; 44]. В цьому відношенні варто погодитися з думкою Setiawan E про те, що: «в контексті ПТСР процеси запалення набувають системного характеру, поєднують стійку гіперактивацію

стресової відповіді з нейроімунною дисрегуляцією. Підвищення щільності білка-транслокатора (TSPO) відображає наявність нейрозапалення та підтверджує залучення імунних механізмів в патогенез депресії» [181]. Слід відзначити, що подібна багаторівнева взаємодія нейроендокринних та імунних факторів й створює біологічне підґрунтя для розвитку ЗНВ у пацієнток з депресивною симптоматикою та ПТСР.

На особливості функціонування судин плаценти вказує Баранова В., зазначаючи, що: «Жінки, що втратили дитину на різних етапах гестації, перебувають у стані постійного стресу та переживання, що приводить до постійного викиду адреналіну, а це, своєю чергою, впливає на судини плаценти та матки як м'язового органу. Усе це спричиняє загрозу втрати вагітності та розвитку дистресу плода. Жінка перебуває в «замкненому колі»: тривога спазм загроза тривога.» [1]

На початку дослідження було зафіксовано суттєві розбіжності у рівні депресивної симптоматики між групами. Вираженість депресії в групах дослідження відображено на рисунку 4.4.

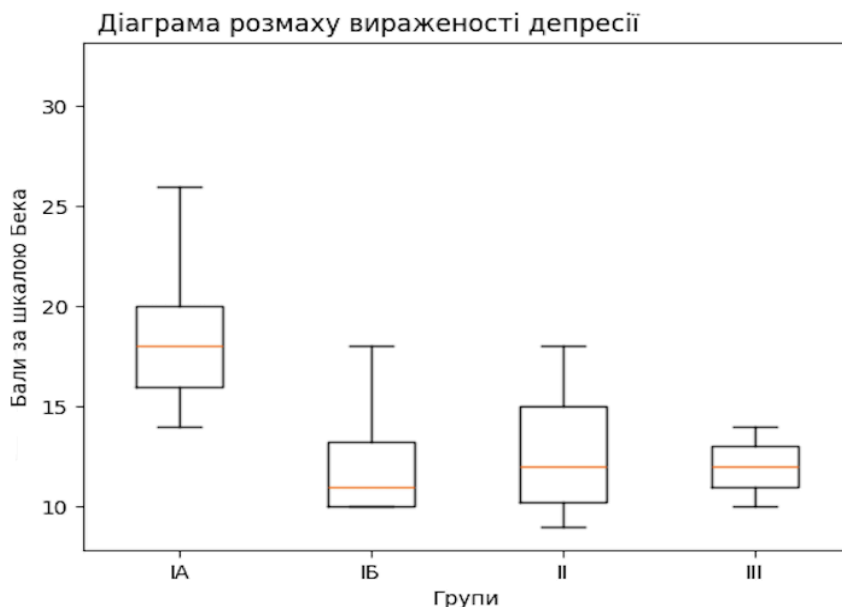


Рис. 4.4. Діаграма розмаху показників симптомів депресії на початку дослідження.

Найвищі показники відмічені в підгрупі ІА, середнє значення було $18,97 \pm 4,18$ бали, при цьому коливання показників було зафіксовано в діапазоні від 14 до 32 балів. Згідно отриманих даних було підтверджено наявність депресивних проявів, які мали клінічно значущий характер та могли чинити негативний вплив на репродуктивну сферу жінок. У пацієнок з підгрупи ІБ прояви депресивної симптоматики були дещо нижчими ($11,93 \pm 2,07$ бали) та загалом були подібні до даних, отриманих в групі Порівняння ІІ та Контрольній групі ІІІ, в яких зафіксували $12,63 \pm 2,51$ бали та $12,10 \pm 1,94$ бали відповідно. Як бачимо, саме підгрупа ІА на початку дослідження мала вищий прояв депресивної симптоматики.

Аналіз динаміки даних щодо показників депресії показав чітку тенденцію до зниження середніх значень цих показників в усіх групах дослідження (від початку, через 6 та 12 місяців), що корелює із загальним поступовим покращенням психоемоційного стану пацієнок-учасниць дослідження. Разом з тим, слід відзначити, що було підкреслено існування суттєвих відмінностей у характері та швидкості змін між досліджуваними групами. Схематично це проілюстровано на рисунку 4.5.

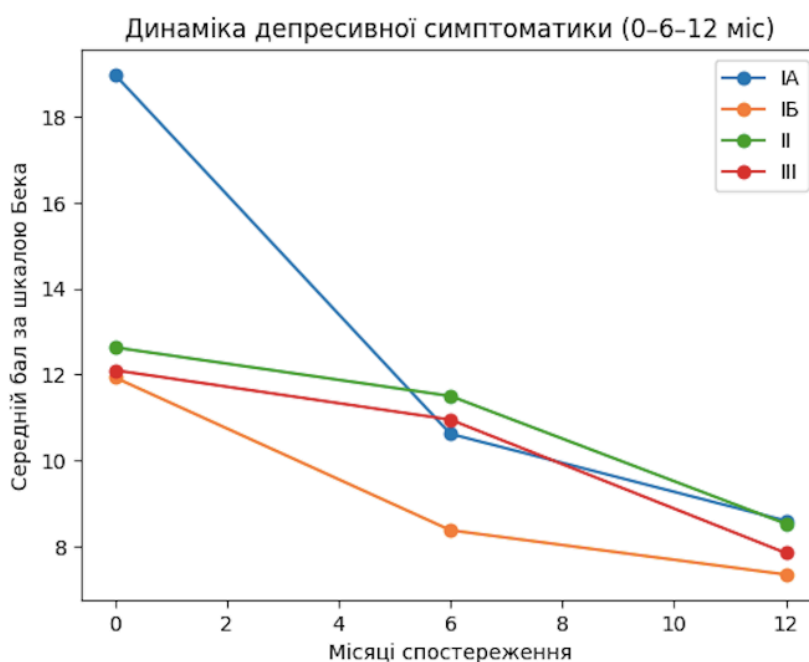


Рис. 4.5. Динаміка показників депресивної симптоматики за шкалою Бека в групах дослідження.

Найбільш виражені позитивні зміни зафіксовано в підгрупі ІА, де відбулося зниження показників депресивної симптоматики за перші 6 місяців у 1,79 рази й на 8,35 бали відносно початкового рівня. В точці 12 місяців показник знизився ще на 2,02 бали та склав 8,60 бали, тобто відбулося загальне зниження показників депресивної симптоматики становило у 2,21 рази від початкового рівня.

Чітку позитивну динаміку було зафіксовано також в підгрупі ІБ, проте зниження не було таким стрімким, як в підгрупі ІА. Через 6 місяців було досягнуто зниження на 3,55 бали, або ж у 1,42 рази від початкового рівня. Подальше зниження показника депресивної симптоматики було повільнішим – лише 1,03 бали за наступні півроку. Загалом в підгрупі ІБ було досягнуто зниження показників депресивної симптоматики через 12 місяців з 11,93 балів до 7,35 балів, тобто відбулося зниження у 1,62 рази від початкового рівня та засвідчило більш повільний та поступовий характер редукції симптомів депресії у порівнянні з підгрупою ІА.

В групі Порівняння ІІ редукція відбувалася повільніше – зафіксовано зниження показника впродовж 6 місяців з 12,63 до 11,50 балів, що склало 1,13 бали тобто лише у 1,1 рази, проте подальше зниження було більш вираженим. В точці 12 місяців зафіксовано зменшення показників депресивної симптоматики до 8,53 балів, що склало 4,10 бали, отже відбулося загальне зниження депресивної симптоматики у 1,48 рази від початкового рівня.

Аналіз даних Контрольної групи ІІІ підкреслив більш рівномірну та поступову динаміку зниження показників. Через 6 місяців відбулося незначне зниження у 1,11 рази, або ж на 1,15 бали (з 12,10 до 10,95 балів). В 12 місяців показник депресивної симптоматики становив 7,85 балів. Тобто загалом було зафіксовано зниження у 1,54 рази від початкового рівня.

Отже, в усіх групах дослідження встановили достовірне зниження показників симптомів депресії протягом 12 місяців (від часу включення жінок-учасниць в дослідження), що засвідчує загальне поліпшення психоемоційного стану жінок. Разом з тим, зафіксовано суттєві міжгрупові відмінності в характері та швидкості цих змін, підкреслено найбільш значуще зниження клінічних проявів депресії в підгрупі ІА та більш плавну й поступову динаміку в решті груп.

4.4. Оцінка якості сну жінок-учасниць дослідження (за даними індексу PSQI).

Одним з ключових елементів психоемоційних розладів є порушення сну, вони до того ж пов'язані з нейроендокринними механізмами стресу. Слід відзначити, що фрагментацію сну та його депривацію часто пов'язують з метаболічними порушеннями, зокрема цукровим діабетом 2 типу, надмірною вагою, ожирінням та можливою дисрегуляцією осі ГГН. Активація осі ГГН окрім підвищеної секреції кортикотропін-рилізінг-гормону викликає не лише нейрозапалення, а ймовірно сприяє розвитку порушень сну та посилює депресивну й тривожну симптоматику. В сучасних джерелах підкреслюється існування взаємної патологічної обумовленості між безсонням (порушенням якості сну) та тривожно-депресивними розладами та ПТСР. Погіршення якості сну може виникати внаслідок подібних психічних порушень, але разом з тим, саме проблеми зі сном погіршують перебіг ПТСР та підвищують ймовірність рецидиву депресії формуючи взаємопідсилювальний патологічний цикл [106]. Слід відзначити, що навіть за умов зменшення симптоматики ПТСР та депресії й тривоги, повне відновлення якості сну відбувається не завжди. Слід також враховувати, що жінки «в умовах війни можуть не мати змоги інтегрувати травматичний досвід у минуле, оскільки реальна небезпека продовжується або знову виникає. Внаслідок цього вони демонструють хронічну тривогу, психоемоційне виснаження, очікування загрози, що супроводжується втратою довіри до світу та базового відчуття безпеки» [109]. В багатьох дослідженнях було доведено, що хронічний стрес [14] корелює з підвищеною частотою депресії, ПТСР, тривожністю та погіршенням якості сну, в цьому контексті порушення сну – не лише симптом, а й важлива патогенетична ланка, яка інтегрує вплив стресу, нейроендокринної дисрегуляції та соматичних порушень.

З огляду на вищезазначене, необхідним етапом комплексного аналізу психоемоційного стану жінок-учасниць дослідження стала оцінка якості сну за допомогою опитувальника Піттсбурзького індексу якості сну (PSQI), яка дозволила з'ясувати особливості взаємозв'язку між порушенням якості сну, депресивною симптоматикою та вираженістю симптоматики ПТСР.

В усіх групах дослідження фіксували показники якості сну: найвищі значення індексу PSQI були виявлені в підгрупі ІА ($9,85 \pm 1,82$) балів, дещо нижчі показники виявили в підгрупі ІБ ($8,55 \pm 1,48$) балів, в Контрольній групі ІІІ, відповідно ($8,95 \pm 1,60$) бали. Нижчі бали та кращу якість сну відмітили у жінок з групи Порівняння ІІ ($5,40 \pm 2,26$) бали. Слід відзначити, що в групі Порівняння ІІ величина стандартного відхилення свідчила про те, що за цим параметром досліджувана група була неоднорідною.

Таблиця 4.2.

Аналіз кореляцій між показниками ПТСР, депресії та якості сну

Група	ПТСР (PCL-C) ↔ якість сну (PSQI)		ПТСР (PCL-C) ↔ депресія (Бек)		Депресія (Бек) ↔ якість сну (PSQI)	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Підгрупа ІА	0,81	< 0,001	0,83	< 0,001	0,67	< 0,001
Підгрупа ІБ	0,45	0,004	-0,08	0,638	0,38	0,015
група Порівняння ІІ	0,76	< 0,001	0,69	< 0,001	0,84	< 0,001
Контрольна група ІІІ	0,46	0,042	-0,05	0,823	0,46	0,040

Отримані результати свідчать, що у підгрупах із клінічно вираженими проявами формується статистично значуща ($p < 0,001$) система сильних

позитивних кореляцій між показниками ПТСР ($r = 0,81$), депресії ($r = 0,83$) та якості сну ($r = 0,67$), що вказує на їх патогенетичну взаємопов'язаність.

Відсутність значущої кореляції між ПТСР і депресією у підгрупах ІБ та контрольній групі ІІ вказує на те, що характер взаємодії між цими розладами може змінюватися залежно від репродуктивного статусу жінки та наявності теперішньої прогресуючої вагітності.

4.5. Поведінкові фактори та спосіб життя як модифіковані чинники розвитку ЗНВ у жінок-учасниць дослідження.

Для подолання хронічного стресу та травматичного досвіду жінки з ПТСР вдаються до копінг-стратегій, які не тільки відображають їхній психоемоційний стан, але й значною мірою модулюють його. Враховуючи те, що подібна поведінка здатна опосередковано підвищувати ризик повторюваних репродуктивних втрат, оцінювання особливостей стилю життя пацієнток має бути невід'ємною складовою комплексного підходу до лікування та профілактики ЗНВ, особливо у жінок з ПТСР. Слід наголосити на значній ролі несприятливих факторів, пов'язаних зі стилем життя жінок у розвитку репродуктивних дисфункцій та ЗНВ [186], а фактори ризику, асоційовані зі стилем життя можуть негативно впливати на гормональний баланс, погіршувати плацентарний кровообіг та, збільшувати ризики ЗНВ через інші механізми [161; 162].

З метою комплексної оцінки особливостей стилю життя жінок-учасниць дослідження використовували адаптовану версію опитувальника HPLP-II, який дозволив кількісно охарактеризувати ключові поведінкові фактори як: наявність шкідливих звичок (тютюнопаління, зловживання алкоголем та надмірне споживання кофеїну [187]) режим та якість харчування, характер та розпорядок сну. Керуючись Клінічним протоколом МОЗ України, згідно з яким обстеження має бути спрямоване на виявлення можливих причин невиношування у будь-якій системі організму [28-31], у

пацієток з ПТСР та ЗНВ враховували ймовірний вплив усіх модифікованих факторів ризику.

Анкетування проводилося на початку включення пацієток в дослідження, подальше спостереження через 6 та 12 місяців дозволило оцінити динаміку показників та ступінь прихильності пацієток до дотримання запропонованого клінічного маршруту.

Завдяки аналізу отриманих даних було виявлено значну поширеність факторів ризику, пов'язаних зі способом життя в усіх групах дослідження. Порухення сну зафіксовано у понад 63,33% пацієток підгрупи IA (n = 38), в підгрупі IB у 52,5% пацієток (n = 21), а в Контрольній групі III у 50,0% пацієток (n = 10) вказали на такі порушення. Наведені дані цілком узгоджуються з результатами PSQI, що наводилися раніше в підрозділі 4.4., та підтверджують, що порушення сну слід розглядати не ізольовано, а як важливу складову поведінкового та психоемоційного профілю пацієток з ПТСР, що брали участь в дослідженні. Результати анкетування було опрацьовано, за отриманими даними було побудовано графік поширеності шкідливих звичок в групах дослідження (рис. 4.5.)

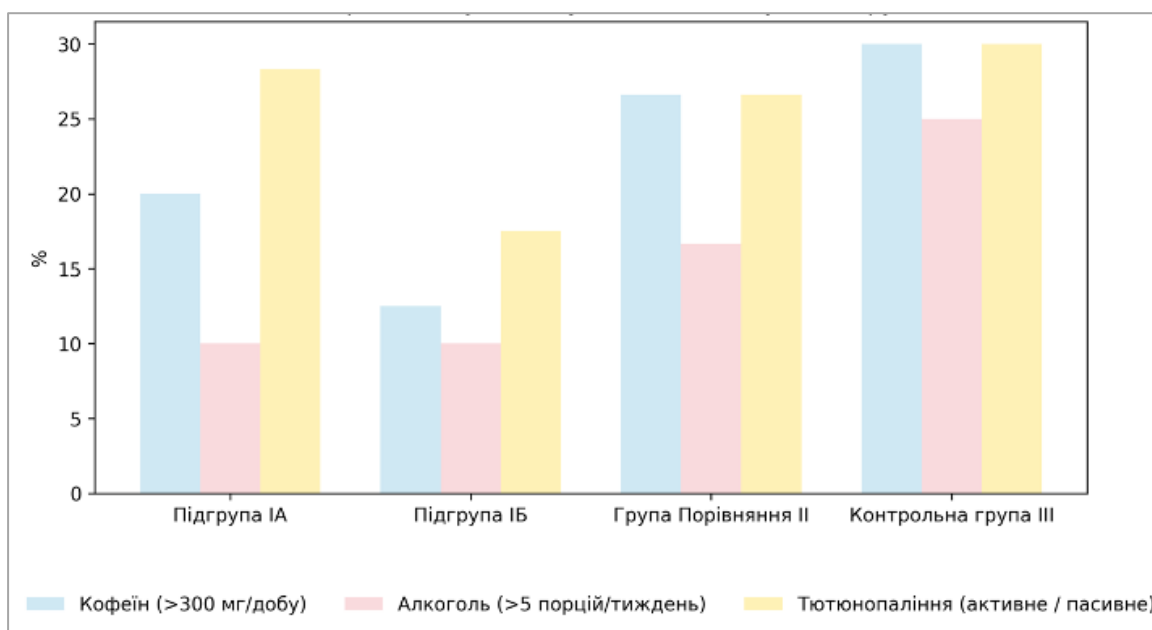


Рис. 4.5. Поширеність шкідливих звичок в групах дослідження.

Зловживання кофеїном (>300 мг/добу) відмічено у 12,5-30% випадках з різних підгруп, причому найвищий показник зафіксовано в Контрольній групі III, що може свідчити про недооцінку жінками з ПТСР ризику надмірного споживання кофеїну для репродуктивної функції [187]. Вживання алкоголю вище допустимого рівня (понад 5 порцій на тиждень) виявлено у 10-25% пар з різних підгруп. Особливо тривожною була поширеність тютюнопаління (активного або пасивного) – цей фактор зафіксовано більше ніж у чверті пар кожної з підгруп, досягаючи 30% у Контрольній групі III.

Слід підкреслити, що у значній кількості жінок з груп дослідження зафіксовано недостатній рівень обізнаності щодо впливу шкідливих звичок на організм в цілому й репродуктивну систему зокрема. Виявлена поведінка цілком узгоджується з концепцією неадаптивних копінг-стратегії з превалюванням уникнення характерних для жінок з ПТСР [21]. В даному дослідженні фактор наявності шкідливих звичок розцінювали як незалежну складову патогенетичного механізму розвитку повторюваних репродуктивних втрат. «ПТСР асоціюється з порушенням регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі (HPA axis), що відображає системні негативні зміни у нейроендокринній відповіді на хронічний стрес» [134].

Отримані дані узгоджуються з результатами сучасних досліджень, які вказують на те, що поведінка жінок, які мають звичне невиношування в анамнезі, щодо свого здоров'я потребує окремої уваги, оскільки розуміння та корекція цієї поведінки є важливою складовою збереження оптимального репродуктивного здоров'я [194]. З огляду на окреслене, корекція ризикованої поведінки та модифікація способу життя були включені до запропонованого клінічного маршруту як прегравідарної підготовки (підгрупа IA, група Порівняння II, Контрольна група III), так і ведення

вагітних жінок підгрупи ІБ; деталі клінічного маршруту викладено у Розділі 5.

Висновки до Розділу 4.

Наведені в цьому розділі результати аналізу психоемоційного стану жінок-учасниць дослідження підкреслюють психоемоційний контекст ЗНВ. Наведені дані підкреслюють, що ПТСР відіграє роль системного чинника патогенезу ЗНВ; що діє через механізми поведінкової, нейроімунної та нейроендокринної дисрегуляції.

Застосування низки опитувальників на початку дослідження дозволило виявити клінічно значущий рівень симптоматики ПТСР в підгрупах ІА ($78,23 \pm 0,95$ бали), ІБ ($78,60 \pm 0,90$ бали) та Контрольній групі ІІІ ($74,15 \pm 2,67$ бали). Достовірно нижчі ($p < 0,001$) показники зафіксували в групі Порівняння ІІ ($40,50 \pm 4,58$ бали), значення не досягли рівня клінічно значущого ПТСР, отже підтверджено коректність формування вибірки та розподілу груп в дослідженні.

Проведено скринінг щодо наявності депресивної симптоматики. У жінок з підгрупи ІА на початку дослідження зафіксовано найвищий рівень такої симптоматики за шкалою Бека ($18,97 \pm 4,18$ бали), що засвідчило наявність клінічно значущих депресивних проявів, що потенційно могло впливати й на репродуктивне здоров'я жінок. Показники депресивної симптоматики в решті груп були зіставними між собою: в підгрупі ІБ ($11,93 \pm 2,07$ бали), групі Порівняння ІІ ($12,63 \pm 2,51$ бали) та в Контрольній групі ІІІ ($12,10 \pm 1,94$ бали). Відтак, виявлену депресивну симптоматику розглядали як значущий патогенетичний чинник ризику ЗНВ у жінок з ПТСР, що значною мірою посилює перебіг наявних імунних та ендокринних порушень.

Виявлені порушення сну у значної частки жінок-учасниць дослідження, найбільш поширені в підгрупі ІА. В усіх групах дослідження зафіксовано значну поширеність шкідливих звичок: тютюнопаління

(активне або пасивне) – більше ніж у 25% пар кожної з груп; надмірне вживання кофеїновмісних напоїв/продуктів – 12,5-30% жінок-учасниць та зловживання алкоголем у 10-25% пар. Окреслені фактори ризику позначили як модифіковані чинники ризику ЗНВ – прояв неадаптивних копінг-стратегій у жінок з ПТСР; подібні поведінкові прояви потребують обов'язкового корегування в межах клінічного маршруту пацієнток із ЗНВ та ПТСР.

Статистична обробка даних анкетувань (опитувальник PCL-C, індекс якості сну PSQI, шкала депресії Бека, опитувальник HPLP-II) продемонструвала наявність сильних кореляційних зв'язків між ПТСР і депресією ($r = 0,83$; $p < 0,001$), ПТСР і якістю сну ($r = 0,81$; $p < 0,001$), депресією і якістю сну ($r = 0,67$; $p < 0,001$). Виявлені кореляції обґрунтовують необхідність застосування психодіагностичних інструментів у комплексному алгоритмі діагностики [36], терапії та профілактики ЗНВ у жінок з ПТСР.

