

УДК 618.39-039.35-02-07(048.8)

Ю.М. Дука, В.В. Панов, О.О. Плиг

Основні «red flags» у структурі причин звичного невиношування вагітності: останні рекомендації та аналіз нових «конфліктів» (огляд літератури)

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2026. 1(182): 91-105; doi: 10.15574/HW.2026.1(182).91105

For citation: Duka YuM, Panov VV, Plyg OO. (2026). Key «red flags» in the aetiology of recurrent pregnancy loss: latest recommendations and an analysis of emerging «conflicts» (a literature review). Ukrainian Journal Health of Woman. 1(182): 91-105. doi: 10.15574/HW.2026.1(182).91105

Невиношування вагітності (НВ) залишається однією з найбільш складних і дискусійних проблем сучасної репродуктивної медицини, що зумовлено багатофакторністю його патогенезу та значною часткою ідіопатичних випадків. Відмінності та розбіжності у визначеннях рецидивних викиднів призводять до труднощів в оцінюванні реальної поширеності. Частота рецидивних викиднів може бути занижена, оскільки не в багатьох країнах слід реєструвати втрати вагітності як окремий показник у національних базах даних охорони здоров'я. Усі ці фактори призводять до недооцінювання поширеності рецидивних викиднів у деяких регіонах світу.

Мета – проаналізувати динамічні зміни сучасних уявлень про етіопатогенетичні фактори виникнення рецидивних повторних втрат вагітності і сучасні алгоритми їхнього діагностування.

Наведено огляд сучасної медичної літератури щодо етапності змін поглядів на критерії встановлення діагнозу рецидивних повторних втрат вагітності, проаналізовано порівняння діагностичних критеріїв звичного невиношування світових товариств. За результатами аналізу виявлено, що сьогодні лікарям рекомендують керуватися власним клінічним судженням і призначати всебічне обстеження після двох викиднів у першому триместрі, якщо є підозра, що викидні мають патологічний, а не спорадичний характер. До обстеження сьогодні слід додавати скринінг на генетичні фактори (каріотип батьків) та антифосфоліпідний синдром (скринінг на вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінні антитіла та антитіла до $\beta 2$ -глікопротеїну I), оцінювання анатомії матки (соногістерографія, гістеросальпінгографія і/або гістероскопія), визначення гормональних і метаболічних факторів (скринінг на порушення функції щитоподібної залози або рівня пролактину), а також факторів способу життя. Обстеження на спадкові тромбофілії потрібно проводити в рамках наукового дослідження через високу вартість такого обстеження у світі.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, рецидивні повторні втрати, генетичні дослідження, тромбофілія, гормональні порушення, хромосомні аномалії, вади розвитку матки, діагностичні критерії.

Key «red flags» in the aetiology of recurrent pregnancy loss: latest recommendations and an analysis of emerging «conflicts» (a literature review)

Yu.M. Duka, V.V. Panov, O.O. Plyg

Dnipro State Medical University, Ukraine

Recurrent pregnancy loss (RPL) remains one of the most complex and controversial issues in modern reproductive medicine, due to the multifactorial nature of its pathogenesis and the significant proportion of idiopathic cases. Differences and discrepancies in the definitions of recurrent miscarriage lead to difficulties in assessing its true prevalence. The incidence of recurrent miscarriage may be underestimated, as few countries require pregnancy loss to be recorded as a separate indicator in national health databases. All these factors contribute to an underestimation of the prevalence of recurrent miscarriage in some regions of the world.

Aim – to analyse the evolving understanding of the aetiopathogenic factors underlying recurrent pregnancy loss (RPL) and the current diagnostic algorithms for its management.

This paper provides an overview of the current medical literature regarding the evolution of views on the diagnostic criteria for recurrent pregnancy loss (RPL) and presents an analysis comparing the diagnostic criteria for recurrent pregnancy loss established by international societies. The analysis indicates that doctors are currently advised to rely on their own clinical judgement and to order a comprehensive examination following two first-trimester miscarriages if there is a suspicion that the miscarriages are pathological rather than sporadic in nature. It is now recommended that the examination should include screening for genetic factors (parental karyotype) and antiphospholipid syndrome (screening for lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and antibodies to $\beta 2$ -glycoprotein I), an assessment of uterine anatomy (sonohysterography, hysterosalpingography and/or hysteroscopy), determination of hormonal and metabolic factors (screening for thyroid dysfunction or prolactin levels), as well as lifestyle factors. Screening for hereditary thrombophilia is recommended to be carried out within the framework of a research study due to the high cost of such testing worldwide.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: pregnancy, recurrent miscarriages, genetic testing, thrombophilia, hormonal disorders, chromosomal abnormalities, uterine malformations, diagnostic criteria.

Вступ

Невиношування вагітності залишається однією з найбільш складних і дискусійних проблем сучасної репродуктивної медицини, що зумовлено багатофакторністю його патогенезу і значною часткою ідіопатичних випадків. Майже 10–15% клінічних вагітностей і 30% усіх вагітностей закінчуються мимовільним абортom, що робить його найчастішим ускладненням вагітності [12,24].

Відмінності й розбіжності у визначеннях рецидивних викиднів призводять до труднощів в оцінюванні реального рівня поширеності [21,28,36,60,64,77]. Більш того, культурні та традиційні відносини можуть перешкоджати жінкам відкрито обговорювати свої викидні через можливе засудження з боку суспільства, у якому вони живуть [7]. Крім того, частота рецидивних викиднів може бути занижена, оскільки не в багатьох країнах необхідно реєструвати втрати вагітності як окремий показник у національних базах даних охорони здоров'я [21,77]. Усі ці фактори призводять до недооцінювання поширеності рецидивних викиднів у деяких регіонах світу.

Мета дослідження – проаналізувати динамічні зміни сучасних уявлень про етіопатогенетичні фактори виникнення рецидивних повторних втрат вагітності та сучасні алгоритми їхнього діагностування.

Викидень визначається як мимовільна втрата вагітності до досягнення плодом життєздатності. Отже, цей термін охоплює всі випадки втрати вагітності від моменту зачаття до 24 тижнів гестації. Слід зазначити, що досягнення в галузі неонатальної допомоги призвели до збільшення кількості новонароджених, які виживають до 24 тижнів гестації.

Клінічно підтверджена втрата вагітності – поширене явище, яке трапляється приблизно в 15–25% випадків вагітності. Більшість спорадичних втрат до 10 тижнів вагітності є наслідком випадкових числових аномалій хромосом, зокрема, трисомії, моносомії та поліплоїдії [36,77]. На відміну від цього, рецидивна втрата вагітності – це окреме захворювання, що визначається двома або більше невдалими клінічними вагітностями [64,65,76].