Динамічне спостереження впродовж 12 місяців виявило достовірне зниження показників депресивної та посттравматичної симптоматики ($p < 0,001$). Позитивна динаміка відмічена щодо проявів ПТСР в підгрупі IA – зниження у 1,57 рази, в Контрольній групі III – у 2,17 рази; щодо симптомів депресії у підгрупі IA у 2,21 рази.

Підтверджено, що позитивна динаміка психоемоційного стану корелювала з дотриманням жінками-учасницями дослідження запропонованого клінічного маршруту 80,0% в Контрольній групі III та 78,33% у підгрупі IA).

Основні положення даного розділу висвітлено в наступних наукових публікаціях:

1. Камінський, А. В., & Харун, І. Л. (2023). Обґрунтування взаємозв'язку та «ефекту замкненого циклу» між посттравматичним стресовим розладом та звичним невиношуванням вагітності. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (3), 18-23. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283319>
2. Kharun I.L. (2025). Mechanisms of developing recurrent miscarriage: the role of posttraumatic stress disorder. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2(177): 26-35. [https://doi: 10.15574/HW.2025.2\(177\).2635](https://doi: 10.15574/HW.2025.2(177).2635)
3. Харун, І. Л. (2025). Основні показники стилю життя жінок із посттравматичним стресовим розладом та їх роль у розвитку звичного невиношування вагітності. *Український медичний часопис*. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.265631>
4. Kharun, I. (2024). Assessment of the risks of recurrent pregnancy loss in patients with post-traumatic stress disorder. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (74), 48-54. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74.48-54>
5. Харун, І. Л. (2025). Звичне невиношування вагітності у жінок із посттравматичним стресовим розладом: міждисциплінарний підхід. У Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини: матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції. с. 144-147. ЗДМФУ. https://mphu.edu.ua/upload/razdel/250522_c_susp.zip
6. Харун, І. Л. (2026). Посттравматичний стресовий розлад – один з предикторів розвитку звичного невиношування вагітності у жінок, що постраждали від військових дій. У Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини: матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції. с. 239-241. ЗДМФУ. https://mphu.edu.ua/upload/razdel/260401_mc.zip

РОЗДІЛ 5 СТВОРЕННЯ КОМПЛЕКСНОГО ПІДХОДУ ЩОДО ДІАГНОСТИКИ, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ПТСР.

5.1. Теоретико-методологічні засади ідентифікації факторів ризиків та прогностичних маркерів розвитку ЗНВ у жінок з ПТСР.

Раніше нами вже було окреслено відмінності у ключових клінічних настановах щодо визначення ЗНВ, його діагностики, терапії та профілактики. Слід вказати, що попри виявлені відмінності, всі настанови містять спільну думку про необхідність комплексної оцінки причин, факторів ризику та прогностичних маркерів розвитку повторних репродуктивних втрат.

Означена проблематика набуває особливого значення в умовах воєнного часу. До збільшення ризиків невиношування у жінок з попередніми репродуктивними втратами може призводити цілий ряд проблем: травматичний вплив війни, вимушене переміщення, хронічний стрес та порушення нормального режиму сну, обмеження у можливості дотримуватися клінічних та профілактичних рекомендацій лікаря. Виходячи з цього контексту, та враховуючи вкрай несприятливу демографічну ситуацію в країні, особливої актуальності набуває визначення та системна оцінка провідних факторів та прогностичних маркерів ризику звичного невиношування вагітності у жінок з ПТСР.

В даному дослідженні одним з важливих методологічних прийомів стала диференціація понять «фактор ризику», «предиктор» та «прогностичний маркер». Відповідно до підходу, що був запропонований Steyerberg, слід чітко розмежовувати вказані поняття. «Фактор ризику є доволі широким поняттям, яке не завжди має безпосередню прогностичну цінність. Предиктор – змінна, яку включають до прогностичної моделі для індивідуальної оцінки результату, тоді як прогностичним маркером є

показники, які демонструють статистично значущий зв'язок з клінічним результатом незалежно від терапевтичного втручання» [188].

В межах дослідження втілення такого методологічного розрізнення виглядає наступним чином.

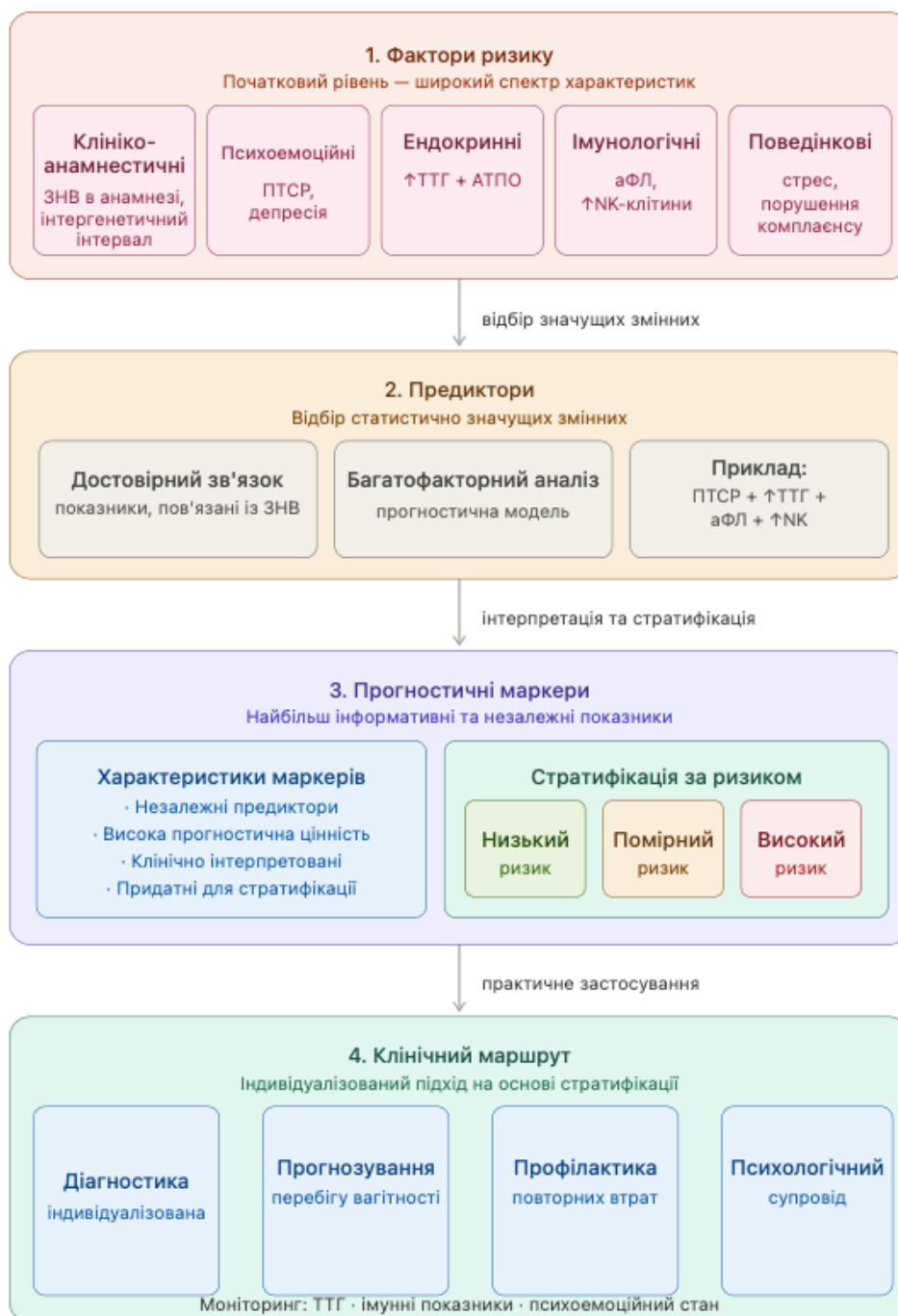


Рис. 5.1. Логічна схема переходу від факторів ризику до формування клінічного маршруту у жінок із ЗНВ та ПТСР

*Схему за ключовими ідеями дослідниці згенеровано в Claude Sonnet 4.6.

На першому етапі дослідження серед широкого кола факторів ризику було ідентифіковано та виокремлено потенційні фактори ризику розвитку ЗНВ у жінок з ПТСР, асоційовані з клініко-анамнестичними, імунологічними, психоемоційними, ендокринними та поведінковими профілями жінок-учасниць.

5.2. Незалежні предиктори розвитку ЗНВ у жінок з ПТСР.

Створення прогностичної моделі успішної вагітності.

В попередніх розділах наведено результати комплексного обстеження жінок-учасниць дослідження, та підтверджено системні порушення імунної регуляції та гормонального балансу, що свідчать про патогенетичний зв'язок ПТСР та ЗНВ [19]. Окреслений нами «ефект замкненого циклу» між психоемоційною травматизацією у вигляді ПТСР та звичним невиношуванням вагітності спонукає наш дослідницький інтерес не просто констатувати виявлені порушення, але й робить нагальним визначення конкретних показників – предикторів, за допомогою яких можливо прогнозувати несприятливий перебіг вагітності у пацієток з ЗНВ вже на прегравідарному етапі. Виявлення предикторів на етапі підготовки до вагітності дозволяє здійснити стратифікацію ризиків та розробити на цьому підґрунті індивідуалізований клінічний маршрут, що охоплюватиме планування та ведення вагітності, для пацієток з окресленими захворюваннями.

Результати проведених досліджень засвідчили існування статистично значущих відмінностей між групами дослідження за різними показниками: показниками функціонування ЦЗ, психодіагностичними шкалами, рівнем НК-клітин (CD3-CD16/56+), наявністю шкідливих звичок тощо. Водночас, слід відмітити, що лише встановлення статистично значущих відмінностей недостатньо для остаточної ідентифікації незалежних предикторів розвитку звичного невиношування вагітності, оскільки слід відсікти

опосередкований вплив інших чинників або ж конфаундерів. Саме тому, було застосовано методи багатofакторного аналізу (уніваріантну та мультіваріантну логістичну регресію). Результати відображено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1.

<i>Предиктор</i>	<i>OR</i>	<i>95% ДІ</i>	<i>p</i>
Прояви депресії (за Беком)	1,044	0,93; 1,16	0,439
Вираженість ПТСР (бали PCL-C)	0,989	0.96; 1.02	0,557
Наявність шкідливих звичок	0,350	0,12; 0,98	0,045
ІМТ	0,915	0,73; 1,14	0,438
НК-клітини			
ТТГ+ АТПО	0,685	0,50; 0,93	0,016
Наявність АФС	0,159	0,01; 1,29	0,085
Дотримання маршруту	8,853	3,08; 25,39	0,00007

Для створення прогностичної моделі було використано бінарну логістичну регресію, що спирається на формулу логістичного перетворення:

$$p = \frac{1}{1+e^{-y}}, \quad (5.1.)$$

де $y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$

$b_0, b_1, b_2, \dots, b_n$ – коефіцієнти регресії,

x_1, x_2, \dots, x_n – пояснювальні змінні.

Слід відмітити, що логістична функція приймає значення між 0 і 1, що відповідає значенням ймовірності досліджуваного показника. Значення,

близькі до 0, вказують на низьку ймовірність, тоді як значення, близькі до 1, вказують на високу ймовірність. Значення коефіцієнтів регресії визначено за допомогою методу оптимізації Квазі-Ньютона, що є доволі збалансованим між обчислювальною ефективністю та швидкістю збіжності.

Відповідно до мети дослідження в якості показника для прогнозування було обрано показник успішної вагітності. Показник успішної вагітності було оцінено як 1 – коли пацієнтка змогла завагітніти, виносити вагітність та народити, у випадку невдачі – 0.

Модель логістичної регресії, яку було побудовано на даних дослідження, дозволила отримати значущі коефіцієнти регресії, які було використано у формулі для прогнозу:

$$P_{\text{усп ваг}} = \frac{1}{1 + e^{-(0,043 - 1,048x_1 + 0,38x_2 + 2,18x_3)}} , \quad (5.2.)$$

де x_1 – показник шкідливих звичок, x_2 – показник ТТГ + АТПО,

x_3 – дотримання маршруту.

В модель було включено лише ті показники дослідження, які підтвердили свою значущість. Дуже важливо, що серед таких показників був показник дотримання маршруту. Це підтверджує дослідницьку гіпотезу про важливість застосування комплексного міждисциплінарного підходу з залученням психологічної корекції і підтримки вже на етапі планування вагітності, особливо у жінок з високим ризиком ЗНВ.

Якість отриманої моделі було оцінено за показниками чутливості та специфічності. Показник чутливості $Se = 64,3\%$ пацієнток, які не матимуть успішної вагітності буде виявлено правильно, а специфічність $Sp = 91,0\%$ означає, що помилково буде виявлено $(100 - 91,0) = 9,0\%$ пацієнток, які зможуть завагітніти, виносити плід та успішно народити.

Для визначення ефективності побудованої моделі використали аналіз ROC-кривої (кривої операційних характеристик). Загальна коректність отриманої моделі складає 83,1%. За отриманими даними було побудовано графік ROC-кривої, який представлено на рисунку 5.2.

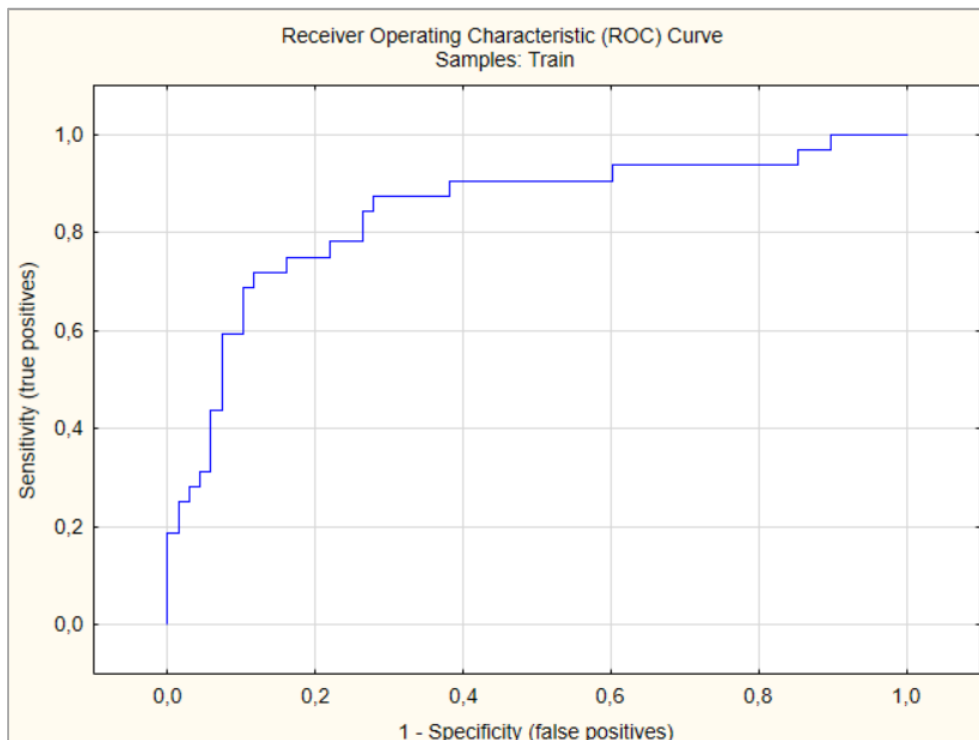


Рис. 5.2. ROC-крива прогностичної моделі успішної вагітності у пацієток з ЗНВ та ПТСП ($AUC=0,898$; $Se = 64,3\%$; $Sp = 91,0\%$)

Для оцінки ROC-кривої було використано метод максимальної правдоподібності. Слід вказати, що форма кривої прямо залежить від ступеня взаємного накладання цих розподілів: значне перекриття наближає ROC-криву до діагональної лінії 45° (випадкове вгадування), тоді як мінімальне перекриття віддаляє її від діагоналі, що свідчить про високу якість класифікації. Площа кривої (AUC) моделі становила 0,898, що відображає хорошу узгодженість моделі прогнозування успішної вагітності з ключовими предикторами невиношування, що свідчить про її високу діагностичну цінність.

5.2.1 Стратифікація ризиків звичного невиношування вагітності.

Використовуючи отримані результати логістичної регресії та клінічно значущі предиктори розвитку ЗНВ було запропоновано багатокomпонентну систему оцінки ризиків ЗНВ у пацієток з симптоматикою ПТСР. В означеній системі враховано чотири ключові групи показників: психодіагностичні, імунологічні, ендокринні та клініко-анамнестичні, що дає можливість комплексно та системно оцінювати стан пацієток.

В межах дослідження пацієток було розподілено на групи ризику, залежно від сукупності виявлених показників. Оскільки включення в дослідження було контрольованим, то до групи низького ризику (групи Порівняння II) потрапили жінки, у яких не було діагностовано ПТСР (субпороговий рівень), у них було зафіксовано нижчі бали за опитувальником PCL-C, нижчі показники депресії (за шкалою Бека) та задовільна якість сну, нормальні показники ТТГ, ІМТ в межах (18,5-24,9) й відсутність шкідливих звичок (або наявність лише одної). Решта пацієток була розподілена до груп помірною та високого ризику залежно від вираженості симптоматики ПТСР та проявів депресії, наявності принаймні одного маркера АФС, антитіл до ТПО, підвищеного рівня ТТГ та наявності шкідливих звичок. Детальний розподіл за ступенями ризику показано в таблиці 5.2.

Таблиця 5.2.

Стратифікація ризиків ЗНВ у пацієток з ПТСР

<i>Критерій</i>	<i>Низький ризик</i>	<i>Помірний ризик</i>	<i>Високий ризик</i>
<i>Психодіагностичні показники</i>			
бали PCL-C	< 40	40-55	≥ 55
Шкала Бека (бали)	0-13	14-28	≥ 29
Якість сну (PSQI)	≤ 5	6-10	> 10

Продовження таблиці 5.2.

ПТСП (CAPS-5)	Субпороговий рівень	Помірний ПТСП	Виражений ПТСП
<i>Імунологічні показники</i>			
НК-клітини	Норма	Помірно підвищені	Значно підвищені
АФС (маркери)	Відсутні	1 маркер	≥ 2 маркери
<i>Ендокринні показники</i>			
ТТГ	Норма	Верхня межа норми, або субклінічний гіпотиреоз	Патологічний
АТПО	Відсутні	Позитивні	Позитивні + АІТ
<i>Клініко-анамнестичні дані</i>			
ІМТ	18,5-24,9	25-29,9 або < 18,5	> 30 або < 17
Шкідливі звички	Відсутні	В минулому	Наявні
<i>Рекомендована тактика</i>			
Психологічний супровід	Консультації психолога	КПТ	Психіатр, КПТ, EMDR.
Медикаментозна корекція	Не потрібна	За показаннями	Обов'язкова комплексна
Профілактика АФС	Не потрібна	Спостереження	Аспірин + гепарин
УЗД моніторинг	1 раз / 4 тиж.	1 раз / 2 тиж.	Щотижнево
Повторна оцінка ризиків	1 раз / 3 міс.	1 раз / міс.	1 раз / 2 тиж.

5.3 Удосконалений алгоритм діагностики та клінічний маршрут пацієнтки зі звичним невиношуванням вагітності та ПТСР: особливості міждисциплінарного підходу.

Удосконалення алгоритму діагностики, лікування та профілактики у жінок з ЗНВ та ПТСР є нагальною потребою сьогодення, особливо за умов війни в Україні та постійної стресової та психоемоційної напруги. Попри означене, підхід до лікування та профілактики ЗНВ все ще лишається недостатньо уніфікованим, через поліетологічний характер цього захворювання. Чинники, що можуть спровокувати повторювані репродуктивні втрати, в кожному окремому випадку мають розглядатися лікарем об'єктивно та неупереджено. Останнім часом у світі, й зокрема в Україні, значною мірою зросла увага до психологічного чинника в розвитку невиношування вагітності. В цьому контексті все більшої ваги набуває ПТСР, роль якого в розвитку ЗНВ зумовлює необхідність розробки індивідуалізованого клінічного маршруту з обов'язковим психологічним супроводом та міждисциплінарною взаємодією.

Для визначення ступеня впливу тривалого психоемоційного стресу й попереднього травматичного досвіду на ймовірний розвиток ЗНВ було вдосконалено алгоритм діагностики ЗНВ та, на його основі, вибудовано й впроваджено модель індивідуалізованого клінічного маршруту для учасниць дослідження. Запропонований вдосконалений алгоритм будували на основі аналітичного огляду джерел (настанов, систематичних оглядів, лонгітюдних досліджень) [102; 198; 28-31; 83] та з огляду на отримані анамнестичні дані пацієнток.

Першим кроком вдосконаленого алгоритму є первинна консультація лікаря-гінеколога. Під час цієї консультації пацієнткам було запропоновано заповнення опитувальника PCL-C та опитувальника / шкали Бека для подальшої оцінки рівня депресії, стресової напруги та травматичного досвіду. Другим кроком алгоритму є підтвердження діагнозу ЗНВ та

детальний збір акушерсько-гінекологічного анамнезу, з оцінкою історії попередніх репродуктивних втрат. Наступні кроки 3-4 пов'язані між собою, оскільки лікарем опрацьовуються психодіагностичні анкети та інтерпретуються дані опитувальників щодо способу життя та модифікованих поведінкових факторів ризику. Важливий крок алгоритму – скерування пацієнок з високими балами попереднього скринінгу, на додаткову консультацію для верифікації діагнозу (проведення клінічного інтерв'ю CAPS-5) психологом/психіатром [32]. Далі алгоритм розгалужується: якщо ПТСР підтверджено, пацієнткам пропонуються наступні кроки вдосконаленого алгоритму, якщо ні – планування вагітності та її ведення здійснюється відповідно до стандартного протоколу МОЗ України [Нак].