Для лікарів завдання полягає в тому, щоб відрізнити спорадичний викидень від звичного невиношування вагітності (ЗНВ). Дані про втрати вагітності, які пацієнтки повідомляють самостій-

но, можуть бути неточними. Для визначення доцільності обстеження з приводу ЗНВ вагітність має визначатися як клінічна та бути підтверджена ультразвуковим дослідженням (УЗД) або гістопатологічним дослідженням. В ідеалі для епідеміологічних досліджень слід використовувати поріг у 3 або більше втрат вагітності, тоді як клінічне обстеження може проводитися після двох втрат вагітності в I триместрі.

На підставі наявних джерел передбачено, що менше 5% жінок можуть перенести два або більше послідовних викиднів, і тільки 0,4–1% – три або більше [12,24,63]. Як зазначено в керівництві Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) щодо рецидивних викиднів, попередні успішні пологи не виключають можливості повторних викиднів [64,65]. Однак в одному з недавніх досліджень виявлено, що народження живої дитини в жінок із вторинними рецидивними викиднями може пом'якшити негативний прогностичний вплив попередніх викиднів [13,18,63,79]. Отже, для підтвердження цих суперечливих результатів необхідні подальші дослідження.

Сьогодні не викликає сумнівів твердження, що ЗНВ – це не спорадична анеуплоїдія, а наявність патофізіологічного механізму. Клінічним викликом завжди був і залишається високий відсоток випадків – від 50% до 70% – коли звичайне оцінювання анатомічних, ендокринних і цитогенетичних факторів не дає остаточної етіології.

Декілька ознак вказують, що рецидивні викидні є окремою клінічною одиницею, а не просто трьома випадковими викиднями: 1) ризик викидня в жінки безпосередньо пов'язаний із результатами попередніх вагітностей; 2) середня спостережувана частота рецидивних викиднів вища, ніж можна було б очікувати випадково; 3) на відміну від спорадичних викиднів, рецидивні викидні зазвичай відбуваються навіть за відсутності в плоді хромосомних аномалій.

Найбільшою проблемою є відсутність узгодження між світовими товариствами щодо критеріїв встановлення діагнозу ЗНВ (табл. 1). Однак дуже важливою є саме тенденція до зменшення кількості втрачених вагітностей до 2, а не 3 (на прикладі Американського товариства репродуктивної медицини (ASRM)) [57,60].

Термінологія і визначення, що використовуються стосовно рецидивних викиднів, значно різняться. ASRM вживає термін «рецидивна

Таблиця 1

Порівняння діагностичних критеріїв звичного невиношування, визначених світовими товариствами

Товариство	Критерії звичного невиношування	Врахування біохімічних вагітностей	Поширеність
ASRM	≥2 втрачених клінічних вагітностей	Ні, тільки УЗД підтверджені	До 3% пар
ESHRE	≥2 втрачених вагітностей	Так	До 2% пар
RCOG	≥3 втрачених вагітностей у I триместрі	Клінічна значущість після 2 біохімічних втрат	До 3% пар
ASRI	≥2 втрачених вагітностей	Так	До 5% пар

втрата вагітності» і рекомендує клінічне обстеження після двох клінічних втрат вагітності в I триместрі (тобто підтверджених УЗД або гістопатологічним аналізом) [60], однак для епідеміологічних досліджень рекомендує порогове значення ≥3 втрат.

Європейське товариство репродукції людини та ембріології (ESHRE) у своїх рекомендаціях (2017 р.) описує розбіжності в думках серед членів своєї робочої групи та визначає, що це ≥2 випадків втрати вагітності [28].

У цьому посібнику рецидивний викидень визначено як ≥3 викиднів у I триместрі вагітності, відповідно до попередніх рекомендацій RCOG [65]. Однак лікарям рекомендовано використовувати власний клінічний розсуд для рекомендації всебічного обстеження після двох викиднів у I триместрі, якщо є підозра, що викидні мають патологічний, а не спорадичний характер (наприклад, якщо в жінки була втрата вагітності при нормальному неінвазивному пренатальному тесті або каріотипі). У зв'язку з тим, що частота деяких діагнозів, як видається, не відрізняється у жінок із послідовними та непослідовними втратами вагітності, визначення в цьому посібнику не обмежується лише жінками, які страждають від послідовних викиднів. Крім того, воно не обмежується викиднями, перенесеними з одним і тим самим партнером, оскільки деякі материнські патології можуть не залежати від партнера.

У 2021 р. у журналі «Lancet» опубліковано серію з трьох статей, присвячених викидням, у яких ставлять під сумнів традиційний підхід і різницю в наданні допомоги у випадках спорадичних і повторних викиднів. У них критикують будь-яке поширене ставлення до спорадичних викиднів як до чогось прийняттого і закликають до всесвітніх реформ, які поліпшили б підтримку та догляд за жінками та їхніми партнерами після одного викидня, а не тільки після трьох [61,78].

У цій серії статей пропонують поетапну модель надання допомоги, у рамках якої після одного викидня у жінок оцінюють їхні потреби у сфері охорони здоров'я, а також надають інформацію та рекомендації для підтримання майбутніх вагітностей. У разі другого викидня їм пропонують зареєструватися на прийом у клініці для вагітних для проведення первинних обстежень, додаткової підтримки та ранніх заспокоїливих УЗД для наступних вагітностей. Нарешті, після трьох викиднів їм пропонують повний курс науково обґрунтованих обстежень та догляду, як описано в подібних посібниках [61,78].

Хоча надання допомоги жінкам і парам після спорадичних викиднів виходить за межі таких рекомендацій, цю модель слід заохочувати, оскільки вона, як видається, заповнює прогалину між допомогою у випадках спорадичних і повторюваних викиднів, сприяючи системному, поетапному підходу, а не фрагментарному. Вона також забезпечує баланс між необхідністю науково обґрунтованої та підтримувальної терапії, ефективно розподіляючи при цьому ресурси охорони здоров'я.

Зміни в рекомендаціях ESHRE здійснено у 2023 р. [53]. Клінічне обґрунтування цих змін підтверджено епідеміологічними даними, які вказують, що ризик подальшої втрати значно зростає вже після двох невдалих спроб. Для жінки, яка нещодавно завагітніла, базовий ризик викидня становить приблизно 10–15%. Після двох втрат цей ризик зростає приблизно до 30%, а після трьох – 40%. Обстеження, розпочате після другої втрати, потенційно допомагає запобігти третій втраті.

Частота повторних викиднів збільшується більш ніж удвічі, якщо для визначення використовувати два викидні, оскільки сукупний ризик становить 1,9% (1,8–2,1%) при двох викиднях і 0,7% (0,5–0,8%) при трьох викиднях.

Згідно з оновленими рекомендаціями ESHRE, повторну втрату вагітності (recurrent pregnancy loss, RPL) визначають як втрату двох або більше клінічно підтверджених вагітностей, що вказує на необхідність раннього виявлення та ведення таких пацієнток [53].

На підставі наявних даних існує консенсус, що жінкам не слід проходити велике обстеження після одноразової втрати вагітності в I триместрі або на початку II триместру, враховуючи, що це відносно часті та спорадичні події з лише помірно підвищеним ризиком рецидиву. У проспективних дослідженнях ризик втрати вагітності зростає з кожною втратою приблизно з 11% серед невагітних до приблизно 40% після трьох або більше втрат [12].

Відомими факторами ризику ЗНВ є вік жінки, попередні втрати вагітності, структурні хромосомні аномалії в батька, аномалії матки, ендокринні порушення, антифосфоліпідний синдром (АФС) і спадкова тромбофілія [3,12,18,22,24,25].

Збільшення віку матері пов'язане зі зниженням як кількості, так і якості ооцитів, що залишилися, а це призводить до вищих показників анеуплоїдії в запліднених ембріонах [26,35]. Велике проспективне дослідження з використанням даних реєстрів свідчить, що ризик викидня в жінки з віком зростає: 12–19 років – 13%; 20–24 роки – 11%; 25–29 років – 12%; 30–34 роки – 15%; 35–39 років – 25%; 40–44 роки – 51%; від 45 років – 93%. Метааналіз також показує зростання частоти викиднів у чоловіків від 40 років, хоча й значно менш виражене порівняно з впливом збільшення віку матері. У результаті систематичного огляду виявлено, що частота викиднів становить 11,3%, 17,0%, 28,0%, 39,6%, 47,2% і 63,9% для жінок, у яких раніше не було викиднів, був один, два або три, чотири, п'ять і шість викиднів, відповідно.

У двох дослідженнях первинні та вторинні (з попередніми пологами живої дитини) рецидивні викидні не призвели до істотної різниці в прогнозі на майбутнє.

Масштабне обсерваційне дослідження свідчить, що порівняно з білими європейками ймовірність спорадичних викиднів підвищена в чорношкірих африканських і чорношкірих карибських жінок. У дослідженнях не виявлено зв'язку між шлюбами між родичами та повторними викиднями. Доведено, що куріння підвищує ризик спорадичних викиднів [50].

Обсерваційне дослідження на основі бази даних вказує на підвищений ризик мимовільного викидня в I триместрі в жінок, які вживають п'ять і більше алкогольних напоїв на тиждень (приблизно 10 одиниць на тиждень) [37]. Аналогічно, існують певні докази зв'язку між підвищеним споживанням кофеїну та спорадичними викиднями [17].

Спостережні дослідження показують, що ожиріння збільшує ризик спорадичних викиднів [71]. У метааналізі К.У. В. Ng та співавт. (2021) у жінок з індексом маси тіла $<19 \text{ кг/м}^2$ і $>25 \text{ кг/м}^2$ імовірність повторних викиднів вища [49].

Зв'язок між факторами ризику навколишнього середовища (такими як забруднення повітря та побутова хімія) і втратою вагітності ґрунтується переважно на даних щодо жінок зі спорадичними, а не рецидивними викиднями [31]. Результати обмежені труднощами з контролем факторів, що спотворюють дані, представленням даних про вплив та вимірюванням дози токсину. Проте слід підвищувати обізнаність про потенційний несприятливий зв'язок і заохочувати проведення майбутніх добре спланованих досліджень.

У ряді невеликих досліджень оцінено дієтичні зміни, такі як селен [74], вітамін D [52] і вітамін B₁₂ [20], спеціально для популяції з рецидивними викиднями, хоча жодних остаточних або клінічно значущих висновків зробити не можна.

Навіть після всебічних досліджень причина ЗНВ ідентифікується менш ніж у 50% пар [12]. Отже, більшість випадків залишаються без факторів ризику, що модифікуються [13]. Тільки вік жінки та кількість попередніх втрат вагітності незмінно виявляються прогностичними факторами для більшості пацієнток [26,28,35,45,53]. Тести, які проводяться, часто є високовартісними, вимагають багато часу і мають невизначену прогностичну цінність. Крім того, немає одностайної думки, скільки втрат вагітності має пережити пара, перш ніж буде виправдано оцінювання, що призводить до безлічі визначень ЗНВ.

Тобто вік є одним із вирішальних предикторів втрати вагітності, причому ризик зростає майже до 93% у жінок від 45 років. Цей ризик, пов'язаний із віком, значною мірою зумовлений зниженням якості ооцитарного пулу, що призводить до вищої частоти випадкових числових хромосомних помилок, таких як трисомія, моносомія та поліплоїдія (табл. 2).

Таблиця 2

Вік-асоційований ризик втрати вагітності в жінок (зі своїх ооцитів)

Вік жінок	Ризик втрати вагітності, %	Ризик генетичного фактора
<35 років	11–15	Анеуплоїдії спорадичні
35–39 років	25	Збільшується ризик мейотичних порушень
40–44 роки	51	Виразена низька якість ооцитів та звідси і генетична якість
>45 років	93	Майже більшість ембріонів хромосомно нездорові

Діагностування ранньої втрати вагітності є відносно простим, але прогнозування та запобігання звичним викидням ускладнюється відсутністю стандартизованих визначень, невизначеностями щодо патогенезу та дуже варіабельною клінічною картиною.

З огляду на вищезазначене можна стверджувати, що репродукція людини є надзвичайно неефективною навіть у сучасних умовах. Втрати вагітності трапляються в 10–30% клінічно підтверджених вагітностях. З них 3–5% пар стикаються зі ЗНВ, понад 50% з яких ніколи не буде встановлено основного діагнозу.

У дослідженнях, присвячених рецидивним викидням, розглянуто фактори, пов'язані з генетикою, віком, АФС, аномаліями матки, тромбофілією, гормональними або метаболічними розладами, інфекціями, аутоімунними захворюваннями, якістю сперми та способом життя (табл. 3).

У метааналізі, що охоплює загалом 25 досліджень, присвячених вивченню зв'язку між різними антифосфоліпідними антитілами (АФА) і рецидивними викиднями [51]:

- встановлено, що наявність вовчакового антикоагулянту найтісніше пов'язана з повторними викиднями (відношення шансів (ВШ): 7,79; 95% довірчий інтервал (ДІ): 2,30–26,45);

- антитіла імуноглобулінів (Ig) G і M до кардіоліпіну мають другий за силою зв'язок із рецидивними викиднями, з коефіцієнтами ймовірності 3,57 (95% ДІ: 2,26–5,65) і 5,61 (95% ДІ: 1,26–25,03), відповідно;

- антитіла до β -2-глікопротеїну-І показують тенденцію до позитивного зв'язку, але вона не має статистичної значущості (відносний ризик (ВР): 2,12, 95% ДІ: 0,69–6,53), що спонукає до подальших досліджень для уточнення ролі антитіл до β -2-глікопротеїну-І у рецидивних викиднях.