Наступний крок – проведення лікарем комплексного лабораторного обстеження: (імунологічне дослідження (Т-лімфоцити (CD3+), Т-хелпери (CD3+CD4+), Т-цитотоксичні лімфоцити (CD3+CD8+), В-лімфоцити (CD19+5+), NK-клітини (CD3-CD16/CD56+)); визначення маркерів для діагностики антифосфоліпідного синдрому (антитіла до В2-глікопротеїну IgG, антитіла до кардіоліпіну (АКА IgG і IgM), вовчаковий антикоагулянт у сироватці периферичної крові; визначення рівня тиреотропного гормону, антитіла до тиреопероксидази, Т3 вільний, Т4 вільний; на 2–3-й день менструального циклу – естрадіол, лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулюючий гормон, пролактин; на 21-й день менструального циклу – прогестерон; додатково феритин, залізо та глюкоза, глікозильований гемоглобін, С-реактивний білок, 25-гідроксивітамін D). Також на цьому етапі лікар виконує УЗД органів малого таза за стандартною методикою із застосуванням трансабдомінального конвексного і трансвагінального датчиків та гінекологічне бімануальне обстеження та огляд шийки матки в дзеркалах, що дозволило виявити можливі патологічні зміни зовнішніх та внутрішніх статевих органів; взято

мазки на флору з метою виявлення запального процесу та оцінки стану мікрофлори; мазки на інфекції, що передаються статевим шляхом (методом полімеразної ланцюгової реакції), та виконано цитологічне дослідження шийки матки (ПАП-тест). Далі результати комплексного лабораторного та інструментальних обстежень детально аналізуються лікарем та зіставляються з даними з попередньо зібраного анамнезу. Наступним кроком є ухвалення рішення щодо подальшої міждисциплінарної взаємодії з психологом, ендокринологом, отоларингологом, стоматологом та гастроентерологом за індивідуальними показниками. Слід відзначити, що усі учасниці дослідження отримали направлення до психолога, оскільки пацієнтки з трьох груп мали підтверджений ПТСР, і лише в групі порівняння (II) у пацієнток не підтверджено ПТСР, але відмічено повторювані репродуктивні втрати, що, безумовно, негативно вплинуло на їх психоемоційний стан.

Наступний етап алгоритму – стратифікація ризиків та визначення ймовірних ускладнень у пацієнток [100; 142]. Ключові фактори ризику виявляли, керуючись настановами провідних європейських асоціацій [102; 198; 28-31] та враховуючи отримані в дослідженні дані.

Подальші кроки є елементами пацієнтоорієнтованого та індивідуалізованого підходу, в межах якого (відповідно до проведеної стратифікації і визначення ступеню ризику), визначено особливості міждисциплінарної взаємодії та психологічного супроводу, окреслено і розпочато необхідні втручання з метою гормональної підтримки, нормалізації маси тіла, імунологічної корекції, усунення шкідливих звичок тощо. Цей етап клінічного маршруту – корекція виявлених порушень – передбачав особливу увагу до подолання симптомів ПТСР, депресії та горювання [92] у пацієнток за рахунок індивідуальних консультацій у психолога, сеансів когнітивно-поведінкової терапії для стабілізації психоемоційного стану. В підгрупі IA до гастроентеролога зі скаргами на

закрепи, діарею, хронічні гастрити спрямували 21 пацієнтку; до ендокринолога – 7 пацієнок, що мали захворювання ЩЗ та 3 пацієнок з підозрою на ЦД; до отоларинголога з хронічним тонзилітом та хронічним ринітом було скеровано 4 пацієнок; до кардіолога з симптомами гіпертонічної хвороби спрямували 3 пацієнок. Разом з тим в підгрупі ІБ до гастроентеролога спрямували 12 пацієнок; до ендокринолога – 4 пацієнок, що мали захворювання ЩЗ та 1 пацієнтку з підозрою на ЦД; до кардіолога з симптомами гіпертонічної хвороби спрямували 2 пацієнок. В групі Порівняння ІІ консультації спеціалістів потребували 17 пацієнок, з них 15 – гастроентеролога; 8 пацієнок мали захворювання ЩЗ та 2 пацієнтки з підозрою на ЦД були направлені до ендокринолога. В Контрольній групі ІІІ кількість пацієнок з супутніми захворюваннями склала 11. До гастроентеролога спрямували 8 пацієнок; до ендокринолога – 1 пацієнтку, що мала захворювання ЩЗ та 1 пацієнтку з підозрою на ЦД; до кардіолога з симптомами гіпертонічної хвороби спрямували 1 пацієнтку. Для кожної пацієнтки окремо лікарем призначено необхідний медикаментозний супровід [93].

Наступним етапом була прегравідарна підготовка, що передбачала обов'язковий психологічний супровід, динамічний контроль необхідних показників та оцінку готовності до вагітності.

Наступний етап алгоритму, пов'язаний з реалізацією індивідуалізованого клінічного маршруту, розпочинався з настанням вагітності й передбачав моніторинг важливих показників та динамічний її супровід. Слід відзначити, що необхідним елементом удосконаленого алгоритму є повторна стратифікація ризиків розвитку ЗНВ. Перш за все – необхідний лабораторний контроль показників крові, подальший психологічний супровід (з додатковим скринінгом), консультування спеціалістів за потреби, УЗД та інші обстеження.

Основні кроки алгоритму відображено на рисунку 5.3.

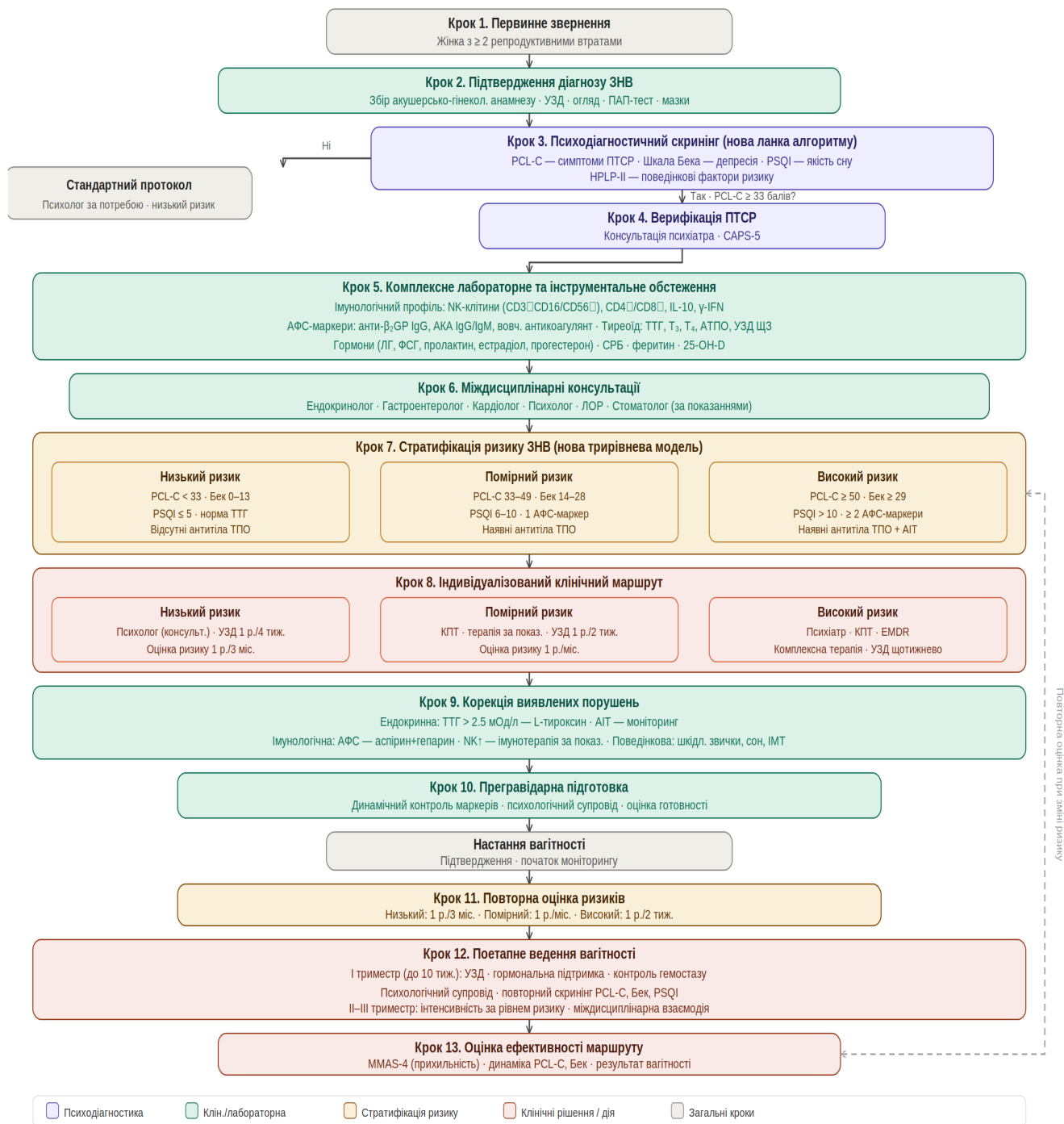


Рис. 5.3. Удосконалений алгоритм діагностики та індивідуалізований маршрут пацієток з ЗНВ та ПТСР.

Оскільки не всі пацієнтки повністю дотримувалися запропонованого індивідуалізованого клінічного маршруту, номінальні змінні в дослідженні характеризували шляхом зазначення абсолютної кількості спостережень та їх відсоткового співвідношення. Прихильність до дотримання маршруту визначали за допомогою адаптованої анкети-опитувальника Моріскі MAQ/MMAS-4. Для порівняння частоти у незалежних групах застосовували критерій χ^2 Пірсона. У разі, коли кількість спостережень у підгрупах була незначною (≤ 5), використовували точний критерій Фішера, який забезпечує коректну оцінку статистичної значущості при малих обсягах вибірки.

Результати застосування клінічного маршруту пацієнтки узагальнено виглядали наступним чином. В підгрупі ІА – зафіксовано 52 очікувані вагітності (у 8 учасниць впродовж дослідження вагітність не настала). Вагітність у 39 учасниць завершилася пологами (34 – у жінок, що повністю дотримувалися маршруту, серед тих, хто не дотримувався маршруту в повному обсязі, лише 5 жінок змогли зберегти вагітність); 13 жінок втратили вагітність в І триместрі. Таким чином, у цій підгрупі дотримувалися маршруту 47 жінок, не дотримувалися клінічного маршруту 13 жінок (з них у 2 жінок вагітність не настала впродовж дослідження, у 5 – вагітність завершилася пологами, 6 жінок втратили вагітність у І триместрі).

В підгрупі ІБ – з 40 вагітних лише у 25 жінок вагітність завершилася пологами, з них у 21 – за умови дотримання маршруту і лише у 4 жінок – серед тих, хто не дотримувався маршруту в повному обсязі. Вагітність у 15 жінок завершилася викиднем у І триместрі. Дотримувалися маршруту в повному обсязі 24 жінки, не дотримувалися – 16 (у них 4 успішні вагітності та 12 викиднів у І триместрі).

В групі Порівняння II – зафіксовано 30 вагітностей, з яких 21 завершилася успішно. Повністю дотримувалися рекомендованого

клінічного маршруту з обстеження та лікування – 25 жінок, не дотримувалися – 5. Викидні у I триместрі зафіксовано у 9 жінок (з них 5 не дотримувалися, а 4 дотримувалися рекомендацій).

В Контрольній групі III – зафіксовано 14 вагітностей, що завершилися пологами. Викидні у I триместрі – у 6 жінок. Дотримувалися клінічного маршруту 16 жінок, не дотримувалися – 4.

Адаптована шкала Моріскі MAQ/MMAS-4, що містила 4 запитання дозволила виявити прихильність до маршруту. Відповіді оцінювалися в 1 бал, якщо це ТАК, і в 0 балів – якщо НІ. Високій прихильності до маршруту відповідає результат в 0 балів; помірній – 1-2 бали; низькій прихильності – 3-4 бали, що асоціювалося з порушеннями маршруту, недотриманням рекомендацій лікаря та ризиками терапевтичного зриву. Подібна градація результатів дозволила визначити пацієток, які потребували додаткової психологічної підтримки чи індивідуальної корекції плану лікування.

Таблиця 5.3.

Обрахунок статистичної значущості показників пацієток щодо дотримання/недотримання клінічного маршруту

Група	Дотримувалися маршруту		Не дотримувалися маршруту		Р статистична значущість різниці між частотними показниками
	абс.	%	абс.	%	
Підгрупа IA із ЗНВ та ПТСР, які планували вагітність	47		13		
завагітніли	41	87,23	11	84,62	0,809

Продовження таблиці 5.3.

Народили	34	82,93	5	45,45	0,032
<i>Підгрупа ІБ із ЗНВ та ПТСР, вагітні на момент включення</i>	24		16		
народили	21	87,50	4	25,00%	0,00013
<i>Група Порівняння II із ЗНВ без ПТСР, які планували вагітність</i>	25		5		
народили	21	84,00	0	0,00	0,00088
<i>Контрольна III група з анамнезом успішної вагітності та ПТСР, які планували нову вагітність</i>	16		4		
народили	13	81,25	1	25,00	0,06089

Виявлено і показано статистичну значущість різниці між частотними показниками тих пацієток, які дотримувалися запропонованого клінічного маршруту, й тих, хто його не дотримувався. Таким чином, виявлено асоціацію між дотриманням клінічного маршруту та успішним результатом вагітності. Важливу роль, зокрема у плануванні вагітності, відіграло психологічне обстеження для підтвердження діагнозу ПТСР та ефективний психологічний супровід в подальшому. Корекція виявлених порушень (ендокринних, гастроентерологічних, імунних) є важливим кроком у корекції репродуктивних порушень, що призводили до повторюваних втрат вагітності. Персоналізований вибір втручань та визначення індивідуальних ризиків з подальшим етапом рестратифікації, дозволив суттєво знизити медикаментозне навантаження та оптимізувати супровід вагітності. Результати, отримані в дослідженні, свідчать про вплив ПТСР на ЗНВ, демонструють необхідність оновлення алгоритму ведення пацієток з

такими діагнозами та підтверджують доцільність використання індивідуалізованого клінічного маршруту пацієток із ЗНВ та ПТСР. В умовах війни апробований клінічний маршрут може бути успішно інтегрований в систему гінекологічної допомоги жінкам з повторюваними репродуктивними втратами та ПТСР.

5.4 Оцінка ефективності розробленого комплексного підходу для пацієток з ЗНВ та ПТСР.

Розроблений комплексний підхід (удосконалений алгоритм та апробований клінічний маршрут) було оцінено не тільки за результатом успішної/неуспішної вагітності, але й було визначено ефективність зниження показників депресії та ПТСР. Статистичну обробку показників проводили на початку спостереження, через 6 та 12 місяців. Основою для оцінки ефективності стали зміни у показниках депресивної симптоматики за шкалою Бека та інтенсивності симптомів ПТСР за опитувальником PCL-C. На початку дослідження виявили суттєву неоднорідність між групами дослідження у показниках за шкалою Бека. Показники міжгрупової відмінності, виявлені за критерієм Манна-Уїтні виявилися статистично значущими ($p < 0,00001$) для всіх груп. Особливості динаміки за критерієм Фрідмана показано в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4.

Оцінка динаміки показників за критерієм Фрідмана

<i>Група</i>	<i>χ^2 Фрідмана</i>	<i>p</i>	<i>W (Kendall)</i>
За шкалою депресії Бека			
Підгрупа ІА	113,63	<0,00001	0,947
Підгрупа ІБ	54,45	<0,00001	0,681

Продовження Таблиці 5.4.

група Порівняння II	46,25	<0,00001	0,771
Контрольна група III	31,00	<0,00001	0,775
За шкалою PCL-C			
Підгрупа IA	116,67	<0,00001	0,972
Підгрупа IB	79,51	<0,00001	0,994
група Порівняння II	42,71	<0,00001	0,712
Контрольна група III	40,00	<0,00001	1,000

Примітки до Таблиці 5.4. χ^2 – статистика критерію Фрідмана; W (Kendall) – коефіцієнт конкордації; значення $W \geq 0,7$ відповідає сильній узгодженій тенденції. Абсолютна конкордація в Контрольній групі III за критерієм зниження проявів ПТСР за PCL-C ($W=1,000$) позначає однаковий ранговий порядок зниження симптоматики в усіх жінок підгрупи.

Як вже було вказано, позитивна динаміка у вигляді зниження патологічних показників протягом 12 місяців була зафіксована в усіх групах дослідження, при цьому найбільшу вираженість динаміки спостерігали в підгрупі IA: абсолютне зниження 10,37 балів за шкалою Бека (54,7%), що суттєво перевищувало показники за цим критерієм в інших групах (38,4%; 32,5%; 35,1%). Важливе уточнення – на 12 місяці моніторингу між групами IA та групи Порівняння II не виявили статистичної відмінності ($p=0,737$), це вказує на повне вирівнювання груп за депресивною симптоматикою у разі дотримання запропонованого індивідуалізованого клінічного маршруту.

Стабільність динаміки оцінювали за допомогою застосування критерію Фрідмана з урахуванням коефіцієнту конкордації Кенделла. Було відмічено статистично значущу міжгрупову динаміку за зниженням симптоматики ПТСР за PCL-C ($\chi^2=116,67$), що демонструє стійкі закономірності у зниженні психометричних показників. У підгрупах дослідження IA та IB на особливу увагу заслуговує коефіцієнт конкордації

щодо симптоматики ПТСР за PCL-C ($W=0,972$ та $W=0,99$), це відповідає надзвичайно сильній узгодженості рангів та свідчить про те, що зниження показників в групах досягнуто за рахунок дотримання запропонованого клінічного маршруту більшістю пацієток. Варто відмітити й позитивну реакцію у вигляді зниження психометричних показників й у Контрольній групі III, яка продемонструвала однорідну та передбачувану відповідь ($W=1,000$) на терапію у жінок без ЗНВ. Дані груп в динаміці було порівняно за критерієм Манна-Уїтні та відображено на рисунку 5.4.

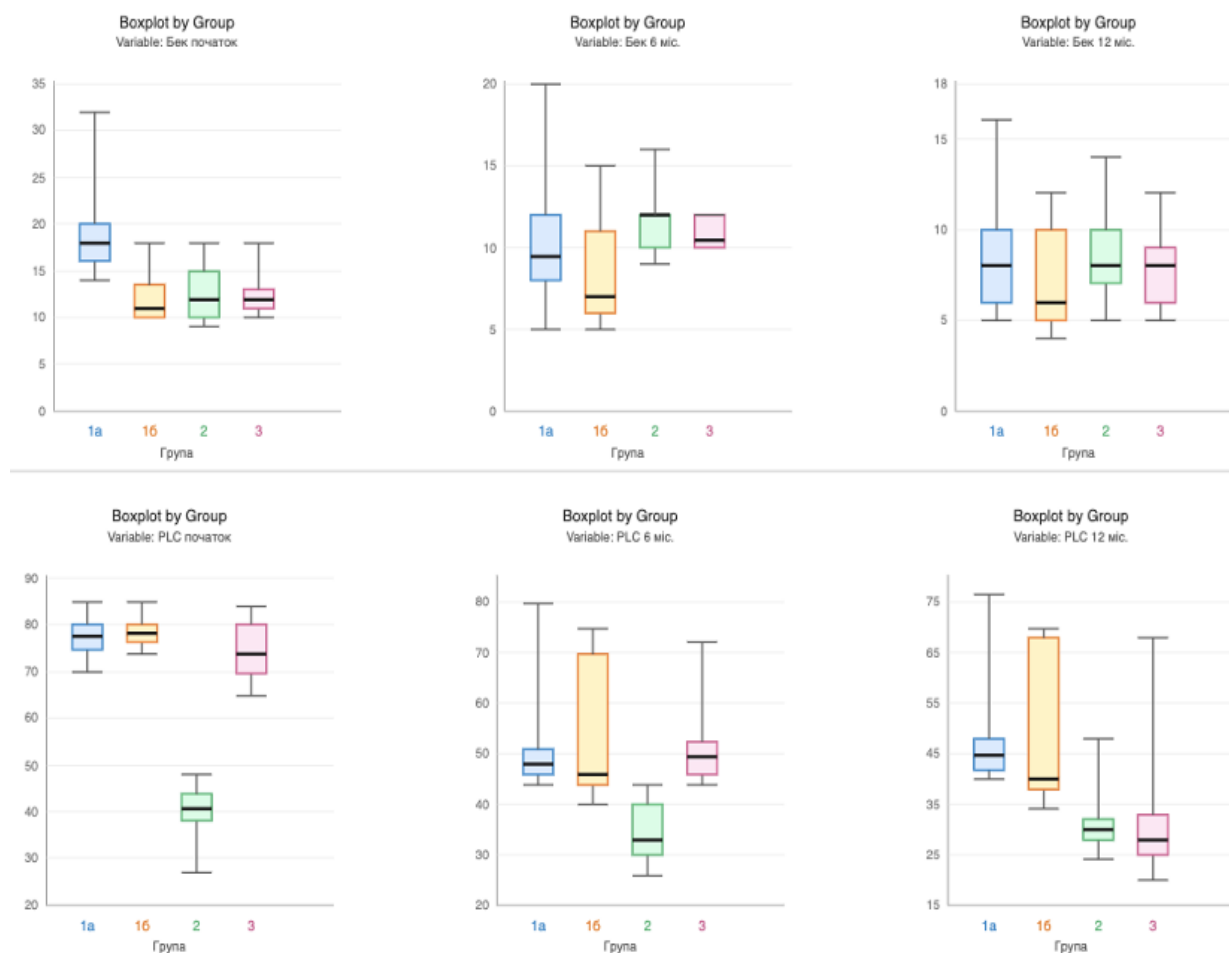


Рис. 5.4. Розподіл показників депресії та ПТСР в динаміці

Підсумовуючи слід зазначити, що ефективність запропонованого комплексного підходу полягає у забезпеченні статистично достовірного та клінічно значущого зниження показників депресивної симптоматики в усіх групах дослідження впродовж 12-місячного спостереження. (χ^2 $p < 0,00001$ в усіх групах). Дотримання клінічного маршруту корелює з достовірним зниженням симптоматики ПТСР в групах. Зафіксовані коефіцієнти конкордації Кенделла ($W = 0,972 - 1,000$) засвідчили однорідність та стійкість тенденцій до зниження показників з акцентом на закономірний характер зниження у більшості пацієток в групах, а не надмірне реагування на терапевтичний підхід окремих пацієток.

Заслуговує на особливу увагу те, що не вдалося досягти повного вирівнювання показників симптоматики ПТСР між підгрупами ІА, ІБ та групою Порівняння ІІ навіть після 12-місячного спостереження. Це підкреслює необхідність тривалої психологічної підтримки та корекції у пацієток з подібним діагнозом та вказує на необхідність пролонгації прегравідарної підготовки у пацієток з високими показниками симптоматики ПТСР.

Дані Контрольної групи ІІІ продемонстрували найкращі результати подолання симптоматики ПТСР і через 12 місяців було досягнуто статистичного вирівнювання ($p = 0,233$) з групою Порівняння ІІ, тобто з даними пацієток, у яких не було зафіксовано порогових значень симптоматики ПТСР. Такий результат підкреслює значну роль ЗНВ у підтримці симптоматики ПТСР та його інтенсивності та підкреслює взаємне потенціювання цих станів.

Висновки до Розділу 5.