Є обмежені дані щодо використання клінічних аналізів інших АФА (таких як фосфатидна кислота, фосфатидилхолін, фосфатидилетано-

ламін, фосфатидилгліцерин, фосфатидилінозитол і фосфатидилсерин), і попередні дослідження не вказують на додаткову цінність або чутливість у діагностуванні, пов'язані з їхнім застосуванням [73]. Крім того, відсутність лабораторної стандартизації цих клінічних аналізів може призвести до плутанини і гіпердіагностики АФС.

Спадкові тромбофілії, зокрема, мутація фактора V Лейдена, дефіцит білків C і S, дефіцит антитромбіну та мутація гена протромбіну, є визнаними причинами системного тромбозу [6,27,67]. Однак спадкові тромбофілії також розглядаються як можлива причина рецидивних викиднів і ускладнень на пізніх термінах вагітності, причому передбачуваний механізм полягає в тромбозі матково-плацентарного кровообігу.

Метааналізи об'єднаних даних свідчать, що ступінь зв'язку між спадковими тромбофіліями та втратою плода варіюється залежно від типу тромбофілії, часу втрати плода, етнічної приналежності матері та віку матері. Загально визнано, що існує сильніший і стійкіший зв'язок між викиднями у II триместрі та спадковими тромбофіліями [30].

На сьогодні в результаті систематичних оглядів і метааналізів виявлено такі взаємозв'язки [6,30,67]:

- фактор V Лейдена, мабуть, пов'язаний із повторюваними викиднями в I і особливо в II триместрах вагітності;

- мутація гена протромбіну пов'язана з рецидивними викиднями;

- дефіцит протеїну S не має стійкого зв'язку з повторюваними викиднями в I триместрі, але має зв'язок із II триместром;

- дефіцит протеїну C не показує стійкого зв'язку з повторюваними викиднями;

- дефіцит антитромбіну – рідкісна, але найбільш тромбогенна мутація; проте Європейське проспективне когортне дослідження тромбофілії

Таблиця 3

Імовірні причини повторних викиднів

Причина	Внесок в RPL, %	Рекомендований скринінг	Наукові дані, які підтверджують зв'язок	Суперечливі наукові докази	Не рекомендується
Цитогенетична	2-5	Збалансовані реципрокні транслокації	-	-	-
АФС	8-42 (середнє значення – 15)	Вовчаковий антикоагулянт, антикардіоліпінові антитіла IgG або IgM, антитіла до β 2-глікопротеїну I	Антитіла IgG та IgM, аналіз на антифосфоліпідні антитіла (aPL) для виявлення інших фосфоліпідів та β 2-глікопротеїну I	IgG або IgM до анексину А5, антифактора XII, антипротромбіну, aPL IgA	Антинуклеарні антитіла (АНА), антитиреоїдні антитіла
Анатомічна	1,8-37,6 (середнє значення – 12,6)	Гістеросальпінгографія Соногістерографія	Вроджені аномалії матки	Міома матки, поліпи	Шийкова недостатність
Гормональні або метаболічні порушення	-	Пролактин, тиреотропний гормон, глікозильований гемоглобін	Неконтрольований діабет або захворювання щитоподібної залози, пролактин	СПКЯ та інсулінорезистентність, прогестерон у лютеїнову фазу	-
Інфекційні фактори	-	Не рекомендований	-	Бактеріальний вагіноз, ендоцервікальні інфекції	-
Чоловічий фактор	-	Не рекомендований	-	Аномальна ДНК сперматозоїдів	-
Психологічний	-	Не рекомендований	-	Психологічний вплив на рецептивність матки	-
Алоімунний	-	Не рекомендований	-	CD16- NK-клітини слизової оболонки, ембріотоксичний фактор, профілі цитокінів, блокуючі антитіла, HLA-типсування, антитіла до лейкоцитарних клітин батька, циркулюючі CD16- NK-клітини	Циркулюючі CD16- NK-клітини
Екологічні, професійні або особисті звички	-	Має лише історичний зв'язок	-	-	Не пов'язано з повторними викиднями

(ЕРСОТ) вказує на лише можливий зв'язок зі спорадичними викиднями, тоді як подальший метааналіз цього не підтверджує;

- в одному з метааналізів, проведених у Китаї, виявлено значний зв'язок між мутацією метилентетрагідрофолат-редуктази (MTHFR) (гетерозиготної та гомозиготної) із рецидивними викиднями. Однак інші метааналізи не вказують на такий зв'язок і не рекомендують проводити тестування на наявність цієї мутації [16].

Внесок спадкової тромбофілії, спричиненої генетичними мутаціями в генах, що кодують або регулюють фактори згортання крові, також залишається дискусійним питанням. Тяжкість цих захворювань часто залежить від того, чи є людина

носієм гомозиготного варіанту алельного поліморфізму за цими мутаціями або гетерозиготного.

Внесок так званих «критеріальних» спадкових тромбофілій більш вивчений. Але щодо «некритеріальних» тромбофілій і досі існують протиріччя [1,19,27,55,56].

Менш впливові на венозну тромбоемболію (ВТЕ) та менш досліджувані в плані ризику різноманітних ускладнень під час вагітності, передусім мимовільних викиднів і завмерлих вагітностей у ранньому терміні вагітності, є мутації факторів фібринолізу (активатора плазміногена тканинного типу (t-PA), інгібітора активатора плазміногена-1 (PAI-1) [15,27,55,56] та активаторної протеази фактора VII (FSAP)), пов'язана

з ними гіпергомоцистеїнемія, яка спричинена мутацією MTHFR C677T [43]. Незважаючи на це, система активаторів/інгібіторів плазміногена відіграє ключову роль у підтримці балансу коагуляції в організмі вагітної жінки.

Помірний гіпофібриноліз під час вагітності, що перебігає фізіологічно, необхідний для запобігання геморагії під час інвазії трофобласту. Отже, екстра- та інтраваскулярне відкладення фібрину є частиною фізіологічного процесу. Це пояснює підвищену секрецію ендотелієм PAI-1 і зниження рівня активаторів плазміногена тканинного та урокіназного типів (t-PA, u-PA) [15,19,27,55,56].