В даному підрозділі, використовуючи підхід Steyerberg, було проведено диференціацію понять «фактор ризику», «предиктор» та «прогностичний маркер» з метою систематизації чинників розвитку ЗНВ у

пацієнок з ПТСР. Застосування мультиваріантної логістичної регресії дозволило виокремити значимі незалежні предиктори розвитку ЗНВ у жінок з ПТСР. Виокремлені предиктори: поєднання підвищеного рівня ТТГ з наявністю АТПО (OR=0,685; $p=0,016$), наявність шкідливих звичок (OR=0,350; $p=0,045$) та відсутність прихильності до запропонованого клінічного маршруту (OR=8,853; $p=0,00007$). Було побудовано прогностичну модель успішної вагітності, що мала високу діагностичну цінність: AUC=0,898 та продемонструвала загальну коректність в 83,1% з чутливістю – 64,3% та специфічністю – 91,0%.

Також було запропоновано систему стратифікації ризиків повторних репродуктивних втрат у пацієнок з ПТСР, що охоплювала клініко-анамнестичні, ендокринні імунологічні та психодіагностичні показники. Дана система пропонує трирівневий підхід до оцінки ризиків (низький, помірний та високий) та різну, індивідуально визначену психологічну підтримку, профілактику загрозливих станів та медикаментозну підтримку (за потреби).

На основі опрацювання ключових настанов щодо ЗНВ та отриманих у дослідженні анамнестичних даних було вдосконалено алгоритм діагностики ЗНВ та запропоновано індивідуалізований клінічний маршрут для пацієнок з ЗНВ та ПТСР. До вдосконаленого алгоритму включили обов'язковий скринінг психоемоційних порушень, з подальшою верифікацією діагнозів у психолога/психіатра та елементи міждисциплінарної взаємодії з повторною оцінкою ризиків після настання запланованої вагітності. Виявили статистично значущий зв'язок між успішними результатами вагітності та прихильністю до дотримання запропонованого клінічного маршруту у пацієнок всіх груп дослідження.

При оцінці ефективності розробленого комплексного підходу було зафіксовано зниження показників симптоматики ПТСР та депресії в усіх групах дослідження, що було підтверджено статистично і показало свою

достовірність (χ^2 $p < 0,00001$ в усіх групах). Найбільшу ефективність запропонований підхід мав в підгрупі ІА, оскільки інтервенція щодо виявлених факторів ризику там розпочалася ще до початку вагітності й відповідно, була тривалішою та інтенсивнішою. В цій підгрупі зниження симптоматики депресії склало 54,7% а симптоматики ПТСР 35,9% відносно початкового рівня. Коефіцієнтами конкордації Кенделла було підтверджено однорідність впливу в групах та підкреслено стійкість обраних терапевтичних тенденцій.

Слід підкреслити, що не вдалося досягти повного вирівнювання психометричних показників в групах, де було діагностовано ПТСР та групах без нього. Це вказує на необхідність ранньої діагностики ПТСР та інших психоемоційних порушень вже на прегравідарному етапі, зумовлює необхідність міждисциплінарної підтримки та тривалого психологічного супроводу.

Отримані дані підтверджують гіпотезу про патогенетичний «замкнений цикл» між психоемоційними та репродуктивними дисфункціями, роз'єднати який можна за допомогою застосування комплексного індивідуалізованого підходу, в межах якого здійснюється вплив як на причини ЗНВ так і на причини ПТСР.

Основні положення даного розділу висвітлено в наступних наукових публікаціях:

1. Камінський, А. В., & Харун, І. Л. (2023). Обґрунтування взаємозв'язку та «ефекту замкненого циклу» між посттравматичним стресовим розладом та звичним невиношуванням вагітності. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (3), 18-23. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283319>

2. Kharun, I. (2024). Assessment of the risks of recurrent pregnancy loss in patients with post-traumatic stress disorder. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, (74), 48–54. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74.48-54>
3. Харун, І. Л. (2024). Оцінка ризиків звичного невиношування вагітності в пацієнок із посттравматичним стресовим розладом. *Репродуктивна ендокринологія*, (74), 48-54. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74.48-54>
4. Харун, І. Л. (2025). Основні показники стилю життя жінок із посттравматичним стресовим розладом та їх роль у розвитку звичного невиношування вагітності. *Український медичний часопис*. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.265631>
5. Харун, І. Л. (2025). Особливості клінічного маршруту пацієнок зі звичним невиношуванням вагітності та посттравматичним стресовим розладом: міждисциплінарний підхід. *Український медичний часопис*. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.267574>
6. Харун, І. Л. (2026). Посттравматичний стресовий розлад – один з предикторів розвитку звичного невиношування вагітності у жінок, що постраждали від військових дій. У *Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини: матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції* (с. 239-241). ЗДМФУ. https://mphu.edu.ua/upload/razdel/260401_mc.zip

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Втрата вагітності є однією з патологій, яка не лише негативно впливає на фізичну складову здоров'я жінки, але й вражає її психоемоційну сферу. В умовах війни демографічна ситуація в країні стрімко погіршується, в цьому контексті подолання повторюваних репродуктивних втрат та збереження репродуктивного здоров'я жінок стає завданням державного значення, що охоплює не лише медичні, а й соціальні аспекти проблеми. В контексті теми дослідження необхідно відмітити зростання симптоматики посттравматичного стресового розладу у жінок репродуктивного віку, що зумовлено військовими діями [25; 26] (хронічний стрес, порушення якості сну, травматичний досвід втрат близьких, прояви депресії, страх за себе і близьких тощо).

Попри значний прогрес у виявленні причин звичного невиношування вагітності та виокремлення з них найбільш значущих чинників невиношування (йдеться про анатомічні, ендокринні, імунологічні та генетичні фактори), все ще немає остаточного консенсусу щодо ролі та ступеню впливу психоемоційного чинника на репродуктивну та інші системи організму жінки, що окреслює дослідницьку проблему про роль та місце психоемоційних порушень у патогенезі ЗНВ. Дефіцит знань в цьому напрямку зумовив необхідність проведення дослідження, з метою виявлення механізмів впливу ПТСР на зростання ризиків повторюваних репродуктивних втрат через зміни у нейроендокринній та імунній системі.

Для реалізації мети дослідження по встановленню впливу посттравматичного стресового розладу на розвиток звичного невиношування вагітності та створенню комплексного підходу до діагностики, прогнозування та профілактики ЗНВ у пацієнток з ПТСР було проведене проспективне когортне дослідження. В дослідження було залучено 150 жінок-учасниць репродуктивного віку. 100 жінок-учасниць

мали діагноз звичне невиношування вагітності, 50 жінок-учасниць без цього діагнозу склали Контрольну групу. Відповідно до дизайну дослідження жінки були розподілені в групи дослідження після підтвердження або спростування діагнозу ПТСП. Групи дослідження були сформовані наступним чином:

Підгрупа ІА – 60 жінок з діагностованим ЗНВ, підтвердженим ПТСП, що планують наступну вагітність;

Підгрупа ІБ – 40 жінок з діагностованим ЗНВ, підтвердженим ПТСП, вже вагітні до 10 тижнів;

Група Порівняння ІІ – 30 жінок з діагностованим ЗНВ, але без ПТСП, що планують наступну вагітність;

Контрольна група ІІІ – 20 жінок з підтвердженим ПТСП та успішною вагітністю в анамнезі, що планують наступну вагітність.

Групи дослідження були зіставними за ключовими соціально-демографічними показниками. Зіставність за віком – показник в межах 27,75-27,96 років. За ключовими соціально-економічними показниками, такими як місце проживання, рівень освіти, особливості сімейного стану та професійній зайнятості в групах не було встановлено статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$), що дозволило виключити вплив цих факторів на розвиток ЗНВ. Зіставність за рівнем освіти підтвердила однорідність вибірки у її спроможності до сприйняття медичної інформації та готовності до виконання рекомендацій лікаря-дослідника, що безпосередньо впливало на прихильність до виконання запропонованого клінічного маршруту.

Актуальний стан проблеми впливу ПТСП на розвиток ЗНВ та окреслення дослідницького поля було розпочато з порівняльного аналізу ключових настанов щодо звичного невиношування вагітності. Предметом аналізу стали Клінічний протокол МОЗ України «Невиношування вагітності» (2014), ESHRE (2023), RCOG (2023), DGGG/OEGGG/SGGG

(2022), ASRM (2012) та Australasian (2024) [28-31; 102; 170-171; 190; 198]. Було з'ясовано, що попри одностайний підхід до ЗНВ як до поліетіологічного захворювання, у згаданих документах психологічний чинник не виокремлено в якості самостійного чинника розвитку ЗНВ. Також психологічний скринінг відсутній у переліку обов'язкових етапів прегравідарної підготовки у пацієток з ЗНВ. В австралійській настанові 2024 року присутні елементи психологічної підтримки та міждисциплінарного підходу. Така ситуація ілюструє наявність системної прогалини у підходах та стандартах ведення пацієток з ЗНВ. Інформація отримана в дослідженні може слугувати доказовою основою для врахування психологічного чинника під час діагностики, прогнозування та профілактики ЗНВ.

В дослідженні з'ясували особливості акушерсько-гінекологічного анамнезу залучених жінок-учасниць. Найбільшу аналітичну цінність продемонстрував показник інтервалу між попередніми репродуктивними втратами та плануванням наступної вагітності. В підгрупі ІА інтервал між попередніми репродуктивними втратами та плануванням наступної вагітності не перевищував 6 місяців у 83% жінок-учасниць. Цей показник був статистично значуще більшим ніж у жінок з підгрупи ІБ та групи Порівняння ІІ ($\chi^2 = 47,3$; $p < 0,001$). В підгрупі ІБ переважною стратегією стало подовження інтервалу, який становив у пацієток цієї підгрупи понад 10 місяців. Слід відзначити, що подібні протилежні тенденції в групах класифікувалися нами як прояв компенсаторної стратегії подолання травми: рання вагітність демонструє прагнення якомога швидшої редукції травми за рахунок нової вагітності, а подовжений інтервал та відкладення вагітності свідчить про стратегію уникнення тригера втрати. Занадто короткий інтервал між вагітностями трактувався нами як модифікований чинник ризику, оскільки він вказує неповне відновлення ендометрію та гормональної регуляції.

При проведенні комплексної оцінки гормонального статусу жінок-учасниць не було виявлено суттєвих розбіжностей між групами у показниках фолікулостимулюючого гормону, естрадіолу, прогестерону та лютеїнізуючого гормону – значення перебували в межах фізіологічної норми, тому гормональний дефіцит був нами виключений з незалежних чинників звичного невиношування вагітності. З увагою поставилися до виявлення порушення вагінального мікробіому у 40% жінок з групи Порівняння II, оскільки бактеріальний вагіноз здатен опосередковано підвищувати ризики індукуючи запальні зміни в ендометрії.

Аналізуючи наявність соматичної патології у жінок-учасниць обстеження виявили, що статистично значущі відмінності між середніми значеннями ІМТ в групах відсутні ($p = 0,823$). Разом з тим, слід відмітити, що в групах дослідження ожиріння мали 6 жінок-учасниць дослідження, що склало 4,0% від загальної кількості. Недостатня маса тіла не була зареєстрована у жінок підгрупи IA, в підгрупі IB цей показник склав 2,50%, в групі Порівняння – відповідно 3,30%, а в Контрольній групі кількість жінок з недостатньою масою тіла склали 15,0%.

Не лише ожиріння, але й надмірну масу тіла ідентифікували як додатковий чинник ризику репродуктивних ускладнень, що узгоджується з позицією [98] та підтверджує додаткове використання показника WHR, для визначення розподілу вісцерального жиру [203].

Статистична обробка даних ІМТ в групах не виявила значущих відмінностей в групах дослідження ($p=0,823$). Переважання в групі Порівняння II надмірної маси тіла тлумачили як самостійний модифікований фактор ризику ЗНВ, що узгоджується з провідними міжнародними настановами, також цей фактор було враховано при розробці індивідуалізованого клінічного маршруту для учасниць дослідження.

До протоколу обстеження пацієнок окремим пунктом було включено оцінку супутньої соматичної патології. Хронічні захворювання були розглянуті не лише в якості самостійних чинників, що здатні підвищувати ризику ЗНВ, але й як фактори, що можуть чинити несприятливий вплив на ендокринну, імунну та репродуктивну системи, та разом з іншими чинниками збільшувати вірогідність несприятливих репродуктивних наслідків. Подібна позиція підтверджена даними систематичного огляду Brown, H. K., в якому відмічено дозозалежний зв'язок між кількістю хронічних захворювань, наявних до настання вагітності, та ризиком репродуктивних втрат [80].

При аналізі ендокринних чинників розвитку ЗНВ було підтверджено ключову роль тиреоїдної дисфункції як незалежного предиктора несприятливого перебігу вагітності в групах дослідження. Встановлено значущий кореляційний зв'язок ($R = 0,58$; $p = 0,03$) між підвищення рівня ТТГ до настання вагітності та ранніми репродуктивними втратами. Також нами було підтверджено асоціацію між комбінацією підвищеного ТТГ з наявністю антитіл до тиреопероксидази з подвоєнням ризику втрати вагітності ($OR = 2,0$; $95\% CI 1,1-3,8$). Слід відзначити, що наявність АТПО при нормальних значеннях ТТГ корелює з ймовірним перериванням вагітності. 7 пацієнок з підвищеним рівнем ТТГ з підгрупи IA (7,45-9,763 мМо/мл) та АТПО (146-384 МО/мл) не змогли завагітніти протягом дослідження, або їхня вагітність перервалася у I триместрі. На противагу цьому, у 4 пацієнок з групи Порівняння II, що дотримувалися лікарських рекомендацій в межах індивідуалізованого клінічного маршруту та змогли досягти зниження показника ТТГ до рекомендованих 1,95-2,41 мМо/мл, вагітність завершилася успішними пологамі. Одержані дані підтвердили доцільність раннього втручання на етапі прегравідарної підготовки та підкреслили важливість моніторингу та корекції ендокринних дисфункцій.

Важливим для визначення впливу ПТСР на імунний гомеостаз стало виявлення змін в клітинній ланці імунітету жінок-учасниць дослідження. Рівень НК-клітин (CD3–CD16/56+) у жінок з ЗНВ та ПТСР був достовірно вищим, ніж в Контрольній групі III ($p < 0,001$ для всіх парних порівнянь). Відмінності між підгрупою IA та групою Порівняння II виявлені в результаті статистичного аналізу засвідчили, що більш виражена НК-активацію зумовлюється поєднанням ЗНВ та ПТСР і не залежить від факту вагітності. В підгрупі IB подальше зростання рівня НК-клітин розцінювали як імунологічний прогностичний маркер загрози переривання поточної вагітності.

Особливості цитокінового профілю (IL-10 – $7,53 \pm 0,46$ пг/мл; γ -IFN – $11,99 \pm 0,62$ пг/мл) у вагітних жінок з підгрупи IB продемонстрували зсув балансу у бік Th1-типу імунної відповіді, що негативно впливає на процеси імплантації та плацентації та порушує імунотолерантність в системі мати-плід.

Наведені показники ендокринних та імунних змін у жінок-учасниць дослідження підтвердило клінічну обґрунтованість концепції «ефекту замкненого циклу» між ПТСР та ЗНВ, яка вперше була сформульована та обґрунтована здобувачкою разом з науковим керівником у спільній науковій публікації. Сукупні дані дослідження дозволили підтвердити цю концепцію клінічно та статистично. Через механізми нейроендокринної та імунної дисрегуляції ПТСР створює підґрунтя для повторних репродуктивних втрат. Кожна втрата поглиблює травматизацію і поглиблює симптоматику ПТСР. Патологічний «замкнений цикл» може бути розірваний у випадку застосування психоемоційної корекції та психологічної підтримки разом з необхідним гінекологічним лікуванням.

Застосовані на початку дослідження скринінгові психодіагностичні методики зафіксували клінічно значущий рівень посттравматичної симптоматики в підгрупі IA ($78,23 \pm 0,95$ бали за PCL-C), підгрупі IB (78,60

$\pm 0,90$ бала) та Контрольній групі III ($74,15 \pm 2,67$ бала), тоді як у групі Порівняння II показники ($40,50 \pm 4,58$ бали) достовірно нижчі ($p < 0,001$) й не сягали порогу клінічно значущого ПТСР. Отже, групи було сформовано коректно, а означені показники зафіксовано як початкові рівні для подальшого дослідження.

В групах дослідження проведено оцінку інтенсивності симптомів депресії. В підгрупі IA зафіксовано найбільш виражені показники – $18,97 \pm 4,18$ бала за шкалою Бека, тоді як показники решти груп дослідження були зіставними між собою ($11,93-12,63$ бали). Така специфіка була розтлумачена наступним чином: жінки з підгрупи IA перебували на етапі активної підготовки до вагітності, і саме тому, відчували підвищену тривогу, мали певні депресивні реакції, які підсилювалися через наявний ПТСР. Патогенетичну взаємопов'язаність цих станів з порушенням якості сну було підтверджено через наявність сильних кореляцій: між симптоматикою ПТСР та проявами депресії ($r = 0,83$; $p < 0,001$), між ПТСР та якістю сну ($r = 0,81$; $p < 0,001$) між проявами депресії та якістю сну ($r = 0,67$; $p < 0,001$). Порушення якості сну були виявлені у жінок всіх груп дослідження, цей патогенетичний чинник, який діє через нейроендокринні механізми, слід розглядати як самостійний та несприятливий.

Проаналізовано наявність шкідливих звичок у жінок та їх партнерів: виявляли тютюнопаління (активне або пасивне) – виявлено у понад 25% пар; надмірне вживання кофеїну (> 300 мг/добу) – підтверджено у 12,5-30% жінок-учасниць; зловживання алкоголем – у 10-25% пар. Подібні поведінкові прояви розцінювалися як неадаптивні копінг-стратегії, типові для жінок із ПТСР, а не як прості ізольовані фактори ризику. Означена поведінка у жінок з ПТСР була спрямована на тимчасове погегшення психоемоційного стану, але водночас, така поведінка вела до погіршення умов для настання та виношування вагітності. Подолання несприятливих поведінкових патернів, обмеження вживання кофеїнмісних продуктів та

подолання шкідливих звичок стало важливим кроком у вдосконаленні алгоритму профілактики ЗНВ та розробці індивідуалізованого клінічного маршруту [115].

Незалежні предиктори несприятливих репродуктивних результатів визначалися за допомогою методів мультиваріантної логістичної регресії. Було проаналізовано 12 показників, з яких свою прогностичну цінність підтвердили три: наявність шкідливих звичок (OR = 0,350; 95% ДІ 0,12-0,98; $p = 0,045$); комбінація підвищеного ТТГ з позитивним АТПО (OR = 0,685; 95% ДІ 0,50-0,93; $p = 0,016$) та недотримання/низький комплаєнс до запропонованого клінічного маршруту (OR = 8,853; 95% ДІ 3,08-25,39; $p = 0,00007$). Слід вказати на цікаву знахідку – очікувані предиктори розвитку ЗНВ (виражений ПТСР, високий рівень симптомів депресії та наявність АФС) у мультиваріантній моделі втратили статистичну незалежність, натомість поведінкові та ендокринні фактори зберегли свою статистичну значущість.

Розроблена прогностична модель успішної вагітності характеризувалася високою загальною коректністю – 83,1%, чутливістю 64,3% та специфічністю 91,0%. Площа під ROC-кривою AUC = 0,898. Отримані параметри засвідчили, що модель здатна з високим ступенем надійності ідентифікувати жінок зі сприятливими репродуктивними прогнозами та мінімізувати частку хибнопозитивних висновків.

Було запропоновано трирівневу схему стратифікації ризиків ЗНВ у жінок із ПТСР, за основу брали клінічно значущі показники та виокремлені предиктори. Схема стратифікації спиралася на психодіагностичні, імунологічні, ендокринні та клініко-анамнестичні показники. Низький, помірний та високий рівень ризику в схемі був узгоджений з пороговими значеннями для кожного критерію та співвідносився з відповідною диференційованою тактикою: від психологічного супроводу та спостереження при низькому ризику до обов'язкової комплексної

медикаментозної корекції, КПТ/EMDR-терапії та щотижневого УЗД-моніторингу при високому ризику невиношування. Одна з методологічних особливостей схеми стратифікації – повторна оцінка ризиків після настання вагітності, що підкреслює динамічність та мінливість індивідуального профілю ризику пацієнок.

При побудові удосконаленого алгоритму діагностики та індивідуалізованого клінічного маршруту було враховано позиції ключових міжнародних настанов та протоколів ведення пацієнок з ЗНВ та власні результати дослідження. Окремим обов'язковим елементом алгоритму став психодіагностичний скринінг (PCL-C, шкала Бека, PSQI), який розпочинався ще на етапі першої консультації лікаря-гінеколога. Це є концептуальною відмінністю запропонованого комплексного підходу та відображає наукову позицію, відповідно до якої психоемоційні порушення (а саме посттравматичний стресовий розлад) постають як один з центральних елементів патогенезу повторних репродуктивних втрат.

Ефективність запропонованого комплексного підходу (удосконаленого алгоритму діагностики та індивідуалізованого клінічного маршруту) була оцінена за двома критеріями: частотою успішних вагітностей залежно від дотримання запропонованого клінічного маршруту та динамікою психометричних показників.

Аналіз репродуктивних результатів підтвердив асоціацію між прихильністю до маршруту та успішним репродуктивним результатом. У підгрупі ІА серед 47 жінок, які дотримувалися маршруту, народили 34 (72,3%), тоді як серед 13 жінок, що не дотримувалися, – лише 5 (38,5%), $p = 0,032$. У підгрупі ІБ вагітність завершилась пологами у 21 із 24 жінок, що дотримувалися маршруту (87,5%) і лише у 4 із 16 – які його не дотримувалися (25,0%), $p = 0,00013$. У групі Порівняння ІІ жодна з 5 жінок, що не дотримувались маршруту, не народила, тоді як серед 25 жінок, які дотримувалися маршруту кількість успішних вагітностей склала 21 (84,0%),

$p = 0,00088$. В Контрольній групі III серед 16 жінок, що дотримувалися маршруту кількість успішних вагітностей склала 13, а у 4 жінок, що не дотримувалися маршруту, лише 1 вагітність була успішною. Означені закономірності підтверджують асоціацію між дотриманням клінічного маршруту та успішним результатом вагітності.

Слід окремо відмітити, що не вдалося досягти повної редукції симптоматики впродовж 12-місячного спостереження. Цей важливий клінічний сигнал підтверджує необхідність обов'язкового скринінгу ПТСП на прегравідарному етапі та вказує на важливість розробки та впровадження індивідуалізованого клінічного маршруту з тривалим психологічним супроводом.

Клінічна значущість результатів дослідження ширша за межі окремої нозологічної проблеми. Вагомим аргументом на користь перегляду та вдосконалення діагностичних алгоритмів звичного невиношування вагітності стало підтвердження ролі ПТСП як незалежного патогенетичного чинника ризику ЗНВ. Результати дослідження впроваджено в лікувально-діагностичний процес Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини та гінекологічного відділення КНП «Броварська багатoproфільна клінічна лікарня», що підтверджує їх застосовність та практичну придатність навіть за умов воєнного часу.

Проведене дослідження не лише розширює наукові уявлення про роль ПТСП у механізмах розвитку ЗНВ, але й пропонує застосовний, практично перевірений удосконалений алгоритм ведення таких пацієнток. Взаємодія між психоемоційними, нейроендокринними та імунологічними механізмами є доведеною та вказує на те, що ефективне лікування можливе лише за умови одночасного впливу на означені механізми.

ВИСНОВКИ

В дисертаційному дослідженні проведено теоретичне узагальнення та запропоновано вирішення актуального наукового завдання в галузі акушерства, гінекології та репродуктивної медицини, що полягає у встановленні патофізіологічних механізмів впливу посттравматичного стресового розладу на розвиток звичного невиношування вагітності та розробці комплексного підходу до діагностики, прогнозування та профілактики ЗНВ у жінок з ПТСР.

1. За результатами аналітичного огляду національних та міжнародних клінічних настанов щодо звичного невиношування вагітності (ESHRE 2023, RCOG 2023, DGGG/OEGGG/SGGG 2022, ASRM 2012, Australasian 2024, Клінічний протокол МОЗ України 2014) встановлено, що психологічний чинник розглядається побіжно в цих настановах, заперечення ролі ПТСР як значущого самостійного чинника ризику ЗНВ та відсутність психологічного скринінгу на прегравідарному етапі як обов'язкового компоненту алгоритму ведення пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності. Виявлена прогалина в клінічних стандартах і настановах свідчить про необхідність оновлення та удосконалення алгоритмів ведення пацієнток цієї категорії.
2. У жінок з ПТСР визначено провідні чинники ризику звичного невиношування вагітності. Мінімізовано вплив конфаундерів за рахунок однорідності груп дослідження за соціально-економічними показниками, віком ($27,75 \pm 0,96$ роки, $p > 0,05$) та рівнем статевих гормонів. Виявлено фактори ризику з особливою прогностичною значущістю, а саме: надмірна маса тіла у жінок групи Порівняння II (53,3%; $p = 0,014$); наявність шкідливих звичок (тютюнопаління, надмірне вживання кофеїну та алкоголю) у 25–30% жінок-учасниць усіх груп; короткий інтервал між вагітностями ≤ 6 місяців (у 83%

жінок підгрупи ІА з ЗНВ та ПТСП, які планували вагітність; $\chi^2 = 47,3$; $p < 0,001$) та порушення вагінального мікробіому (бактеріальний вагіноз у 40,0% жінок групи Порівняння ІІ).

3. Оцінено стан імунного та гормонального гомеостазу у жінок із звичним невиношуванням вагітності у поєднанні з ПТСП. Підтверджено статистично значущий кореляційний зв'язок між підвищеним рівнем тиреотропного гормону на прегравідарному етапі та частотою ранніх репродуктивних втрат ($R = 0,58$; $p = 0,03$). Встановлено що поєднання підвищеного рівня ТТГ з позитивними антитілами до тиреопероксидази (АТПО) асоціюється з подвоєнням ризику втрати вагітності ($OR = 2,0$; 95% СІ 1,1–3,8). Виявлено статистично значущі міжгрупові відмінності у рівні НК-клітин (CD3–CD16/56+): в підгрупі ІА – $24,43 \pm 0,17\%$, підгрупі ІБ – $26,65 \pm 0,16\%$, групі Порівняння ІІ – $22,46 \pm 0,09\%$ та Контрольній групі ІІІ – $14,88 \pm 1,43\%$ ($p < 0,001$ для всіх міжгрупових порівнянь). Виявлено прогностично несприятливий показник загрози переривання вагітності у вигляді підвищення імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ ($1,69 \pm 0,22\%$ у вагітних підгрупи ІБ порівняно з нормою $1,15 \pm 0,11\%$). Зафіксовані зрушення у цитокиновому профілі (IL-10 $7,53 \pm 0,46$ пг/мл; γ -IFN $11,99 \pm 0,62$ пг/мл) із формуванням Th1-типу імунної відповіді та АФС (підтверджений у 22,5% пацієток підгрупи ІБ), що надало клінічне підтвердження існуванню «ефекту замкненого циклу» між ЗНВ та ПТСП, опосередкованого нейроендокринними та імунологічними порушеннями.
4. За допомогою мультіваріантної логістичної регресії визначено незалежні предиктори розвитку звичного невиношування вагітності у жінок з ПТСП. Як предиктори зі статистично значущою самостійною прогностичною цінністю були ідентифіковані: поєднання підвищеного ТТГ із позитивними АТПО ($OR = 0,685$; 95% ДІ 0,50-

0,93; $p = 0,016$); наявність шкідливих звичок (OR = 0,350; 95% ДІ 0,12-0,98; $p = 0,045$); відсутність прихильності до клінічного маршруту (OR = 8,853; 95% ДІ 3,08-25,39; $p = 0,00007$).

На основі ідентифікованих предикторів побудовано прогностичну модель успішної вагітності (бінарна логістична регресія) із загальною коректністю 83,1%, чутливістю 64,3%, специфічністю 91,0% та площею під ROC-кривою $AUC = 0,898$, що засвідчило її високу діагностичну цінність. Виявлено, що вираженість посттравматичної симптоматики, наявність депресії та порушень сну мають самостійне прогностичне значення щодо розвитку ЗНВ та підлягають обов'язковому врахуванню в схемі стратифікації ризиків.

5. Удосконалено алгоритм діагностики, прогнозування та профілактики звичного невиношування вагітності у жінок з ПТСР. Стандартний діагностичний протокол доповнили обов'язковим психодіагностичним скринінгом (опитувальник PCL-C, шкала депресії Бека, індекс якості сну PSQI) з можливістю верифікації діагнозу ПТСР психіатром. Розроблено та впроваджено трирівневу схему стратифікації ризиків ЗНВ, на основі психодіагностичних (PCL-C, шкала Бека, PSQI), імунологічних (NK-клітини, маркери АФС), ендокринних (ТТГ, АТПО) та клініко-анамнестичних показників (ІМТ, шкідливі звички), в якій встановлено порогові значення для різних ступенів ризику від низького до високого та запропоновано диференційовану тактику ведення для кожного ступеня.
6. Розроблено індивідуалізований клінічний маршрут для пацієнок із ЗНВ та ПТСР, що поєднує психодіагностичний скринінг із верифікацією ПТСР, забезпечення психологічної підтримки, гінекологічний супровід, індивідуалізований підхід до терапії гормональних (оптимізація тиреоїдного статусу) та аутоімунних

(профілактика АФС) порушень з міждисциплінарною взаємодією зі спеціалістами за індивідуальними показниками. Встановлено статистично значущий зв'язок між дотриманням маршруту та успішним результатом вагітності в усіх групах дослідження ($p = 0,032$ для підгрупи ІА; $p = 0,00013$ для підгрупи ІБ; $p = 0,00088$ для групи Порівняння ІІ).

7. Підтверджено ефективність комплексного підходу до діагностики, прогнозування та профілактики ЗНВ у жінок з ПТСР. Впродовж 12-місячного динамічного спостереження виявлено достовірне зниження симптоматики ПТСР та симптомів депресії в усіх групах дослідження (χ^2 за критерієм Фрідмана; $p < 0,00001$ для всіх груп). У підгрупі ІА симптоматика ПТСР знизилась у 1,57 рази (з $78,23 \pm 0,95$ до $50,11 \pm 3,22$ балів за опитувальником PCL-C), в Контрольній групі ІІІ – у 2,17 рази (з $74,15 \pm 2,67$ до $34,15 \pm 7,11$ балів). Показники депресивної симптоматики за шкалою Бека у підгрупі ІА знизились у 2,21 рази (з $18,97 \pm 4,18$ до $8,60$ балів). Коефіцієнти конкордації Кенделла ($W = 0,972-1,000$) підтвердили однорідність та стійкість терапевтичних тенденцій у групах. Статистичне вирівнювання депресивної симптоматики між підгрупою ІА та групою Порівняння ІІ у точці 12 місяців ($p = 0,737$) переконливо засвідчило існування клінічно значущого терапевтичного ефекту за умови послідовного дотримання маршруту.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В умовах воєнного стану в Україні лікарям акушерам-гінекологам рекомендовано включати до алгоритму обстеження пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності на прегравідарному етапі спеціальний психодіагностичний скринінг. В межах скринінгу має бути оцінено вираженість симптоматики ПТСР за допомогою опитувальника PCL-C, а при отриманні клінічно значущих балів пацієнтка має бути скерована до психіатра/клінічного психолога для верифікації діагнозу ПТСР; з'ясовано наявність депресивної симптоматики за шкалою Бека; оцінено якість сну за Піттсбурзьким індексом якості сну (PSQI). Проведення подібного скринінгу варто ініціювати при першому зверненні пацієнтки, а потім відстежувати динаміку отриманих показників (через 6 та 12 місяців від початку спостереження).
2. Стратифікацію видів та ступенів індивідуальних ризиків слід проводити за трирівневою схемою, що охоплює психодіагностичні, імунологічні, ендокринні та клініко-анамнестичні показники й дані, співставляючи отримані результати з відповідними пороговими значеннями, вказаними у схемі. Відповідно до ступеню ризику слід підбирати й індивідуальну тактику ведення пацієнтки та інтенсивність підтримки й моніторингу.
3. Жінкам зі звичним невиношуванням в анамнезі слід проводити обстеження щитоподібної залози (визначення рівнів ТТГ, вільного Т4, антитіл до тиреопероксидази). До настання вагітності варто утримувати рівень ТТГ у межах $\leq 2,5$ мМо/мл. У випадку виявлення підвищеного рівня ТТГ та позитивних АТПО слід залучити ендокринолога до міждисциплінарної команди, оскільки така комбінація показники збільшує ризики втрати вагітності

вдвічі (OR = 2,0; 95% CI 1,1–3,8). У жінок з виявленими ендокринними дисфункціями під час настання вагітності, слід моніторувати показники рівня ТТГ у динаміці – на 4-му, 10-му, 16-му, 23-му, 30-му та 36-му тижнях гестації.

4. Жінкам з діагностованим ПТСР та ЗНВ слід рекомендувати комплексне імунологічне обстеження з визначенням субпопуляційного складу лімфоцитів (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD3–CD16/56+), імуnoreгуляторного індексу CD4+/CD8+, цитокінового профілю (IL-10, γ -IFN) та маркерів антифосфоліпідного синдрому. При підвищенні рівня NK-клітин (CD3–CD16/56+) понад референтні значення з одночасним зростанням імуnoreгуляторного індексу CD4+/CD8+ слід розцінювати як підставу для переведення пацієнтки до групи високого ризику та вжити невідкладних заходів для корекції виявлених порушень у межах міждисциплінарної взаємодії.
5. Жінкам із ЗНВ та ПТСР рекомендовано застосування індивідуалізованого клінічного маршруту з наступними кроками: первинна консультація гінеколога з психодіагностичним скринінгом та збором акушерсько-гінекологічного анамнезу; верифікація діагнозу ПТСР психіатром/клінічним психологом (за наявності клінічно значущих результатів скринінгу); комплексне лабораторно-інструментальне обстеження (гормональне, імунологічне, бактеріоскопічне, інструментальне); стратифікація ризиків із формуванням індивідуального плану ведення; прегравідарна підготовка з обов'язковим психологічним супроводом та корекцією виявлених порушень; ведення вагітності з повторною стратифікацією ризиків після її настання та диференційованим моніторингом залежно від встановленого

- ступеня ризику (УЗД: 1 раз на 4 тижні – при низькому ризику, 1 раз на 2 тижні – при помірному, щотижнево – при високому).
6. Рекомендується визначати обсяг необхідної психологічної допомоги відповідно до ступеню ризику: від консультативного супроводу психолога при низькому ризику до постійної підтримки та нагляду в поєднанні з застосуванням КПТ та/або EMDR.
 7. До міждисциплінарної команди в межах індивідуалізованого клінічного маршруту слід включати психіатра або клінічного психолога як обов'язкового спеціаліста, ендокринолога, кардіолога, гастроентеролога та інших лікарів-спеціалістів – відповідно до виявленої супутньої патології та ступеня ризику.
 8. В межах клінічного маршруту слід провести обов'язкові консультації щодо корекції поведінкових факторів ризику. Пацієнткам рекомендується: нормалізувати масу тіла; дотримуватися інтервалу між репродуктивними втратами та плануванням вагітності не менше 6 місяців з огляду на ризик неповного відновлення ендометрію. Жінкам варто відмовитися від тютюнопаління та вживання алкоголю (предикторів несприятливого результату; OR = 0,350; p = 0,045) та обмежити споживання кофеїну до 200-300 мг на добу.
 9. Лікарем може використовуватися адаптований опитувальник Моріскі для визначення ступеню прихильності дотримання клінічного маршруту. У випадку визначення низької прихильності варто підсилити психологічну підтримку та скорегувати маршрут, оскільки дотримання маршруту є статистично значущим незалежним предиктором успішної вагітності (OR = 8,853; 95% ДІ 3,08-25,39; p = 0,00007).
 10. Підтвердження патогенетичної ролі ПТСР у розвитку ЗНВ може слугувати підставою для внесення відповідних змін до Клінічного

протоколу МОЗ України, а саме – включення до алгоритму обов'язкового психодіагностичного скринінгу та закріплення необхідності залучення міждисциплінарної команди при веденні пацієнток з означеними захворюваннями.

Запропонований комплексний підхід може бути впроваджений у навчальні програми кафедр акушерства, гінекології та репродуктивної медицини закладів вищої медичної освіти, а також у програми післядипломної підготовки лікарів акушерів-гінекологів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Баранова, В. В. (2017). Особливості психоемоційного стану жінок, які мають репродуктивні втрати в анамнезі, в умовах теперішньої вагітності. *Perinatologiya i Pediatriya*, 69(1), 70-73. <https://doi.org/10.15574/PP.2017.69.70>
2. Безшейко, В. Г. (2016). Діагностика постстресових розладів: погляд на проблему. *Медична психологія*, (1), 99-104.
3. Бойчук, О. Г., Коломійченко, Т. В., & Камінський, А. В. (2018). Значення антифосфоліпідних антитіл у жінок з безпліддям та психосоматичними розладами. *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*, 2(42), 36-43. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(42\).2018.172833](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(42).2018.172833)
4. Воробйова, І. І., Живецька-Денисова, А. А., Ткаченко, В. Б., Рудакова, Н. В., & Толкач, С. М. (2017). Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (огляд літератури). *Здоровье женщины*, (3), 113-117. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2017_3_24
5. Воробйова І. І. та ін. (2016). *Імуно-генетичні підходи до діагностики невіношування вагітності як мультифакторіального захворювання : метод. рек.* Національна академія медичних наук України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи.
6. Всесвітня медична асоціація. (2013). *Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».* https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text
7. Глушко, К. Т., & Гуменюк, І. В. (2024). Оцінка знань українських жінок щодо факторів ризику невіношування вагітності в практиці медсестри. *Медсестринство*, (1), 137-142. <https://doi.org/10.11603/2411-1597.2024.1.14510>

8. Горбунова, О. В., Зарічанська, Х. В., Щербінська, О. С., Нецкар, І. П., & Ярова, І. В. (2023). Біоценоз піхви та сучасні підходи до корекції вагінальних дисбіозів (огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки*, (5). <https://doi.org/10.30841/2708-8731.5.2023.286772>
9. Донської, Б. В., Чернишов, В. П., & Попова, Т. А. (2023). Комбінація метилпреднізолону та інтравенозного імуноглобуліну у лікуванні звичного завмирання вагітності у пацієток із підвищеною НК-цитотоксичністю на тлі гіперандрогенії. *Лікарська справа*, (2), 46-53. <https://doi.org/10.31640/LS-2023-2-05>
10. Жабченко, І. А. (2018). Звичне невиношування: що необхідно робити і чого робити не слід (огляд). *Health of Woman*, 127(1), 9-13. <https://doi.org/10.15574/HW.2018.127.9>
11. Жабченко, І. А., Корнієць, Н. Г., Коваленко, Т. М., Тертична-Телюк, С. В., Ліщенко, І. С., & Бондаренко, О. М. (2023). Війна, стрес, вагітність: як узгодити проблемні питання? *Репродуктивне здоров'я жінки*, (1), 21-28. <https://repro-health.com.ua/article/view/276245/271416>
12. Жабченко, І. А., Корнієць, Н. Г., Тертична-Телюк, С. В., & Коваленко, Т. М. (2018). Особливості психоемоційного стану вагітних жінок-переміщених осіб. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 22(1). [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22\(1\)-19](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-19)
13. Жабченко, І. А., Сюдмак, О. Р., & Коваленко, Т. М. (2017). Ожиріння у жінки як причина репродуктивних проблем. *Здоров'я жінки*, 126(10), 34-38.
14. Жабченко, І. А., Тертична-Телюк, С. В., Корнієць, Н. Г., & Коваленко, Т. М. (2019). Перинатальні аспекти збереження вагітності на тлі хронічного стресу. *Reproductive Endocrinology*, (45), 29-33. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.45.29-33>

15. Жабченко, І., Ліхачов, В., Корнієць, Н., Ліщенко, І., & Добровольська, Л. (2025). Звичне невиношування вагітності: стратегії подолання проблеми на прегравідарному етапі: Огляд літератури. *Репродуктивна ендокринологія*, (79), 39-50. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.79.39-50>
16. Жабченко, І. А., Задорожна, Т. Д., Тертична-Телюк, С. В., Ліхачов, В. К., Корнієць, Н. Г., Олешко, В. Ф., & Слепичко, Ю. М. (2023). Плацентарні порушення у вагітних–переміщених осіб в умовах персистентного стресу. *Репродуктивна ендокринологія*, (67), 107-113. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.67.107-113>
17. За матеріалами телемосту «Невиношування: сучасні аспекти ведення вагітності, важливі кроки від зачаття до народження здорової дитини». (2025). *Репродуктивне здоров'я жінки*, (3), 10–16. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2025.331466>
18. Інститут когнітивно-поведінкової терапії. (2017). *Шкала самооцінки наявності посттравматичного стресового розладу (PCL-C, цивільна версія, DSM-IV)* [PDF]. https://i-cbt.org.ua/wp-content/uploads/2017/11/PCL_%D0%9F%D0%A2%D0%A1%D0%A0.pdf
19. Камінський, А. В., & Харун, І. Л. (2023). Обґрунтування взаємозв'язку та «ефекту замкненого циклу» між посттравматичним стресовим розладом та звичним невиношуванням вагітності. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (3), 18-23. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283319>
20. Камінський, В. В., Венцковська, І. Б., Жданович, О. І., Воробей, Л. І., & Коломійченко, Т. В. (2020). Особливості психоемоційного стану вагітних із перинатальними втратами в анамнезі. *Психіатрія, психотерапія та клінічна психологія*, 11(1), 66-74. <https://doi.org/10.34883/PI.2020.11.1.006>

21. Косьянова, О. Ю., & Гайдай, О. К. (2025). Особливості копінг-поведінки у різних психотипів в умовах невизначеності. *Вчені записки ТНУ імені В. І. Вернадського. Серія: Психологія*, (3). <https://doi.org/10.32782/2709-3093/2025.3/03>
22. Куш, Ю. І., Вакал, Ю. С., & Чеберячко, Л. М. (2023). Зміни імунологічних показників під час вагітності: діагностичне значення (огляд проблеми). *Natural Journal*, (4). <https://doi.org/10.32782/naturaljournal.4.2023.2>
23. Луповяд, В. С., Бородай, І. С., Аралов, О. М., & Щербина, І. М. (2011). Звичне невиношування вагітності: сучасний погляд на стару проблему. *Міжнародний медичний журнал*, 17(4), 54-60.
24. Максименко, Л. Р. (2024). Удосконалення комплексу заходів прегравідарної підготовки та ведення вагітності у жінок із надлишковою масою тіла. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 97-107. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14265>
25. Малачинська, М. Й. (2025). Порівняльний аналіз рівня стресу та психосоціальних факторів у вагітних жінок різних груп в умовах воєнного стану в Україні. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 26-32. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2025.1.15405>
26. Маркін, Л. Б., & Малачинська, М. Й. (2025). Проблема впливу факторів війни на перебіг вагітності у жінок в Україні. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 5-12. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2024.2.15079>
27. Міністерство економіки, довкілля та сільського господарства України. (2025). *Наказ No 3073 від 12 грудня 2025 р. "Про внесення змін до Національного класифікатора ДК 003:2010 Класифікатор*

професій". <https://me.gov.ua/Documents/Detail/c2f864e1-dbaa-4fb5-b233-e634a87cf567>

28. Міністерство охорони здоров'я України, Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», & ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України». (2025). *Спонтанний викидень. Звичне невиношування вагітності: Клінічна настанова, заснована на доказах*. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2025/09/2025_kn_spontannuj-vykyden.pdf
29. Міністерство охорони здоров'я України. (2008). *Наказ МОЗ України від 03.11.2008 р. No 624 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року». Клінічний протокол «Невиношування вагітності»* (ред. станом на 08.05.2014). <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0624282-08#Text>
30. Міністерство охорони здоров'я України. (2011). *Наказ МОЗ України від 15.07.2011 No 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні"*. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-11#Text>
31. Міністерство охорони здоров'я України. (2014). *Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності»* (Наказ No 624 від 03.11.2008 із змінами). МОЗ України.
32. Міністерство охорони здоров'я України. (2016). *Наказ МОЗ України від 23.02.2016 No 121. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад»* (ред. станом на 23.02.2016). https://moz.gov.ua/storage/uploads/ec4ae01d-d0d3-4c0a-bf92-3cefbef633be/dn_1265_19072024_dod.pdf