PAI-1, підвищена концентрація якого є наслідком патологічного поліморфізму в кодувальному гені, пригнічує каскад фібринолізу та може призводити до порушення інвазії трофобласта й розвитку плідного яйця. У людини PAI-1 – це ген, розташований на 7-й хромосомі. Мутація PAI-1 4G/5G призводить до поширеного вставлення/видалення гуанозину 675 вище від початкового місця трансляції. Частота поліморфізму PAI-1 у загальній популяції досягає 20% [15,27,55,56].

PAI-1 переважно утворюється в тромбоцитах периферичної крові, а вироблення PAI-1 також відбувається в інших клітинах, зокрема в клітинах плаценти.

Наявність поліморфізмів гена PAI-1 4G/4G і 4G/5G зумовлює гіперпродукцію інгібітора активатора плазміногена та призводить до підвищення ризиків переривання вагітності в ранні терміни гестації. Люди з генотипом 4G/4G мають пікові рівні PAI-1 у плазмі, тоді як проміжні гетерозиготи та гомозиготи 5G демонструють мінімальні рівні PAI-1. Гомозиготність 4G збільшує експресію PAI-1 у крові в 3–5 разів, що супроводжується зниженням фібринолітичної активності. За варіанта 4G/4G рівень PAI-1 підвищується на 25% [15,27,55,56].

Але плазмовий рівень PAI-1 визначається не лише генетичними, але й метаболічними (дисліпідемія), ендокринними, дієтичними факторами та фізичною активністю.

PAI-1 експресується численними типами клітин, зокрема, мегакаріоцитами і тромбоцитами, адипоцитами, ендотеліальними клітинами, гепатоцитами та гладком'язовими клітинами. У кровообігу PAI-1 існує у двох пулах: у самій плазмі та в α -гранулах тромбоцитів. Тромбоцитарний PAI-1 секретується після активації з утриманням інгібітора на активованій мембрані тромбоцитів.

Крім того, ці без'ядерні клітини містять рибонуклеїнову кислоту-месенджер PAI-1, що дозволяє синтез *de novo* [15,56].

Активація тромбоцитів призводить до вивільнення PAI-1 із подальшим частковим затриманням PAI-1 на мембрані тромбоцитів, що спричиняє резистентність тромбу до тромболізу. PAI-1 також може взаємодіяти з непротеїназними лігандами, у т.ч. з вітронектином і членами родини рецепторів ліпопротеїдів низької щільності. Вітронектин у великій кількості присутній у плазмі (~300 мкг/мл) і позаклітинному матриксі і відіграє ключову роль у ремоделюванні тканин, диференціації та міграції клітин, а також у запаленні.

В умовах гіпофібринолізу відбувається десинхронізація локальних процесів фібринолізу та фібриноутворення при імплантації. У такій ситуації протеаз, що синтезуються бластоцистою, стає відносно недостатньою, щоб зруйнувати екстрацелюлярний матрикс в ендометрії та впровадитися на достатню глибину, що призводить до дефектного ангиогенезу [70,80].

Доведено, що в жінок із тромбофілічними дефектами підвищений ризик не лише тромбоемболії, пов'язаної з вагітністю, але й інших ускладнень вагітності, зокрема, прееклампсії і синдрому затримки росту плода. Своєю чергою, поліморфізми 4G/4G і 4G/5G гена PAI-1 доречно розглядати як один із факторів ризиків ЗНВ, адже PAI-1 запобігає інвазії трофобласта, пригнічуючи деградацію позаклітинного матриксу, що призводить до накопичення фібрину в материнській частині. За результатами нових досліджень встановлено, що під час процесу інвазії трофобласту PAI-1 є критичним регулятором, який контролює протеоліз і ремоделювання материнських тканин. Але дані про зв'язок між поліморфізмом 4G/5G гена PAI-1 і ризиком ЗНВ залишаються суперечливими [1,3,6,15,19,27].

Хромосомні перебудови в батьків

Частота хромосомних перебудов у батьків, судячи з усього, пов'язана з повторними викиднями: згідно з одним великим дослідженням на основі бази даних, транслокація виявляється у 2,2% батьків після одного викидня, у 4,8% після двох викиднів і у 5,7% після трьох викиднів. Однак дослідження свідчать про низький ризик того, що в батьків зі збалансованими транслокаціями вагітність із незбалансованим каріотипом збережеться до другого триместру (0,8%) або що

дитина народиться з інвалідністю та незбалансованою хромосомною аномалією (0,02%) [5,29].

У дослідженні М.Т. Franssen та співавт. [29], хоча загалом ймовірність народження здорової дитини в батьків зі збалансованою структурною хромосомною аномалією становила 83%, що було аналогічно контрольній групі (84%), у перших ймовірність подальшого викидня була вищою, ніж у другій групі (49% проти 30%; $p < 0,01$), що також підтверджено іншими пізнішими дослідженнями. Зв'язок між типом хромосомної перебудови батьків і ризиком подальшого викидня також, мабуть, залежить від типу перебудови, оскільки частота викиднів у батьків із реципрокними транслокаціями, інверсіями, Робертсонівськими транслокаціями та іншими типами хромосомних аномалій становила 54%, 49%, 34% і 27%, відповідно [29].

Хромосомні аномалії вагітності є найпоширенішою причиною як спорадичних, так і рецидивних викиднів. В одному огляді виявлено, що приблизно 50% спорадичних викиднів є наслідком хромосомних аномалій плода (загальний рівень поширеності – 49,7%; 95% ДІ: 34,9–64,6%). Серед жінок з аномаліями показник зустрічальності в порядку спадання був таким: трисомія (51,9%); поліплоїдія (18,8%); моносомія (15,2%); структурні аномалії (6,5%); інші (7,6%) [84].

Частота анеуплоїдії при рецидивних викиднях становить приблизно 40% (40,4%; 95% ДІ: 25,2–55,7%), що припускає, що негенетичні фактори можуть відігравати важливішу роль у рецидивних викиднях [82]. Дослідження свідчить, що частота цитогенетичних аномалій при викиднях після допоміжних репродуктивних технологій аналогічна частоті при спорадичних викиднях (56,8% проти 53,6%; ВР: 1,11; 95% ДІ: 0,71–1,73) [82].

Варто зазначити, що за допомогою нових молекулярних методів можна також виявити додаткові 5–7% субмікроскопічних варіантів [81,84]. Це може підтверджуватися тим, що в нових дослідженнях із застосуванням мікроматричних методів повідомляється про ще більшу кількість цитогенетичних аномалій у жінок зі спорадичними викиднями – до 59,4% [40].

За результатами вивчення випадків завмерлої вагітності з нормальним каріотипом ембріоскопічні дослідження також свідчать, що ще у 18% плодів є морфологічні дефекти [94], хоча неможливо встановити, чи є це результатом материнських факторів або генетичних аномалій плода,

що не виявляються при традиційному каріотипуванні.

Дослідження свідчать, що чим більше випадків еуплоїдних викиднів, тим вища ймовірність наступного викидня, імовірно, через більшу ймовірність стійкої патології матері, а не спорадичної анеуплоїдії. Аналогічно встановлено, що виявлення анеуплоїдного ембріона поліпшує прогноз щодо наступної вагітності [72]. Це за умови, що вік жінки враховано, оскільки у жінки старшого віку з анеуплоїдною втратою прогноз може бути гіршим, ніж у молодій жінки з еуплоїдною втратою. Це також може бути не так у випадку батьківських хромосомних аномалій, оскільки ембріональна анеуплоїдія в цих випадках є вторинною щодо патології батьків, а не спорадичною за своєю природою.

У деяких дослідженнях виявлено, що певні параметри сперми (такі як життєздатність, нормальна морфологія, загальна прогресивна рухливість, гіпоосмотичне набухання, стан акросоми та деконденсація ядерного хроматину) є нижчими в чоловіків, жінки яких перенесли повторні викидні, порівняно з контрольною групою [66]. Однак це не підтверджено в інших дослідженнях [9].

Не було послідовно доведено, що частота виявлення антиспермальних антитіл підвищується в жінок і чоловіків із рецидивними викиднями [2,11,85]: у деяких дослідженнях відзначається вища частота, тоді як в інших – ні [46].

Дані є більш послідовними щодо зв'язку між аномальними параметрами ДНК сперматозоїдів, такими як фрагментація ДНК сперматозоїдів, деконденсація ядерного хроматину та анеуплоїдія сперматозоїдів, і викиднями. Метааналіз пар, які проходять лікування за допомогою допоміжних репродуктивних технологій, показує значне збільшення кількості викиднів у випадках із високим рівнем пошкодження ДНК сперматозоїдів порівняно з випадками з низьким рівнем пошкодження ДНК (ВР: 2,16; 95% ДІ: 1,54–3,03; $p < 0,00001$) [47]. Це підтверджено в метааналізі через 2 роки. Цей зв'язок також показано для популяції з рецидивними викиднями [11,85].

Однак на сьогодні існує обмежена кількість досліджень, що оцінюють втручання, які можуть впливати на фрагментацію ДНК сперматозоїдів, такі як зміна способу життя (відмова від куріння, зниження маси тіла/фізичні вправи, зменшення впливу забруднювальних речовин), лікування

інфекцій, контроль цукрового діабету (ЦД), лікування варикоцеле, антиоксидантна терапія, відбір сперматозоїдів та інші [2].

Ендокринні порушення

Системні ендокринні розлади в матері, такі як ЦД і захворювання щитоподібної залози, пов'язані з викиднем. Жінки з діабетом, в яких у I триместрі спостерігається високий рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), схильні до ризику викидня та вад розвитку плода. Однак добре контрольований ЦД не є фактором ризику повторних викиднів, як і лікована дисфункція щитоподібної залози. Частота ЦД і дисфункції щитоподібної залози в жінок, які страждають на повторні викидні, мабуть, аналогічна показникам у загальній популяції [12].

Аналогічна ситуація спостерігається і з субклінічною дисфункцією щитоподібної залози, пов'язаною з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози. Два систематичні огляди та метааналізи свідчать, що наявність антитіл до щитоподібної залози пов'язана з підвищеним ризиком повторних викиднів [8].

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) пов'язаний із підвищеним ризиком викидня, але точний механізм не з'ясований [14,62]. Морфологія полікістозних яєчників, підвищений рівень лютеїнізуючого гормону в сироватці крові або підвищений рівень тестостерону в сироватці крові, мабуть, не є предикторами підвищеного ризику втрати вагітності в майбутньому в жінок з овуляцією та анамнезом рецидивних викиднів, які завагітніли спонтанно [62]. Проте підвищений ризик викидня в жінок із СПКЯ пов'язують з інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією та гіперандрогенією. Поширеність інсулінорезистентності та аномальних результатів тесту на толерантність до глюкози [86] підвищена в жінок із рецидивними викиднями порівняно з контрольною групою. Підвищений індекс вільних андрогенів є прогностичним фактором подальшого викидня в жінок із рецидивними викиднями [14].

Порушення рівня пролактину пов'язане з рецидивними викиднями. В одному дослідженні повідомляється про підвищений рівень пролактину в жінок із рецидивними викиднями порівняно з контрольною групою, тоді як в іншому дослідженні – про незначно нижчий рівень пролактину в жінок із рецидивними викиднями, у яких відбулися живонародження, порівняно з тими, у кого стався викидень. Проведено не-

лике рандомізоване контрольоване дослідження за участю 48 жінок із рецидивними викиднями та гіперпролактинемією, яких рандомізовано на дві групи: ті, що отримували бромокриптин, і ті, що не отримували його, показало значні відмінності в частоті живонароджених (85,7% проти 52,4%, відповідно, $p < 0,05$) [42]. Загалом, схоже, що підтримання нормального рівня пролактину може бути корисним у цьому контексті.

У літературі підходи до діагностування дефекту лютеїнової фази значно різняться, що ускладнює його оцінювання. В одному дослідженні виявлено вищу частоту дефекту лютеїнової фази (рівень прогестерону в середині лютеїнової фази – < 30 нмоль/л) у жінок із рецидивними викиднями порівняно з фертильними контрольними групами (27% проти 11%), тоді як в іншому дослідженні не виявлено кореляції між дефектом лютеїнової фази (рівень прогестерону в середині лютеїнової фази – < 10 нг/мл) та ймовірністю подальшого викидня у 197 жінок із рецидивними викиднями. З огляду на обмежені та суперечливі дані гістологічних і серологічних досліджень у середині лютеїнової фази молекулярні дослідження ендометрія можуть бути більш інформативними [12,14,25,54].

Однак у невеликому обсерваційному дослідженні жінок із рецидивними викиднями повідомлялося про підвищену частоту субклінічного гіпотиреозу (у даному випадку визначається як рівень тиреотропного гормону $\geq 2,5$ мМО/л) [8], тоді як дані метааналізу спорадичних викиднів також вказують на зв'язок [83].

Опубліковано кілька рекомендацій щодо оцінювання і лікування рецидивних викиднів. Ці публікації не дають змоги зробити остаточні висновки про причини рецидивних викиднів, оскільки більшість досліджень втрати вагітності зосереджені на спорадичних викиднях, а не на рецидивних викиднях. Встановлюють передбачуваний діагноз і призначають лікування приблизно у 50% пацієток із повторними викиднями. Ці дані визнають, що наше розуміння цієї галузі перебуває в процесі розвитку [60].