33. Міністерство охорони здоров'я України. (2022). *Стандарти медичної допомоги «Аномальні вагінальні виділення»* (Наказ МОЗ України No 2264 від 15 грудня 2022 р.).
34. Мінцер, О. П. (2018). Статистичні методи дослідження при виконанні наукових робіт. *Практична медицина*, (8), 112-118.
35. Міщенко, В. П., & Міщенко, В. В. (2025). Клініко-лабораторні особливості перебігу першої половини вагітності в період війни в Україні. *Одеський медичний журнал*, (5), 26-31. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-5-4>
36. Міщенко, В. П., Міщенко, В. В., Лавриненко, Г. Л., та ін. (2021). Патогенетичне обґрунтування алгоритму підготовки до вагітності майбутніх батьків зі звичним невиношуванням в анамнезі жінок. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1). <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2021.1.12366>
37. Невгадовська, П. М., & Чечуга, С. Б. (2023). Діагностика хронічного ендометриту у жінок із звичним невиношуванням вагітності. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*, 1(67), 57-60. <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2023.67.10>
38. Ночвіна, О. А. (2019). Роль мікробіоценозу піхви в генезі невиношування вагітності. *Репродуктивна ендокринологія*, (45), 22-28. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2019.45.22-28>
39. Панов, В. В., & Дука, Ю. М. (2023). Особливості функціонування імунологічної толерантності під час вагітності (огляд літератури). *Перинатологія і педіатрія*, 1(93), 76-86. <https://doi.org/10.15574/PP.2023.93.76>
40. Петросова, В. І., Вакерич, М. М., Гасинець, Ю. С., та ін. (2025). Роль інфекційно-запальних факторів у невиношуванні вагітності жінок під час війни. *International Medical Herald*, 1(2(2)), 19-23. <https://doi.org/10.64108/imh.2025.2.2.19>

- 41.Пророк, Н. (ред.). (2018). Додаток 10: Опитувальник Бека для оцінювання рівня депресії. В *Основи реабілітаційної психології: подолання наслідків кризи. Навчальний посібник. Том 1* (с. 148-151). <https://www.osce.org/files/f/documents/a/a/430805.pdf>
- 42.Рада Європи. (1997). *Конвенція про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину* (Ов'єдо, 4 квітня 1997 року). Верховна Рада України. https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_334#Text
- 43.Ринда-Дзюрий, Н. А., & Говсєєв, Д. О. (2023). Ключові механізми, що лежать в основі невиношування вагітності (огляд літератури). *Здоров'я жінки*, 2(165), 35-39. <https://doi.org/10.15574/HW.2023.165.35>
- 44.Рожковська, Н. М., Надворна, О. М., & Железов, Д. М. (2023). Дисфункція плаценти у вагітних із посттравматичним стресовим розладом. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1), 44-47. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.1.13939>
- 45.Романенко, І. Ю. (2020). Динаміка показників психоемоційного стану жінок – внутрішньо переміщених осіб із загрозою переривання вагітності на фоні комплексного лікування. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 16(8), 686-691. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.8.2020.222890>
- 46.Скрипніков, А. М., Герасименко, Л. О., & Ісаков, Р. І. (2017). *Перинатальна психологія*. Медкнига-Київ.
- 47.Скрипченко, Н. Я., Воробйова, І. І., Мазур, Т. М., & Ткаченко, В. Б. (2019). Оцінювання цитокінового статусу жінок з невиношуванням вагітності. *Health of Woman*, 4(140), 59-63. <https://doi.org/10.15574/HW.2019.140.59>
- 48.Соловей, В. М. (2021). Прогнозування перинатальних ускладнень у жінок із невиношуванням вагітності в ранні терміни гестації (огляд

- літератури). *Клінічна та експериментальна патологія*, 20(3), 96-105.
<https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021>
- 49.Сторчак, Г. В., Страховецький, В. С., & Щедров, А. О. (2024). Тактика профілактики ускладнень вагітності у пацієнок із антифосфоліпідним синдромом. У *XXVIII International Scientific and Practical Conference «Prospects of Innovative Development in Science and Technology»*, Gothenburg, Sweden. International Scientific Unity.
http://repositsc.nuczu.edu.ua/bitstream/123456789/23012/1/Prospects_of_innovative_development_in_science_and_technology_June_19_21_2024_Gothenburg_Sweden.pdf#page=140
- 50.Сюсюка, В., Губа, Н., Соловійова, Н., Шевченко, А., Кирилук, О., & Сергієнко, М. (2025). Клініко-психологічні аспекти репродуктивних втрат. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (1), 22–27.
<https://doi.org/10.30841/2708-8731.1.2025.323705>
- 51.Турова, Л., & Курченко, А. (2020). Імуногенетичні провісники ризику викидня. *Імунологія та алергологія: наука і практика*, (3-4), 79-87.
<https://doi.org/10.37321/immunology.2020.3-4-09>
- 52.Фартушок, Т., Шваб, К., & Щудлик, С. (2023). Профілактика невиношування вагітності в умовах стресу під час військового стану. *Грааль науки*, 490-493. <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.17.03.2023.082>
- 53.Харун, І. Л. (2024). Дисфункції щитоподібної залози та ризику звичного невиношування вагітності у пацієнок з посттравматичним стресовим розладом. У *Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією* (с. 192-194). ДУ ІПЕП.
https://ipep.com.ua/data/admin/ckeditor/kcfinder/upload/files/2024/Conference/21-22_11_2024/materialy%20conferencii.pdf

- 54.Харун, І. Л. (2024). Оцінка ризиків звичного невиношування вагітності в пацієнок із посттравматичним стресовим розладом. *Репродуктивна ендокринологія*, (74), 48-54. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74.48-54>
- 55.Харун, І. Л. (2025). Звичне невиношування вагітності у жінок із посттравматичним стресовим розладом: міждисциплінарний підхід. У *Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини: матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції* (с. 144-147). ЗДМФУ. https://mphu.edu.ua/upload/razdel/250522_c_susp.zip
- 56.Харун, І. Л. (2025). Основні показники стилю життя жінок із посттравматичним стресовим розладом та їх роль у розвитку звичного невиношування вагітності. *Український медичний часопис*. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.265631>
- 57.Харун, І. Л. (2025). Особливості клінічного маршруту пацієнок зі звичним невиношуванням вагітності та посттравматичним стресовим розладом: міждисциплінарний підхід. *Український медичний часопис*. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.267574>
- 58.Харун, І. Л. (2026). Посттравматичний стресовий розлад – один з предикторів розвитку звичного невиношування вагітності у жінок, що постраждали від військових дій. У *Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини: матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції* (с. 239-241). ЗДМФУ. https://mphu.edu.ua/upload/razdel/260401_mc.zip
- 59.Харун, І., & Камінський, А. (2023). Ендокринні причини звичного невиношування вагітності у пацієнок із посттравматичним стресовим розладом: Огляд літератури. *Репродуктивна ендокринологія*, (70), 16-22. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.70.16-22>

- 60.Цмур, О. В., & Гецько, Н. В. (2024). Наслідки розродження жінок-носійок антитіл до тиреоїдної пероксидази. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, 1(97), 45-49. <https://doi.org/10.15574/PP.2024.97.45>
- 61.Шатковська, А. С., Горбатюк, О. Г., Григоренко, А. П., Бінковська, А. М., & Онишко, В. Ю. (2018). Особливості функції щитоподібної залози при вагітності. *Медичні аспекти здоров'я жінки*, 1(114), 52-58.
- 62.Шатковська, А. С., Григоренко, А. П., Горбатюк, О. Г., & Бінковська, А. М. (2021). Стрес-індуковані порушення гіпоталамо-гіпофізарної та периферичної ендокринної систем в організмі жінки. *Медичні аспекти здоров'я жінки*, 4(139), 23-27.
- 63.Щурук, Н. В. (2018). Особливості балансу цитокінів у жінок із репродуктивними втратами в анамнезі в динаміці ускладненої і неускладненої вагітності. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (1). <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.1.8803>
- 64.Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., et al. (2017). 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*, 27(3), 315-389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- 65.Ali, S., Majid, S., Niamat Ali, M., Taing, S., El-Serehy, H. A., & Al-Misned, F. A. (2020). Evaluation of etiology and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(10), 2809-2817. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.06.049>
- 66.American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, text revision (DSM-5-TR)*. American Psychiatric Association Publishing. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- 67.Aminbeidokhti, M., Qu, J. H., Belur, S., & Rajkovic, A., et al. (2024). Miscarriage risk assessment: A bioinformatic approach to identifying

- candidate lethal genes and variants. *Human Genetics*, 143(2), 185-195.
<https://doi.org/10.1007/s00439-023-02637-y>
68. Auriemma, R. S., Del Vecchio, G., Sciarati, R., Pirchio, R., et al. (2020). The interplay between prolactin and reproductive system: Focus on uterine pathophysiology. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 594370.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.594370>
69. Aventin, Á., Robinson, M., White, J., et al. (2025). Recurrent pregnancy loss, psychological distress and wellbeing support for women: A mixed-methods analysis. *BMC Women's Health*, 25, 535.
<https://doi.org/10.1186/s12905-025-04079-2>
70. Awolumat, O. J., Kang, A., Khokale, R., & Cancarevic, I. (2020). Role of low molecular weight heparin in the management of unexplained recurrent pregnancy loss: A review of literature. *Cureus*, 12(10), e10956.
<https://doi.org/10.7759/cureus.10956>
71. Barbouni, K., Jotautis, V., Metallinou, D., et al. (2025). When weight matters: How obesity impacts reproductive health and pregnancy – A systematic review. *Current Obesity Reports*, 14, 37.
<https://doi.org/10.1007/s13679-025-00629-9>
72. Białek, K. I., & Malmur, M. (2020). Risk of post-traumatic stress disorder in women after miscarriage. *Medical Studies/Studia Medyczne*, 36(2), 134-141.
73. Bilardi, J. E., et al. (2023). We know all too well the significant psychological impact of miscarriage and recurrent miscarriage: So where is the support? *Fertility and Sterility*, 120(5), 937-939.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.951>
74. Blanchard, E. B., Jones-Alexander, J., Buckley, T. C., & Forneris, C. A. (1996). Psychometric properties of the PTSD Checklist (PCL). *Behaviour Research and Therapy*, 34(8), 669-673. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(96\)00033-2](https://doi.org/10.1016/0005-7967(96)00033-2)

75. Blue, N. R., Page, J. M., & Silver, R. M. (2019). Genetic abnormalities and pregnancy loss. *Seminars in Perinatology*, 43(2), 66-73. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.12.002>
76. Bozdog, G., Mumusoglu, S., Zengin, D., Karabulut, E., & Yildiz, B. O. (2016). The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 31(12), 2841-2855. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>
77. Branch, D. W., & Heuser, C. (2010). Recurrent miscarriage. In D. Carrell & C. Peterson (Eds.), *Reproductive endocrinology and infertility*. Springer.
78. Bremner, J. D. (2006). Traumatic stress: Effects on the brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(4), 445-461. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/jbremner>
79. Brier, N. (1999). Understanding and managing the emotional reactions to a miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*, 93(1), 151-155. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00294-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00294-4)
80. Brown, H. K., McKnight, A., & Aker, A. (2022). Association between pre-pregnancy multimorbidity and adverse maternal outcomes: A systematic review. *Journal of Multimorbidity and Comorbidity*, 12, 26335565221096584. <https://doi.org/10.1177/26335565221096584>
81. Buysse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
82. Carp, H., Toder, V., Aviram, A., Daniely, M., Mashiach, S., & Barkai, G. (2001). Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertility and Sterility*, 75(4), 678-682. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01801-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01801-x)
83. Chambers, H. M., & Chan, F. Y. (2000). Support for women/families after perinatal death. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000452>

- 84.Chan, S. Y., Marsh, M. S., Gilbert, J., Boelaert, K., Evans, C., Dhillon-Smith, R., & Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2025). Management of thyroid disorders in pregnancy: Green-top guideline No. 76. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, *132*(8), e130-e161. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.18088>
- 85.Chechuga, S. B., Nochvina, E. A., & Abdalla, S. G. (2012). Pathogenetic therapy of pregnancy loss in women with hyperhomocysteinemia and progesterone deficiency. *Zdorov'e Zhenshchiny*, *5*(71), 80-85.
- 86.Christiansen, O. B. (2014). Research methodology in recurrent pregnancy loss. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, *41*(1), 19-39. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2013.10.001>
- 87.Christiansen, O. B., Steffensen, R., Nielsen, H. S., & Varming, K. (2008). Multifactorial etiology of recurrent miscarriage and its scientific and clinical implications. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, *66*(4), 257-267. <https://doi.org/10.1159/000149575>
- 88.Colamatteo, A., Fusco, C., Micillo, T., & Matarese, G., et al. (2023). Immunobiology of pregnancy: From basic science to translational medicine. *Trends in Molecular Medicine*, *29*(9), 711-725. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.05.009>
- 89.Coomarasamy, A., et al. (2021). Recurrent miscarriage: Evidence to accelerate action. *The Lancet*, *397*(10285), 1675-1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00681-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00681-4)
- 90.De Groot, C. J., Bloemenkamp, K. W., Duvekot, E. J., et al. (1999). Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: A case-control study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *181*(4), 975-980. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70335-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70335-2)
- 91.de la Rochebrochard, E., & Thonneau, P. (2002). Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European

- study. *Human Reproduction*, 17(6), 1649-1656.
<https://doi.org/10.1093/humrep/17.6.1649>
- 92.deMontigny, F., et al. (2017). Women's persistent depressive and perinatal grief symptoms following a miscarriage: The role of childlessness and satisfaction with healthcare services. *Archives of Women's Mental Health*, 20(5), 655-662. <https://doi.org/10.1007/s00737-017-0742-9>
- 93.Dobson, S. J. A., & Jayaprakasan, K. M. (2018). Aetiology of recurrent miscarriage and the role of adjuvant treatment in its management: A retrospective cohort review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 38(7), 967-974. <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1424811>
- 94.Dong, A. C., Morgan, J., Kane, M., Stagnaro-Green, A., & Stephenson, M. D. (2020). Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 113(3), 587-600.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.003>
- 95.Duane, M., Schliep, K., Porucznik, C. A., et al. (2022). Does a short luteal phase correlate with an increased risk of miscarriage? A cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22, 922. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05195-9>
- 96.Egan, A. M., Dow, M. L., & Vella, A. (2020). A review of the pathophysiology and management of diabetes in pregnancy. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(12), 2734-2746. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.02.019>
- 97.Egerup, P., Mikkelsen, A. P., Kolte, A. M., Westergaard, D., et al. (2020). Pregnancy loss is associated with type 2 diabetes: A nationwide case-control study. *Diabetologia*, 63(8), 1521-1529. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05154-z>
- 98.Elsayed, E. F., Tighiouart, H., Weiner, D. E., Griffith, J., Salem, D., Levey, A. S., & Sarnak, M. J. (2008). Waist-to-hip ratio and body mass index as

- risk factors for cardiovascular events in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 52(1), 49-57. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.04.002>
99. Empson, M., Lassere, M., Craig, J., & Scott, J. (2005). Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005(2), CD002859. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002859.pub2>
100. Engelhard, I. M. (2004). Miscarriage as a traumatic event. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 47(3), 547-551. <https://doi.org/10.1097/01.grf.0000129920.38874.0d>
101. Engelhard, I. M., van den Hout, M. A., & Arntz, A. (2001). Posttraumatic stress disorder after pregnancy loss. *General Hospital Psychiatry*, 23(2), 62-66. [https://doi.org/10.1016/s0163-8343\(01\)00124-4](https://doi.org/10.1016/s0163-8343(01)00124-4)
102. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik, R., Christiansen, O. B., Elson, J., Kolte, A. M., Lewis, S., Middeldorp, S., Mcheik, S., Peramo, B., Quenby, S., Nielsen, H. S., van der Hoorn, M. L., Vermeulen, N., & Goddijn, M. (2023). ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss: An update in 2022. *Human Reproduction Open*, 2023(1), hoad002. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad002>
103. Farren, J., Jalmbrant, M., Ameye, L., Joash, K., Mitchell-Jones, N., Tapp, S., Timmerman, D., & Bourne, T. (2016). Post-traumatic stress, anxiety and depression following miscarriage or ectopic pregnancy: A prospective cohort study. *BMJ Open*, 6(11), e011864. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011864>
104. Farren, J., Jalmbrant, M., Falconieri, N., & Bourne, T., et al. (2020). Posttraumatic stress, anxiety and depression following miscarriage and ectopic pregnancy: A multicenter, prospective, cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(4), 367.e1-367.e22. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.10.102>

105. Farren, J., Mitchell-Jones, N., Verbakel, J. Y., Timmerman, D., Jalmbrant, M., & Bourne, T. (2018). The psychological impact of early pregnancy loss. *Human Reproduction Update*, *24*(6), 731-749. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy025>
106. Gao, T., Xiang, H., Wu, Q. N., Zhu, L. S., Pei, W. J., Fu, W. J., & Chou, T. S. (2025). Advances in the research of comorbid insomnia and depression: Mechanisms, impacts, and interventions. *Frontiers in Psychiatry*, *16*, 1468212. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2025.1468212>
107. Ghosh, J., Papadopoulou, A., Devall, A. J., Jeffery, H. C., et al. (2021). Methods for managing miscarriage: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *6*(6), CD012602. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012602.pub2>
108. Godines-Enriquez, M. S., Miranda-Velásquez, S., & Reyes-Muñoz, E., et al. (2021). Prevalence of thyroid autoimmunity in women with recurrent pregnancy loss. *Medicina*, *57*(2), 96. <https://doi.org/10.3390/medicina57020096>
109. Goral, A., Feder-Bubis, P., Lahad, M., Galea, S., O'Rourke, N., & Aharonson-Daniel, L. (2021). Development and validation of the Continuous Traumatic Stress Response scale (CTSR) among adults exposed to ongoing security threats. *PLoS ONE*, *16*(5), e0251724. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251724>
110. Guan, D., Sun, W., Gao, M., Chen, Z., & Ma, X. (2024). Immunologic insights in recurrent spontaneous abortion: Molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *177*, 117082. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117082>
111. Guo, L., Guo, A., Guo, Y., et al. (2025). Enrichment of decidual CD11c+CD8+ T cells with altered immune function in early pregnancy

- loss. *Nature Communications*, *16*, 6678. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61992-8>
112. Huang, N., Chi, H., & Qiao, J. (2020). Role of regulatory T cells in regulating fetal-maternal immune tolerance in healthy pregnancies and reproductive diseases. *Frontiers in Immunology*, *11*, 1023. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01023>
113. Hunter, A., Tussis, L., & MacBeth, A. (2017). The presence of anxiety, depression and stress in women and their partners during pregnancies following perinatal loss: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *223*, 153-164.
114. Inversetti, A., Perna, G., Lalli, G., Grande, G., & Di Simone, N. (2023). Depression, stress and anxiety among women and men affected by recurrent pregnancy loss (RPL): A systematic review and meta-analysis. *Life*, *13*(6), 1268. <https://doi.org/10.3390/life13061268>
115. Jafari, A., Naghshi, S., Shahinfar, et al. (2022). Relationship between maternal caffeine and coffee intake and pregnancy loss: A grading of recommendations assessment, development, and evaluation-assessed, dose-response meta-analysis of observational studies. *Frontiers in Nutrition*, *9*, 886224. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.886224>
116. Katz, V. L., & Kuller, J. A. (1994). Recurrent miscarriage. *American Journal of Perinatology*, *11*(6), 386-397. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994603>
117. Kaur, R., & Gupta, K. (2016). Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *International Journal of Applied & Basic Medical Research*, *6*(2), 79-83. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.179024>
118. Kaysen, D., Rhew, I. C., Bittinger, J., et al. (2019). Prevalence and factor structure of PTSD in DSM-5 versus DSM-IV in a national sample

- of sexual minority women. *Journal of Interpersonal Violence*, 36 (21-22), NP12388–NP12410. <https://doi.org/10.1177/0886260519892960>
119. Ke, R. W. (2014). Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 41(1), 103-112. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2013.10.003>
120. Kennedy, R. L., Malabu, U. H., Jarrod, G., Nigam, P., Kannan, K., & Rane, A. (2010). Thyroid function and pregnancy: Before, during and beyond. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 30(8), 774-783. <https://doi.org/10.3109/01443615.2010.517331>
121. Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Chatterji, S., Lee, S., Ormel, J., Ustün, T. B., & Wang, P. S. (2009). The global burden of mental disorders: An update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 18(1), 23-33. <https://doi.org/10.1017/s1121189x00001421>
122. Kharun, I. (2024). Assessment of the risks of recurrent pregnancy loss in patients with post-traumatic stress disorder. *Reproductive Endocrinology*, (74), 48-54. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74.48-54>
123. Kharun, I. L. (2025). Mechanisms of developing recurrent miscarriage: The role of posttraumatic stress disorder. *Ukrainian Journal of Health of Woman*, 2(177), 26-35. [https://doi.org/10.15574/HW.2025.2\(177\).2635](https://doi.org/10.15574/HW.2025.2(177).2635)
124. Kharun, I. L., & Kaminskiy, A. V. (2024). Особливості ведення пацієнтки зі звичним невиношуванням вагітності, посттравматичним стресовим розладом і дисфункцією щитоподібної залози: клінічний випадок. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, (2(98)), 128-133. <https://doi.org/10.15574/PP.2024.98.128>
125. Kiran, Z., Sheikh, A., Humayun, K. N., & Islam, N. (2021). Neonatal outcomes and congenital anomalies in pregnancies affected by

- hypothyroidism. *Annals of Medicine*, 53(1), 1560-1568.
<https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1970798>
126. Kojok, D., Ghazeeri, G., & Kutteh, W. H. (2023). Recurrent miscarriage. In A. S. Laganà & A. Guglielmino (Eds.), *Management of infertility: A practical approach* (Chap. 26). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-89907-9.00026-0>
127. Kolte, A. M., Olsen, L. R., Mikkelsen, E. M., Christiansen, O. B., & Nielsen, H. S. (2015). Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction*, 30(4), 777-782. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev014>
128. Kosova, G., Stephenson, M. D., Lynch, V. J., & Ober, C. (2015). Evolutionary forward genomics reveals novel insights into the genes and pathways dysregulated in recurrent early pregnancy loss. *Human Reproduction*, 30(3), 519-529. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu355>
129. Kuhlmann, E., Scharli, P., Schick, M., Ditzen, B., Langer, L., Strowitzki, T., Wischmann, T., & Kuon, R. J. (2023). The posttraumatic impact of recurrent pregnancy loss in both women and men. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 83(1), 88-96. <https://doi.org/10.1055/a-1916-9180>
130. La, X., Wang, W., Zhang, M., & Liang, L. (2021). Definition and multiple factors of recurrent spontaneous abortion. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1300, 231-257.
https://doi.org/10.1007/978-981-33-4187-6_11
131. Lachmi-Epstein, A., Mazor, M., & Bashiri, A. (2012). Psychological and mental aspects and "tender loving care" among women with recurrent pregnancy losses. *Harefuah*, 151(11), 633-637.
132. Ladenson, P. W., Singer, P. A., Ain, K. B., Bagchi, N., Bigos, S. T., Levy, E. G., Smith, S. A., Daniels, G., Cohen, H. C., & American Thyroid Association. (2000). American Thyroid Association guidelines for

- detection of thyroid dysfunction. *Archives of Internal Medicine*, *160*(11), 1573-1575.
133. Larsen, E. C., Christiansen, O. B., Kolte, A. M., & Macklon, N. (2013). New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Medicine*, *11*, 154. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-154>
134. Lawrence, S., & Scofield, R. H. (2024). Post traumatic stress disorder associated hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and physical illness. *Brain, Behavior, & Immunity – Health*, *41*, 100849. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100849>
135. Legro, R. S., Arslanian, S. A., Ehrmann, D. A., et al. (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *98*(12), 4565-4592. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>
136. Lei, A. A., Phang, V. W. X., Lee, Y. Z., Kow, A. S. F., Tham, C. L., Ho, Y. C., & Lee, M. T. (2025). Chronic stress-associated depressive disorders: The impact of HPA axis dysregulation and neuroinflammation on the hippocampus – A mini review. *International Journal of Molecular Sciences*, *26*(7), 2940. <https://doi.org/10.3390/ijms26072940>
137. Li, D., Zheng, L., Zhao, D., Xu, Y., & Wang, Y. (2021). The role of immune cells in recurrent spontaneous abortion. *Reproductive Sciences*, *28*(12), 3303-3315. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00599-y>
138. Li, Q., Chen, S., Chen, & Ashley Moffett, et al. (2024). Inhibition of trophoblast autophagy induces pregnancy loss through activating decidual NK cytotoxicity and restraining trophoblast invasion. *Cell Stem Cell*, *31*(2), 236-251.e8. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.11.007>
139. Li, Q., Chen, S., Dong, X., Fu, S., et al. (2023). The progress of research on genetic factors of recurrent pregnancy loss. *Genetics Research*, *2023*, 9164374. <https://doi.org/10.1155/2023/9164374>

140. Lima, J., Guerreiro, J., Ângelo-Dias, M., Serra, S. S., Costa, T., Marto, N., de Pinho, J. F., Costa, J., Ruano, R., & Duarte, G. S. (2025). Efficacy of therapeutic interventions for idiopathic recurrent pregnancy loss: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Medicine*, *12*, 1569819. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1569819>
141. Linehan, L. A., et al. (2022). Reproductive outcomes following recurrent first-trimester miscarriage: A retrospective cohort study. *Human Reproduction Open*, *2022*(4), hoac045. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac045>
142. Linehan, L., Hennessy, M., & O'Donoghue, K. (2023). Recurrent miscarriage and infertility: A national service evaluation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *43*(2), 2241916. <https://doi.org/10.1080/01443615.2023.2241916>
143. Liu, M., Wang, D., & Chen, H., et al. (2022). Association of thyroid peroxidase antibodies with the rate of first-trimester miscarriage in euthyroid women with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Frontiers in Endocrinology*, *13*, 966565. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.966565>
144. Lo, W., Rai, R., Hameed, A., Brailsford, S. R., Al-Ghamdi, A. A., & Regan, L. (2012). The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage. *Journal of Family & Community Medicine*, *19*(3), 167-171. <https://doi.org/10.4103/2230-8229.102316>
145. Loizidou, E. M., Kucherenko, A., Tatarsky, P., Chernushyn, S., Livshyts, G., Gulkovskyi, R., Vorobiova, I., Antipkin, Y., Gorodna, O., Kaakinen, M. A., Prokopenko, I., & Livshits, L. (2021). Risk of Recurrent Pregnancy Loss in the Ukrainian Population Using a Combined Effect of Genetic Variants: A Case-Control Study. *Genes*, *12*(1), 64. <https://doi.org/10.3390/genes12010064>

146. Louwen, F., Kreis, N. N., Ritter, A., & Yuan, J. (2024). Maternal obesity and placental function: Impaired maternal-fetal axis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *309*(6), 2279-2288. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07462-w>
147. Makhseed, M., Raghupathy, R., Azizieh, F., Omu, A., Al-Shamali, E., & Ashkanani, L. (2001). Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions. *Human Reproduction*, *16*(10), 2219-2226. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.10.2219>
148. Mégier, C., Dumery, G., & Luton, D. (2023). Iodine and thyroid maternal and fetal metabolism during pregnancy. *Metabolites*, *13*(5), 633. <https://doi.org/10.3390/metabo13050633>
149. Melnyk, Yu. B., & Stadnik, A. V. (2025). *Profil zdorovoho sposobu zhyttia (versiia dlia doroslykh) [Health-Promoting Lifestyle Profile (Adult Version)]*. KRPOCH. <https://doi.org/10.26697/sri.krpoch/melnyk.stadnik.4.2025>
150. Melo, P., Dhillon-Smith, R., Islam, M. A., Devall, A., & Coomarasamy, A. (2023). Genetic causes of sporadic and recurrent miscarriage. *Fertility and Sterility*, *120*(5), 940-944. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.952>
151. Miyakis, S., Lockshin, M. D., Atsumi, T., Branch, D. W., et al. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, *4*(2), 295-306. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
152. Morelli, S. S., Mandal, M., Goldsmith, L. T., Kashani, B. N., & Ponzio, N. M. (2015). The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development. *Research and Reports in Biology*, *6*, 171-189. <https://doi.org/10.7282/T30C4XRF>

153. Morisky, D. E., Green, L. W., & Levine, D. M. (1986). Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*, 24(1), 67-74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>
154. Moustakli, E., Potiris, A., Zikopoulos, & Stavros, S., et al. (2025). Immunological factors in recurrent pregnancy loss: Mechanisms, controversies, and emerging therapies. *Biology*, 14(7), 877. <https://doi.org/10.3390/biology14070877>
155. Murvai, V. R., Galiş, R., Panaitescu, A., Radu, C. M., Ghitea, T. C., Trif, P., Onița-Avram, M., Vesa, A. A., & Huniadi, A. (2025). Antiphospholipid syndrome in pregnancy: A comprehensive literature review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 25(1), 337. <https://doi.org/10.1186/s12884-025-07471-w>
156. Napryeyenko, O., & Dolynskiy, P. (2024). Post-traumatic stress disorder (PTSD) and associated depressive symptoms among residents of the regions heavily affected by the Russian aggression. *Psychosomatic Medicine and General Practice*, 9(2), e0902517. <https://doi.org/10.26766/pmgp.v9i2.517>
157. National Institute for Health and Care Excellence. (2019). *Thyroid disease: Assessment and management* (NICE Guideline No. 145). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng145>
158. Negro, R. (2021). Outcomes in pregnant patients with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: A critical appraisal of recent randomized controlled trials. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 21(8), 1387-1391. <https://doi.org/10.2174/1871530320999201116200153>
159. Nepomnaschy, P. A., Welch, K. B., McConnell, D. S., Low, B. S., Strassmann, B. I., & England, B. G. (2006). Cortisol levels and very early pregnancy loss in humans. *Proceedings of the National Academy of*

- Sciences of the United States of America*, 103(10), 3938-3942.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0511183103>
160. Nevhadovska, P. M., Chechuga, S. B., Nochvina, E. A., & Dzis, N. P. (2020). Clinical characteristics of women with recurrent pregnancy loss and chronic endometritis. *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 24(4), 629-633. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(4\)-12](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-12)
161. Ng, K. Y. B., Cherian, G., Kermack, A. J., Bailey, S., Macklon, N., Sunkara, S. K., & Cheong, Y. (2021). Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Scientific Reports*, 11(1), 7081. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86445-2>
162. Nichols, A. R., Chavarro, J. E., & Oken, E. (2024). Reproductive risk factors across the female lifecourse and later metabolic health. *Cell Metabolism*, 36(2), 240-262. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.01.002>
163. Oliver, R., & Basit, H. (2023, April 17). Embryology, fertilization. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542186/>
164. Ozawa, H. (2022). Kisspeptin neurons as an integration center of reproductive regulation. *Reproductive Medicine and Biology*, 21, e12419. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12419>
165. Pan, J., Zhu, X., Xu, L., et al. (2025). Effects of sleep quality, anxiety, and depression on miscarriage among pregnant women: A multi-center prospective observational study. *Translational Psychiatry*, 15, 131. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03363-x>
166. Papas, R. S., & Kutteh, W. H. (2020). A new algorithm for the evaluation of recurrent pregnancy loss redefining unexplained miscarriage: Review of current guidelines. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 32(5), 371-379. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000647>

167. Pei, C.-Z., Kim, Y. J., & Baek, K.-H. (2019). Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects. *Obstetrics & Gynecology Science*, 62(4), 212-223. <https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.4.212>
168. Pluchino, N., Drakopoulos, P., Wenger, J. M., Petignat, P., Streuli, I., & Genazzani, A. R. (2014). Hormonal causes of recurrent pregnancy loss (RPL). *Hormones*, 13(3), 314-322. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1505>
169. Pocius, B. (2019). The ICD-11 has been adopted by the World Health Assembly. *World Psychiatry*, 18(3), 371-372. <https://doi.org/10.1002/wps.20689>
170. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2012). Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 98(5), 1103-1111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048>
171. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2020). Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertility and Sterility*, 113(3), 533-535. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.025>
172. Qu, F., Wu, Y., Zhu, Y. H., et al. (2017). The association between psychological stress and miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 1731. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01792-3>
173. Quenby, S., Gallos, I. D., Dhillon-Smith, R. K., & Coomarasamy, A. (2021). Miscarriage matters: The epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *The Lancet*, 397(10285), 1658-1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)
174. Rai, R., Clifford, K., & Regan, L. (1996). The modern preventative treatment of recurrent miscarriage. *British Journal of Obstetrics and*

- Gynaecology*, 103(2), 106-110. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1996.tb09658.x>
175. Rasch, V. (2003). Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: Risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 82(2), 182-188. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0412.2003.00078.x>
176. Regan, L., Rai, R., Saravelos, S., Li, T. C., & Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2023). Recurrent miscarriage: Green-top guideline No. 17. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 130(12), e9–e39. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17515>
177. Robker, R. L., Akison, L. K., & Bennett, B. D. (2016). Obesity as a reproductive disorder: Mechanisms and consequences. *Human Reproduction Update*, 22(2), 165-181. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv052>
178. Rondo, P. H., Ferreira, R. F., Nogueira, F., Ribeiro, M. C., Lobert, H., & Artes, R. (2003). Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *European Journal of Clinical Nutrition*, 57, 266-272.
179. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*, 19(1), 41-47. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>
180. Ruggiero, K. J., Del Ben, K., Scotti, J. R., & Rabalais, A. E. (2003). Psychometric properties of the PTSD Checklist – Civilian Version. *Journal of Traumatic Stress*, 16(5), 495-502. <https://doi.org/10.1023/A:1025714729117>
181. Setiawan, E., Wilson, A. A., Mizrahi, R., Rusjan, P. M., Miler, L., Rajkowska, G., Suridjan, I., Kennedy, J. L., Rekkas, P. V., Houle, S., & Meyer, J. H. (2015). Role of translocator protein density, a marker of

- neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry*, 72(3), 268-275.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2427>
182. Shaban, Z., Dolatian, M., Shams, J., Alavi-Majd, H., Mahmoodi, Z., & Sajjadi, H. (2013). Post-traumatic stress disorder (PTSD) following childbirth: Prevalence and contributing factors. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 15(3), 177-182.
183. Sharma, S., Rodrigues, P. R. S., Zaher, S., Davies, L. C., & Ghazal, P. (2022). Immune-metabolic adaptations in pregnancy: A potential stepping-stone to sepsis. *EBioMedicine*, 86, 104337.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104337>
184. Sherrard, J., Wilson, J., Donders, G., Mendling, W., & Jensen, J. S. (2019). 2018 European IUSTI/WHO guideline on the management of vaginal discharge. *Reproductive Endocrinology*, (48), 34-41.
<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2019.48.34-41>
185. Shi, L., Cui, L., Yang, L., He, L., Jia, L., Bai, W., Wang, L., & Xu, W. (2024). Hotspots and frontiers in luteal phase defect research: An in-depth global trend bibliometric and visualization analysis over a 52-year period. *Heliyon*, 10(15), e35088.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e35088>
186. Śmigielska-Mikołajczyk, M. J., Szostak, A., Szeliga, A., Szopińska, K., Graca, M., Korta, K., & Łowicka, W. (2024). The influence of lifestyle on female fertility: Review of the literature. *Quality in Sport*, 21, 53937.
<https://doi.org/10.12775/QS.2024.21.53937>
187. Stefanidou, E. M., Caramellino, L., Patriarca, A., & Menato, G. (2011). Maternal caffeine consumption and sine causa recurrent miscarriage. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 158(2), 220-224.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.04.024>

188. Steyerberg, E. W. (2019). *Clinical prediction models* (2nd ed.). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-16399-0>
189. Stirrat, G. M. (1990). Recurrent miscarriage. *The Lancet*, 336(8716), 673-675. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92159-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92159-f)
190. Suker, A., Li, Y., Robson, D., Marren, A., & Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial Evidence (ACCEPT) group. (2024). Australasian recurrent pregnancy loss clinical management guideline 2024 Part I. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 64(5), 432-444. <https://doi.org/10.1111/ajo.13821>
191. Sundermann, A. C., Hartmann, K. E., Jones, S. H., Torstenson, E. S., & Velez Edwards, D. R. (2017). Interpregnancy interval after pregnancy loss and risk of repeat miscarriage. *Obstetrics & Gynecology*, 130(6), 1312-1318. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002318>
192. Tańska, K., Gietka-Czernel, M., Glinicki, P., & Kozakowski, J. (2023). Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1049665. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1049665>
193. Tatarchuk, T., Honcharuk, N., Pedachenko, N., Konkov, D., Kalinchuk, A., Manzhali, E., Znamenska, T., Tutchenko, T., & Haytovych, M. (2024). Resolution of the I Ukrainian forum on miscarriages. *Reproductive Endocrinology*, (73), 35-44. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.73.35-44>
194. Tavoli, Z., Mohammadi, M., Tavoli, A., Moini, A., Effatpanah, M., Khedmat, L., & Montazeri, A. (2018). Quality of life and psychological distress in women with recurrent miscarriage: A comparative study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 16(1), 150. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0982-z>
195. Tessema, G. A., Håberg, S. E., Pereira, G., Regan, A. K., Dunne, J., & Magnus, M. C. (2022). Interpregnancy interval and adverse pregnancy

- outcomes among pregnancies following miscarriages or induced abortions in Norway (2008–2016): A cohort study. *PLoS Medicine*, 19(11), e1004129. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004129>
196. Thangaratinam, S., Tan, A., Knox, E., Kilby, M. D., Franklyn, J., & Coomarasamy, A. (2011). Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: Meta-analysis of evidence. *BMJ*, 342, d2616.
197. Ticconi, C., Nicastri, E., D'Ippolito, S., Chiaramonte, C., Pietropolli, A., Scambia, G., & Di Simone, N. (2023). Diagnostic factors for recurrent pregnancy loss: An expanded workup. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 308(1), 127-142. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07001-z>
198. Toth, B., Bohlmann, M., Hancke, K., et al. (2022). Recurrent miscarriage: Diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022). *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 83(1), 49-78. <https://doi.org/10.1055/a-1895-9940>
199. Turesheva, A., Aimagambetova, G., Ukybassova, T., Marat, A., & Atageldiyeva, K., et al. (2023). Recurrent pregnancy loss etiology, risk factors, diagnosis, and management: Fresh look into a full box. *Journal of Clinical Medicine*, 12(12), 4074. <https://doi.org/10.3390/jcm12124074>
200. Turton, P., Hughes, P., Evans, C. D. H., & Fainman, D. (2001). Incidence, correlates and predictors of post-traumatic stress disorder in the pregnancy after stillbirth. *The British Journal of Psychiatry*, 178, 556-560.
201. Umme Kulsum, Tanzila Halim, Khondoker Qumruzzaman, Md. Saiful Islam, et al. (2025). Risk factors associated with pregnancy outcomes in patients with recurrent pregnancy loss after treatment in fetomaternal medicine department, BSMMU, Dhaka, Bangladesh. *South Eastern European Journal of Public Health*, 4423-4439. <https://doi.org/10.70135/seejph.vi.6242>

202. Uța, C., Tîrziu, A., Zimbru, E. L., Zimbru, R. I., Georgescu, M., Haidar, L., & Panaitescu, C. (2024). Alloimmune causes of recurrent pregnancy loss: Cellular mechanisms and overview of therapeutic approaches. *Medicina*, *60*(11), 1896. <https://doi.org/10.3390/medicina60111896>
203. Vatier, C., Poitou, C., & Clément, K. (2014). Evaluation of visceral fat in massive obesity. In R. R. Watson (Ed.), *Nutrition in the prevention and treatment of abdominal obesity* (pp. 67-77). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407869-7.00006-4>
204. von Känel, R., Hepp, U., Kraemer, B., Traber, R., Keel, M., Mica, L., & Schnyder, U. (2007). Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *41*(9), 744-752. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.06.009>
205. Walker, S. N., Sechrist, K. R., & Pender, N. J. (1987). The Health-Promoting Lifestyle Profile: Development and psychometric characteristics. *Nursing Research*, *36*, 76-81. <https://doi.org/10.1097/00006199-198703000-00002>
206. Weng, J., Couture, C., & Girard, S. (2023). Innate and adaptive immune systems in physiological and pathological pregnancy. *Biology*, *12*(3), 402. <https://doi.org/10.3390/biology12030402>
207. Wong, L. F., Schliep, K. C., Silver, R. M., et al. (2015). The effect of a very short interpregnancy interval and pregnancy outcomes following a previous pregnancy loss. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *212*(3), 375.e1–375.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.09.020>
208. World Health Organization. (1977). Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstetrica*

- et Gynecologica Scandinavica*, 56(3), 247-253.
<https://doi.org/10.3109/00016347709162009>
209. World Health Organization. (1995). *Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee* (WHO Technical Report Series No. 854). World Health Organization.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37003/WHO_TRS_854.pdf
210. World Health Organization. (2005). *Report of a WHO technical consultation on birth spacing*. World Health Organization.
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/69855>
211. World Health Organization. (2015). *International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10): F43.1 Post-traumatic stress disorder*. World Health Organization.
<https://icd.who.int/browse10/2015/en#/F43.1>
212. Wu, A. N., Yu, R. X., Song, K. W., & Tuo, Y. (2025). Genetic polymorphisms in folate metabolism and their association with recurrent spontaneous abortion. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 38(1). <https://doi.org/10.1080/14767058.2025.2505769>
213. Yang, X., Wang, R., Zhang, W., et al. (2024). Predicting risk of the subsequent early pregnancy loss in women with recurrent pregnancy loss based on preconception data. *BMC Women's Health*, 24(1), 381.
<https://doi.org/10.1186/s12905-024-03206-9>
214. Zhabchenko, I., & Tertychnaya-Telyuk, S. (2018). Posttraumatic syndrome during pregnancy: Expectations and reality. *Technology Transfer: Innovative Solutions in Medicine*, 42-45.
<https://doi.org/10.21303/2585-663.2018.00779>
215. Zhabchenko, I., Likhachev, V., Korniets, N., Lishchenko, I., & Dobrovolska, L. (2025). Recurrent miscarriage: Strategies for overcoming the problem in the pre-pregnancy stage: Literature review. *Reproductive*

- Endocrinology*, (79), 39-50. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2025.79.39-50>
216. Zhang, L., Du, Y., Zhou, J., Li, J., et al. (2023). Diagnostic workup of endocrine dysfunction in recurrent pregnancy loss: A cross-sectional study in Northeast China. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1215469. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1215469>
217. Zhao, W., Li, Z., Cai, B., Zhang, H., Wang, Y., & Liu, J. (2024). Impact of dehydroepiandrosterone sulfate and free androgen index on pregnancy and neonatal outcomes in PCOS patients. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 22(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01212-y>
218. Zhivetska-Denysova, A. A., Vorobyova, I. I., Tkachenko, V. B., & Rudakova, N. V. (2017). Pregnancy loss: Current approaches to diagnosis, prevention and treatment. *Perinatologiya i Pediatriya*, 2(70), 91-98. <https://doi.org/10.15574/PP.2017.70.91>
219. Zierle-Ghosh, A., & Jan, A. (2023). Physiology, body mass index. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535456/>

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧКИ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Харун, І., & Камінський, А. (2023). Ендокринні причини звичного невиношування вагітності у пацієнок із посттравматичним стресовим розладом: Огляд літератури. *Репродуктивна ендокринологія*, (70), 16-22. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2023.70.16-22> (Здобувачкою проведено аналіз літературних джерел, узагальнено результати дослідження, підготовлено статтю до друку)
2. Камінський, А. В., & Харун, І. Л. (2023). Обґрунтування взаємозв'язку та «ефекту замкненого циклу» між посттравматичним стресовим розладом та звичним невиношуванням вагітності. *Репродуктивне здоров'я жінки*, (3), 18-23. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283319> (Здобувачкою проведено підбір літературних джерел, здійснено набір клінічного матеріалу, узагальнено результати дослідження, підготовлено статтю до друку)
3. Kharun, I. L., & Kaminskiy, A. V. (2024). Особливості ведення пацієнтки зі звичним невиношуванням вагітності, посттравматичним стресовим розладом і дисфункцією щитоподібної залози: клінічний випадок. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, (2 (98)), 128-133. <https://doi.org/10.15574/PP.2024.98.128> (Здобувачкою проведено підбір літературних джерел, здійснено набір клінічного матеріалу, узагальнено результати дослідження, підготовлено статтю до друку)
4. Харун, І. Л. (2024). Оцінка ризиків звичного невиношування вагітності в пацієнок із посттравматичним стресовим розладом. *Репродуктивна ендокринологія*, (74), 48-54. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74.48-54>

5. Харун, І. Л. (2025). Основні показники стилю життя жінок із посттравматичним стресовим розладом та їх роль у розвитку звичного невиношування вагітності. *Український медичний часопис*. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.265631>
6. Kharun I.L. (2025). Mechanisms of developing recurrent miscarriage: the role of posttraumatic stress disorder. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2(177): 26-35. [https://doi: 10.15574/HW.2025.2\(177\).2635](https://doi: 10.15574/HW.2025.2(177).2635)
7. Харун, І. Л. (2025). Особливості клінічного маршруту пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності та посттравматичним стресовим розладом: міждисциплінарний підхід. *Український медичний часопис*. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.267574>
8. Харун, І. Л. (2024). Дисфункції щитоподібної залози та ризики звичного невиношування вагітності у пацієнток з посттравматичним стресовим розладом. У *Ендокринна патологія у віковому аспекті: матеріали науково-практичної конференції з онлайн-трансляцією*, 192-194. ДУ ШОУ ІМП. https://iper.com.ua/data/admin/ckeditor/kcfinder/upload/files/2024/Conferencii/21-22_11_2024/materialy%20conferencii.pdf
9. Харун, І. Л. (2025). Звичне невиношування вагітності у жінок із посттравматичним стресовим розладом: міждисциплінарний підхід. У *Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини: матеріали VI Міжнародної науково-практичної конференції*. с. 144-147. ЗДМФУ. https://mphu.edu.ua/upload/razdel/250522_c_susp.zip
10. Харун, І. Л. (2026). Посттравматичний стресовий розлад – один з предикторів розвитку звичного невиношування вагітності у жінок, що постраждали від військових дій. У *Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини: матеріали VII Міжнародної науково-практичної конференції*. с. 239-241. ЗДМФУ. https://mphu.edu.ua/upload/razdel/260401_mc.zip

Додаток В
ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ
ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Науково-практична конференція ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» «Ендокринна патологія у віковому аспекті». (20-21.11.2025, м. Київ).