Застосування генетичних методів для «розуміння» і корегування питання невиношування

Практично всі опубліковані рекомендації та огляди з цієї теми сходяться на думці, що слід оцінювати генетичні причини і розглядати відповідні методи лікування. На жаль, клінічне генетичне тестування залишається примітивним і рідко

включає молекулярні дослідження, що, як очікується, допоможуть прояснити механізми рецидивних викиднів. Дуже висока частота спорадичних каріотипічних аномалій у плодах, тоді як частота каріотипічних аномалій у батьків низька.

Окрім прогностичних переваг, цитогенетичний аналіз тканин вагітності, який застосовується в поєднанні з рутинними дослідженнями при рецидивних викиднях, дає змогу встановити діагноз у понад 90% пар [59]. Збільшення кількості діагнозів потенційно може приводити до низки переваг:

- виявлення осіб зі збалансованими хромосомними перебудовами, яким може бути корисна генетична консультація та потенційна таргетна терапія;
- надавання відповіді; відсутність діагнозу в інших галузях медицини пов'язана з почуттям невпевненості, розчарування та ізоляції [58]; подібні негативні емоції можуть також бути в тих, хто переживає повторювані викидні;
- зниження ймовірності того, що жінки вдаватимуться до необґрунтованих методів лікування (у випадках, коли діагноз не встановлено);
- краще стратифікування, відбирання та контролювання факторів, що заважають, у перспективних дослідницьких випробуваннях;
- розширення розуміння причин викидня шляхом аналізу тканин вагітності за допомогою сучасних молекулярних досліджень.

Методи аналізу тканин вагітності

Для оцінювання генетичних аномалій вагітності можна застосовуватися різні методи: традиційне каріотипування з використанням тканинних культур, флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH), порівняльна геномна гібридизація на мікрочипах (аггау CGH), аналіз однонуклеотидних поліморфізмів (SNP) і секвенування нового покоління (NGS).

Ретроспективний аналіз даних чотирьох центрів Великої Британії за період від 5 до 30 років свідчить, що збалансовані транслокації виявлені в 1,9% (406 із 20432) батьків із повторюваними викиднями, але лише чотири незбалансовані транслокації виявлені після направлення на пренатальну діагностування через збалансовану батьківську транслокацію, виявлену при повторюваних викиднях [5].

Хоча скринінг жінок (та їхніх партнерів-чоловіків, якщо такі є) на наявність хромосомних перебудов у батьків, вочевидь, не є економічно

ефективним [5], каріотипування периферичної крові обох батьків слід пропонувати, коли в тканинах вагітності виявлена незбалансована структурна хромосомна аномалія. У разі виявлення аномального каріотипу в батьків генетичне консультування надає парі прогноз ризику майбутніх вагітностей із незбалансованим хромосомним набором і можливість проведення сімейних хромосомних досліджень.

Каріотипування батьків можна запропонувати в тих випадках, коли тестування тканин плода є безуспішним або коли тканини плода для тестування відсутні.

Оптичне картування геному (ОКГ). Оптичне картування геному з'явилося у 2025 р. як трансформаційна технологія для виявлення «прихованих» генетичних причин ЗНВ [23]. На відміну від традиційного каріотипування, яке може пропускати невеликі збалансовані транслокації або вставки, ОКГ дає змогу картувати структуру геному з високою роздільною здатністю. Дослідники з Медичного центру Дартмут-Хічкок та Університету Оттави запропонували дані у 2025 р., які свідчать, що ОКГ може виявити в середньому 40 структурних змін геному на пацієнта в сім'ях з історією ЗНВ.

Важливим є відкриття за допомогою ОКГ ділянок хромосом, таких як FRA16B. Це – ділянки, схильні до розривів і прогалин під час реплікації ДНК у стресових умовах. Хоча ці ділянки раніше були недооцінені, ОКГ показує, що надзвичайно великі повторювані сегменти ДНК у цих ділянках пов'язані з геномною нестабільністю і подальшою втратою вагітності. Ця технологія дає змогу виявляти проблеми приблизно в 50% випадків втрати вагітності, які наразі не з'ясовані.

Преймплантаційне генетичне тестування на анеуплоїдії (PGT-A). Використання PGT-A зростає в усьому світі. Особливо після опублікування ASRM думки стосовно ролі цього методу [41,47,48]. У питаннях ЗНВ PGT-A використовують для відбракування анеуплоїдій, що скорочує час настання здорової вагітності та підвищує рівень живонародженості. Метааналізи, опубліковані у 2025 р., показують, що PGT-A значно поліпшує результати для певних підгруп:

- рівень живонародженості на перенесення: значно збільшився (ВШ: 2,17) у пацієнтів із нез'ясованим RPL;
- рівень живонародженості на пацієнта: збільшився (ВШ: 1,85) у пацієнтів із нез'ясованим RPL;

- рівень клінічних втрат вагітності: значно знизився (ВШ: 0,42) при застосуванні PGT-A.

Однак також слід попередити, що отримання еуплоїдного ембріона може бути великою проблемою в пар, де в жінки знижений оваріальний резерв або у віковій групі 40⁺. Також варто зазначити, що проводяться дослідження стосовно неінвазивного PGT-A, так як все одно є ризик порушення ембріону під час біопсії трофектодерми, а також не виходу ембріону в хетчінг, що ускладнить проведення процедури. Однак основною проблемою неінвазивного PGT-A є високий рівень невдалої ампліфікації ДНК (до 37,3% у деяких дослідженнях) і потенційне забруднення материнською ДНК. Тому застосування цього методу наразі не є доказовим у клінічній практиці та вважати PGT-A «золотим» стандартом неможливо.

Набуті аномалії матки

Міома матки. Існують обмежені проспективні дані досліджень типу «випадок–контроль», які оцінюють зв'язок між набутими аномаліями матки та спорадичними або рецидивними викиднями.

Метааналіз за участю 1394 жінок із міомами та 20435 пацієток без них не вказує на збільшення ризику викидня (11,5% проти 8,0%; ВР: 1,16, 95% ДІ: 0,80–1,52) [70]. Різниця між підслизовими, інтрамуральними та субсерозними міомами не значна. Автори констатують, що неврахування факторів, що впливають на результат, може призводити до поширеної клінічної думки, що лейоміоми є фактором ризику викидня.

Аналіз даних, зібраних у ході проспективного дослідження серед жінок із рецидивними викиднями, вказує на таку саму частоту міом, як і в загальній популяції (8,2% проти 10,4%) [34]. Однак у дослідженні рецидивних викиднів виявлено, що в жінок із підслизовими та інтрамуральними/субсерозними міомами частка викиднів у II триместрі вища порівняно з жінками з нез'ясованими рецидивними викиднями (21,7% і 17,6% проти 8,0%, відповідно; $p < 0,01$). У жінок із підслизовими міомами, які перенесли резекцію, значно знизена частота викиднів у II триместрі (з 21,7% до 0%; $p < 0,01$), хоча відсутня контрольна група для порівняння результатів, якби жінки з підслизовими міомами не піддавалися резекції. У тому самому дослідженні жінки з інтрамуральними/субсерозними міомами не піддавалися хірургічному втручанню і мали аналогічну частоту наро-

дження живих дітей порівняно з групою жінок із нез'ясованими рецидивними викиднями в наступній вагітності.