VI Міжнародна науково-практична конференція «Соціально-етичні та деонтологічні проблеми сучасної медицини» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету. (20-21.02.2025, м. Запоріжжя).

Науково-практична конференція студентів та молодих вчених «YOUNG SCIENCE 5.0» (24 травня 2024, м. Київ).

Щорічна Науково-практична конференція «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні 2025» Дніпровського державного медичного університету. (03-04 квітня 2025, м. Дніпро).

V Науково-практична конференція з міжнародною участю «Психіатрія, наркологія, клінічна психологія та загальна медична практика: міждисциплінарні питання сучасності». (04-05 червня 2026, м. Київ).

XXIV FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, (9-13 жовтня 2023 року, м. Париж).

Мультидисциплінарна фахова школа «Збереження здоров'я жінки» (2-3 травня 2025 року, м. Київ).

Науково-практичний майстер-класу «Вагітність високого ризику: особливості діагностичної навігації» (10-11 жовтня 2025 року, м. Київ).

Додаток С Шкала самооцінки PCL -C (цивільна версія)

Ім'я _____

Інструкція щодо заповнення: внизу перераховано проблеми або скарги, які людина може мати внаслідок стресового (травматичного) досвіду у минулому

Будь ласка. Прочитайте кожен пункт уважно, та поставте позначку «X» у графі, що найбільш чітко відображає частоту з якою Вас турбувало це питання *минулого місяця*

№;	Питання	Не було зовсім (1)	Інколи (2)	Помірно (3)	Часто (4)	Дуже часто (5)
1	Думки і спогади, що повторюються і турбують, або нав'язливі картини травматичного досвіду з минулого?					
2	Повторювані, турбуючі сни про травматичний досвід з минулого?					
3	Чи часто ви починаєте діяти так, як у травмуючій ситуації, або почуваетесь, ніби ви ще там, ніби вона знову повторюється (переживаєте ситуацію знову)?					
4	Почуваетесь пригніченим, засмучуєтесь, якщо дещо нагадує вам травматичну ситуацію з минулого?					
5	Фізично реагуєте (тобто - сильне серцебиття, проблеми з диханням або сильне потіння) коли щось нагадує Вам про травматичний досвід з минулого?					
6	Уникаєте думок або розмов про травматичну ситуацію у минулому або уникаєте почуттів, пов'язаних з цією ситуацією?					
7	Уникаєте певної діяльності або ситуацій, тому що вони нагадують вам травмуючу ситуацію з минулого?					
8	Відчуваєте труднощі з пригадуванням важливих частин травмуючої ситуації з минулого?					
9	Втрата інтересу до того, що раніше приносило задоволення?					
10	Відчуваєте відстороненість або ж відрізанисть від інших людей?					
11	Відчуваєте емоційне заціпеніння або неможливість відчувати любов до близьких вам людей?					
12	Відчуття, що ваше майбутнє обрізане?					
13	Труднощі із засинанням або переривчастий сон?					
14	Відчуття роздратування або вибухи гніву?					
15	Труднощі з концентрацією уваги?					
16	Постійно «насторожені», занадто пильні, постійно очікуєте на небезпеку?					
17	Відчуваєте себе засмиканим (ною) дратівливим/ою або легко лякаєтесь?					

Додаток D

ОПИТУВАЛЬНИК ДЕПРЕСІЇ БЕКА

Ім'я, прізвище:	Дата:
-----------------	-------

Цей опитувальник складається з групи тверджень. Прочитайте, будь-ласка, кожен групу тверджень і виберіть те, яке найбільш точно характеризує ваше самопочуття, мислення і настрій на сьогодні. Обведіть колом номер вибраного твердження. Зверніть увагу, що спериу необхідно прочитати усі твердження в одній групі і лише тоді робити вибір.

№		
1	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мені не сумно. 1. Мені сумно, я чуюсь пригніченим. 2. Я увесь час чуюсь сумним, пригніченим і не можу відволіктись від цього стану. 3. Я відчуваю нестерпний сум та тугу. 	
2	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я спокійно думаю про майбутнє. 1. Думки про майбутнє викликають в мені страх та тривогу. 2. Мені нема чого чекати від майбутнього і на що надіятися. 3. Я відчуваю, що в моєму майбутньому нема нічого доброго і я нічого не можу змінити. 	
3	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не відчуваю себе невдахою. 1. Я відчуваю, що в мене більше невдач, ніж у інших людей. 2. Моє життя – це суцільна низка невдач та помилок. 3. Я абсолютний невдаха в усьому (навчанні, праці, сімейному житті і т.д.) 	
4	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я отримую задоволення від улюблених занять і речей. 1. Я не отримую такого задоволення, як раніше од улюблених занять та речей. 2. Я ні від чого не отримую задоволення. 3. Будь-яке заняття викликає в мені нудьгу та тугу. 	
5	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не відчуваю відчуття провини. 1. Я доволі часто відчуваю провину. 2. Я дуже часто чуюсь поганою людиною і мене мучить відчуття провини. 3. Мене мучить постійне відчуття провини. 	
(6)	<ul style="list-style-type: none"> 1. Я не вважаю, що заслуговую покарання. 2. Я допускаю, що заслуговую покарання. 3. Я вважаю, що маю бути покараний. 4. Я відчуваю, що доля карає мене. 	
7	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я в основному задоволений тим, ким я є. 1. Я незадоволений собою. 2. Я гидкий собі. 3. Я ненавиджу себе. 	
(8)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не думаю, що я гірший, ніж інші люди. 1. Я критикую себе за слабкості та помилки. 2. Я постійно докоряю собі за різні помилки. 3. Я докоряю собі за усе погане, що діється навколо. 	
9	<ul style="list-style-type: none"> 0. У мене не виникає думок про самогубство. 1. У мене бувають думки про самогубство, але я знаю, що не зроблю цього. 2. Я хочу вмерти і планую самогубство. 3. Якщо б була нагода, я б зробив самогубство. 	
(10)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не плачу більш часто, ніж звичайно. 1. Я плачу частіше, ніж звичайно. 2. Я увесь час плачу. 3. Раніше я часто плавав, але тепер не можу заплакати навіть тоді, коли мені цього хочеться. 	

(11)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не дратуюсь частіше, ніж звичайно. 1. Я дратуюся легше, ніж звичайно. 2. Я постійно відчуваю роздратування та почуття внутрішнього незадоволення. 3. Те, що раніше дратувало мене, тепер мені стало байдуже. 	
12	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не втратив цікавості до людей. 1. Люди цікавлять мене менше, ніж раніше. 2. Я майже повністю втратив інтерес до людей. 3. Люди мені глибоко байдужі. 	
13	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мені не є важче, ніж звичайно приймати рішення. 1. Тепер частіше, ніж раніше я зволікаю з прийняттям рішень. 2. Мені дуже важко прийняти будь-яке рішення. 3. Я не в стані приймати жодних рішень. 	
14	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не вважаю, що виглядаю гірше, ніж звичайно. 1. Мене турбує, що я виглядаю дещо гірше ніж звичайно і старшим, ніж на свій вік. 2. Я відчуваю, що з кожним днем виглядаю усе гірше. 3. Я переконаний, що виглядаю жахливо. 	
15	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мені працюється так, як і раніше. 1. Тепер мені часто доводиться змушувати себе братися до праці. 2. Я з великою трудністю змушую себе взятися до праці. 3. Я не в стані працювати. 	
(16)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я сплю не менше і не гірше, ніж раніше. 1. Я сплю гірше, ніж раніше. 2. Я пробуджуюся на 1-2 години раніше, ніж звичайно і мені важко знову заснути. 3. Я пробуджуюся на декілька годин раніше, ніж звичайно і вже не можу заснути. 	
17	<ul style="list-style-type: none"> 0. Я не втомлююся більше, ніж звичайно. 1. Я втомлююся значно легше, ніж раніше. 2. Я втомлююся від будь-якого заняття. 3. Я чуюся настільки втомленим, що не в стані будь-чим займатися. 	
18	<ul style="list-style-type: none"> 0. У мене нормальний апетит. 1. У мене погіршився апетит. 2. У мене майже відсутній апетит. 3. У мене зовсім нема апетиту. 	
(19)	<ul style="list-style-type: none"> 1. Моя вага залишається незмінною. 2. За останній час я схуд більше ніж на 3 кг. 3. За останній час я схуд більше ніж на 5 кг. 4. За останній час я схуд більше ніж на 7 кг. 🌈 Я намагаюся схуднути, свідомо обмежуючи себе в їжі: так / ні 	
(20)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Моє тілесне здоров'я є добре. 1. Мене турбують наявні у мене фізичні симптоми (наприклад, болі в животі, запори та ін.). 2. Я дуже занепокоєний наявними в мене фізичними симптомами. 3. Я настільки занепокоєний станом свого тілесного здоров'я, що практично не можу думати ні про що інше. 	
(21)	<ul style="list-style-type: none"> 0. Мій інтерес до статевого життя за останній час не зменшився. 1. Статеве життя мене цікавить зараз менше, ніж звичайно. 2. Мій інтерес до статевого життя значно зменшився. 3. Я повністю втратив інтерес до статевого життя. 	

Примітка

ЗАГАЛЬНА КІЛЬКІСТЬ БАЛІВ

Додаток Е

Пітсбурзький індекс якості сну (PSQI-U)

Бланк для пацієнта

Коротка інструкція:

Цей опитувальник допомагає оцінити якість Вашого сну за останній місяць. Будь ласка, уважно прочитайте кожне запитання та оберіть або впишіть найбільш відповідну відповідь. Відповідайте широко. Якщо Ви не впевнені – оберіть найближчий варіант. Заповнення займає 5-10 хвилин.

Основні питання

1. В який час Ви зазвичай лягали спати протягом останнього місяця?

Відповідь: _____

2. Скільки часу (у хвиликах) Вам зазвичай потрібно, щоб заснути?

Відповідь: _____ хв

3. В який час Ви зазвичай прокидалися?

Відповідь: _____

4. Скільки годин сну за ніч Ви отримували?

Відповідь: _____ год

5. Протягом минулого місяця як часто у Вас були наступні проблеми зі сном:	Жодного разу протягом останнього місяця (0)	Менше, ніж один раз на тиждень (1)	Один або два рази на тиждень (2)	Три або більше разів на тиждень (3)
a. не могли заснути протягом 30 хвилин				
b. прокидалися серед ночі або рано вранці				
c. були змушені вставати, щоб сходити до туалету				
d. не могли вільно дихати				
e. кашляли або хропіли				
f. відчували, що холодно				
g. відчували, що жарко				
h. бачили погані сни				
i. відчували біль				
j. Інша причина (якщо вона є); назвіть її, будь ласка, та зазначте як часто вона Вас турбувала _____ _____ _____				
6. Як часто Ви приймали снодійні				

препарати протягом минулого місяця?				
7. Чи було Вам складно залишатися бадьорою протягом дня?				
8. Чи було Вам складно виконувати повсякденні справи?				
9. Як Ви оцінюєте якість свого сну протягом минулого місяця?	Дуже хороша (0)	Достатньо хороша (1)	Скоріше погана (2)	Дуже погана (3)
10. Чи є поруч в одній кімнаті партнер під час сну?	Ні, немає	Так, у кімнаті поруч	Так, у одній кімнаті	Так, в одному ліжку
11. Якщо є особа, яка спить з Вами у одному ліжку, в одній кімнаті, запитайте її, як часто за минулий місяць у Вас були:	Жодного разу протягом останнього місяця	Менше, ніж один раз на тиждень	Один або два рази на тиждень	Три або більше разів на тиждень
a. гучне хрипіння				
b. затримка дихання під час сну				
c. посмикування ногами під час сну				
d. епізоди дезорієнтації під час сну				
e. інші прояви неспокою під час Вашого сну, опишіть їх, якщо вони відмічалися _____ _____ _____				

Додаток F

Таблиця Вміст кофеїну в напоях та продуктах

Напій / продукт	Порція	Вміст кофеїну (мг)
Еспресо	30 мл	60–80
Американо, капучино, лате	200 мл	90–120
Фільтр-кава, аеропрес, гейзерна, турка, френч-прес	200 мл	100-300
Розчинна кава	200 мл	60-90
Чорний чай	200 мл	60-110
Зелений чай	200 мл	30-60
Матча	200 мл	60-80
Пуер	200 мл	30-100
Енергетичний напій	200 мл	80
Темний шоколад (70–85%)	30 г	20-40
Молочний шоколад	30 г	5-10
Какао	200 мл	15
Кола (чи подібні)	200 мл	40

Додаток G

АНКЕТА ОЦІНКИ СТИЛЮ ЖИТТЯ ТА НАЯВНОСТІ ШКІДЛИВИХ ЗВИЧОК

(адаптована версія HPLP-II української модифікації)

Просимо Вас відповісти на наступні питання щодо Вашого способу життя. Уся інформація є конфіденційною.

1. Відповідальність за власне здоров'я

1. Як часто Ви проходите профілактичні медичні огляди?

- Регулярно (1 раз на рік або частіше)
- Іноді
- Ніколи

2. Чи маєте Ви звичку контролювати артеріальний тиск/рівень глюкози?

- Так
- Ні

2. Фізична активність

3. Як часто Ви займаєтесь фізичними вправами (мінімум 30 хвилин на день)?

- Щодня
- 2-3 рази на тиждень
- Рідко або ніколи

4. Чи використовуєте фізичну активність для зняття стресу?

- Так
- Ні

3. Харчування

5. Як часто Ви споживаєте свіжі овочі та фрукти?

- Щодня
- 2-4 рази на тиждень
- Рідко

6. Як часто вживаєте жирну, смажену або швидку їжу?

- Щодня
- 2-3 рази на тиждень
- Рідко або ніколи

7. Споживання кави (напоїв із кофеїном)? Вкажіть окремо, що саме (*вид кави або чаю, шоколад, енергетичні напої, кола і подібні напої*).

- Більше 3 чашок/порцій на день
- 1-2 чашки/порції на день
- Не вживаю

4. Міжособистісні стосунки

8. Чи маєте Ви підтримку з боку родини/партнера?

- Постійно
- Іноді
- Ніколи

5. Управління стресом

9. Як часто Ви відчуваєте себе напруженою чи під впливом стресу?

- Щодня
- Декілька разів на тиждень
- Рідко

10. Якими методами Ви зазвичай долаєте стрес?

(можна обрати кілька варіантів)

- Фізична активність
- Спілкування з близькими
- Вживання алкоголю
- Інше (вказати) _____

6. Відпочинок і сон

11. Скільки годин Ви зазвичай спите на добу?

- Менше 5 годин
- 6-7 годин

- 8 і більше годин

12. Як Ви оцінюєте якість свого сну?

- Гарна
- Задовільна
- Погана

7. Шкідливі звички

13. Ви палите?

- Так (регулярно)
- Час від часу
- Ніколи

14. Чи палить Ваш партнер?

- Так (регулярно)
- Час від часу
- Ніколи

15. Як часто Ви вживаєте алкоголь? (Порція = 10 г етанолу: вино – 100 мл, пиво – 250 мл, міцний алкоголь – 30 мл).

- Часто (5 і більше порцій на тиждень)
- Помірно (1-4 порції на тиждень)
- Не вживаю

16. Як часто Ваш партнер вживає алкоголь?

- Часто (5 і більше порцій на тиждень)
- Помірно (1-4 порції на тиждень)
- Не вживаю

Додаток Н

**АДАПТОВАНА АНКЕТА-ОПИТУВАЛЬНИК МОРИСКИ МАQ/ММАС-4
ВИЗНАЧЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ЩОДО ДОТРИМАННЯ МАРШРУТУ**

Інструкція: Дайте відповідь на кожне запитання «Так» або «Ні».

№	Запитання	Так	Ні
1.	Чи трапляється вам пропускати заплановані кроки маршруту (додаткові консультації суміжних лікарів, сеанси психотерапії або консультації психіатра)?		
2.	Коли ви відчуваєтеся краще, чи буває так, що ви пропускаєте консультації чи сеанси психотерапії?		
3.	Якщо після терапії вам стає емоційно важче або з'являється дискомфорт, чи траплялося, що Ви не приходили на наступні сеанси?		
4.	Чи бувало так, що Ви не виконуєте частину рекомендацій гінеколога чи ендокринолога чи психотерапевта/психіатра (дотримання маршруту, дієтотерапія, вправи, техніки саморегуляції, щоденники, медикаменти)?		

Кодування відповідей:

- «Так» = 1 бал
- «Ні» = 0 балів

Загальний бал: 0–4

Додаток І

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач гінекологічного відділення
КНТ «Броварська багатoproфільна
клінічна лікарня»
Семенюк Андрій Олександрович

«12»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: використання науково обгрунтованого міждисциплінарного підходу до діагностики, оцінки ризиків та ведення пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності з урахуванням посттравматичного стресового розладу.

2. Установа, її адреса, виконавці: кафедра репродуктивної та перинатальної медицини НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Виконавець: Харун Ірина Леонідівна.

3. Джерела інформації: Камінський, А. В., & Харун, І. Л. (2023). Обгрунтування взаємозв'язку та «ефекту замкненого циклу» між посттравматичним стресовим розладом та звичним невиношуванням вагітності. *HEALTH OF WOMAN*. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283319>; Харун, І. (2024). Оцінка ризиків звичного невиношування вагітності в пацієнток із посттравматичним стресовим розладом. *РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ*, (74), 48–54. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74.48-54>; Kharun, I. L., & Kaminskiy, A. V. (2024). Особливості ведення пацієнтки зі звичним невиношуванням вагітності, посттравматичним стресовим розладом і дисфункцією щитоподібної залози: клінічний випадок. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, (2 (98)), 128-133. <https://doi.org/10.15574/PP.2024.98.128>

4. Де і коли впроваджено: гінекологічне відділення КНТ «Броварська БКЛ»; адреса: вул. Шевченка, 14 м. Бровари, Київська обл.; січень-травень 2026 р.

5. Результат впровадження: Матеріали дослідження впроваджено у клінічну практику гінекологічного відділення КНТ «Броварська БКЛ». Розроблена багатофакторна модель оцінки ризику звичного невиношування вагітності з урахуванням ПТСР, алгоритм діагностики психоемоційних та імунно-ендокринних порушень, та клінічний маршрут пацієнтки використовуються у клінічній роботі лікарів акушерів-гінекологів закладу при веденні пацієнток із звичним невиношуванням вагітності.

6. Ефективність впровадження: Матеріали, що подані до впровадження, сприяють підвищенню якості надання медичної допомоги пацієнткам із звичним невиношуванням вагітності шляхом своєчасного виявлення ПТСР, стратифікації ризику репродуктивних втрат та індивідуалізації клінічного маршруту з урахуванням психоемоційних чинників.

7. Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Пропозиція обговорена та затверджена на нараді КНТ «Броварська БКЛ». (протокол №1 від 09 січня 2026 р.)

Відповідальний за впровадження:
Завідувач гінекологічного
відділення КНТ «Броварська БКЛ»,
PhD, лікар вищої категорії



Андрій СЕМЕНЮК

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
Національного університету
охорони здоров'я України



імені П.Л. Шупика
професор
Лідія СУСЛІЧУК

10

2025р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** використання науково обґрунтованого міждисциплінарного підходу до діагностики, оцінки ризиків та ведення пацієток зі звичним невиношуванням вагітності з урахуванням посттравматичного стресового розладу та імунно-ендокринних порушень.

2. **Установа, адреса, виконавці:** кафедра репродуктивної та пренатальної медицини НУОЗ України імені П. Л. Шупика, аспірант кафедри Харун І.Л.

3. **Джерела інформації:** Камінський, А. В., & Харун, І. Л. (2023). Обґрунтування взаємозв'язку та «ефекту замкненого циклу» між посттравматичним стресовим розладом та звичним невиношуванням вагітності. *HEALTH OF WOMAN*. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2023.283319>; Харун, І. (2024). Оцінка ризиків звичного невиношування вагітності в пацієток із посттравматичним стресовим розладом. *РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ*, (74), 48–54. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.74.48-54>; Kharun, I. L., & Kaminskiy, A. V. (2024). Особливості ведення пацієтки зі звичним невиношуванням вагітності, посттравматичним стресовим розладом і дисфункцією щитоподібної залози: клінічний випадок. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*, (2 (98)), 128-133. <https://doi.org/10.15574/PP.2024.98.128>

4. **Де і коли впроваджено:** Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра репродуктивної та пренатальної медицини, вересень-грудень 2025 р.

5. **Результат впровадження:** Матеріали дослідження впроваджено у навчальний процес кафедри репродуктивної та пренатальної медицини при викладанні дисциплін, що стосуються проблем невиношування вагітності, репродуктивної ендокринології та перинатальної психології. Розроблені положення щодо взаємозв'язку ПТСР та звичного невиношування вагітності, оцінки прогностичних маркерів ризику, а також клінічного маршруту пацієтки використовуються під час лекційних та практичних занять, клінічних розборів та підготовки лікарів-інтернів і курсантів циклів тематичного удосконалення.

6. **Ефективність впровадження:** матеріали, що подані до впровадження, сприяють підвищенню обізнаності лікарів щодо ролі психоемоційних та імунно-ендокринних чинників у розвитку звичного невиношування вагітності, удосконаленню навичок стратифікації пацієток за рівнем ризику та формуванню міждисциплінарного підходу до ведення таких жінок.

7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Пропозиція обговорена та затверджена на навчально-методичній нараді кафедри репродуктивної та пренатальної медицини НУОЗ України імені П.Л. Шупика (протокол № 8 від 06.10.2025 р.).

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри репродуктивної та
пренатальної медицини
д. мед. н., професор

Лідія СУСЛІКОВА