Поліп тіла матки. На жаль, сьогодні немає даних, що спеціально досліджують вплив поліпів на спорадичні або рецидивні викидні. Тому доцільно рекомендувати лікування, аналогічне до того, що застосовується для населення загалом [22,38,68].

Перетинка матки. Різні класифікації є предметом суперечок у літературі, особливо щодо діагностування перетинки матки – аномалії, яка найкраще піддається хірургічному лікуванню. У результаті розроблено різні критерії діагностування перетинки матки, у тому числі відсоток вдавлення дна матки до порожнини більше 50% [33], глибина вдавлення дна матки до порожнини більше 15 мм з кутом вдавлення менше 90° (визначення ASRM, 2016 р.) [4], глибина вдавлення дна матки до порожнини понад 10 мм (класифікація CUME) [43] і, зовсім недавно, глибина вдавлення дна матки до порожнини понад 10 мм з кутом перегородки менше 90° (класифікація ASRM, 2021 р.) [57].

Порівнюючи різні критерії діагностування перетинки матки, стає зрозуміло, що показник зустрічальності змінюється залежно від використаних критеріїв [53], при цьому найбільша частота в порядку убавання спостерігається при переході від класифікації ESHRE-ESGE до класифікацій CUME та ASRM [43]. Хоча існують побоювання щодо потенційної гіпердіагностики і лікування перегородчастих маток із використанням класифікації ESHRE-ESGE, як і раніше, недостатньо проспективних даних для визначення того, яка класифікація призведе до найбільш сприятливих репродуктивних результатів (тобто збільшення частоти живонароджених). Тому питання, які критерії слід використовувати для діагностування перетинки матки, залишаються предметом дискусій.

Істміко-цервікальна недостатність. Причини викидня в II триместрі частково збігаються з причинами викидня в I триместрі, з одного боку, та причинами передчасних пологів, з іншого. Недостатність шийки матки, поряд з інфекцією та вродженими аномаліями матки, є основними факторами, що спричиняють викидень у II триместрі [32,39,69]. Хоча дослідження, як повідомляється, дають змогу встановити діагноз лише приблизно в 50% випадків у спеціалізованих клі-

ніках, майбутні розроблення, наприклад, у галузі материнського мікріоми, можуть пролити більше світла на ці досі нез'ясовані випадки [79].

Справжня частота цервікальної недостатності не відома, оскільки діагноз встановлюють на підставі клінічних даних. Наразі не існує задовільного об'єктивного тесту, що дає змогу виявити жінок із цервікальною недостатністю в невагітному стані. Діагноз зазвичай ґрунтується на анамнезі викидня в II триместрі, на підставі наявних передчасних пологів в анамнезі, вказівках на попередню конусоподібну біопсію шийки матки [39] або на даних УЗД [32].

Аденоміоз та анатомічні чинники в питанні звичного невиношування вагітності

Питання анатомічного фактора є важливим. Основний фокус зміщується в разі «золотого» стандарту при підозрі анатомічного фактора на використання трансвагінального УЗД.

Питання аденоміозу є більш вагомою проблемою в жінок із ЗНВ. У вересні 2025 року ESHRE висвітлено велике ретроспективне дослідження (A. Busnelli та співавт.), у якому досліджено роль аденоміозу в цих жінок. Основний висновок: аденоміоз виявлено у 23% пацієток із ЗН, що є значно вище, ніж вважали раніше. Аденоміоз більш тісно пов'язаний із важкими формами ЗНВ (≥ 3 викиднів). У жінок з аденоміозом рівень ви-

киднів становить 35,4% порівняно з 18,1% жінок без цього захворювання [10].

Патофізіологічний механізм включає потовщену або нерівну зону сполучення (JZ), яка є м'язовим шаром між ендометрієм і зовнішнім міометрієм. Наразі рекомендують поєднувати вимірювання JZ та численні характеристики морфологічного сонографічного оцінювання матки (MUSA) для виявлення пацієток із високим ризиком, яким може знадобитися медикаментозне лікування аденоміозу до вагітності або проведення протоколів моделювання перед трансфером ембріону.

Висновки

Вищезазначені дослідження ширше розкривають причини, що можуть призводити до звичного невиношування вагітності, що зменшує питання «ідіопатичного» чинника. Також це дає змогу стандартизувати підхід у генетичних, імунологічних чинниках, визначити основні «red flags», а також зробити нові підходи до лікування.

У подальшому потрібно провести ще багато багаточисельних досліджень для розкриття питань доречності застосування одних чи інших методів лікування, однак це розкриє «завісу» на те, як можна допомогти жінці народити живонароджену дитину.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ahangari N, Doosti M, Mousavifar N, Attaran M, Shahrokhzadeh S, Memarpour S et al. (2019). Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss. Arch Gynecol Obstet. 300: 777-782. doi: 10.1007/s00404-019-05224-7.
- Agarwal A, Cho CL, Esteves SC. (2016). Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation? Curr Opin Obstet Gynecol. 28(3): 164-171. doi: 10.1097/GCO.0000000000000271.
- Arachchillage DRJ, Makris M. (2019). Inherited thrombophilia and pregnancy complications: should we test? Semin. Thromb. Hemost. 45: 50-60.
- ASRM. (2016). Uterine septum: a guideline. Fertil Steril. 106(3): 530-540. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.014.
- Barber JC, Cockwell AE, Grant E, Williams S, Dunn R, Ogilvie CM. (2010). Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? BJOG. 117(7): 885-888. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02566.x.
- Barut MU, Bozkurt M, Kahraman M, Yıldırım E, Imirzalioglu N, Kubar A et al. (2018, Jun 22). Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss: The Enigma Continues. Med Sci Monit. 24: 4288-4294. doi: 10.12659/MSM.908832.
- Bedaiwy MA, Fayek B, Yang EC, Ieys MS, Elgendi M, Abdelkarim AO et al. (2023). Prevalence, causes, and impact of non-visualized pregnancy losses in a recurrent pregnancy loss population. Hum Reprod. 38: 830-839. doi: 10.1093/humrep/dead040.
- Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. (2013). Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. Fertil Steril. 100(5): 1326-1331. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1975.
- Bhattacharya SM. (2008). Association of various sperm parameters with unexplained repeated early pregnancy loss—which is most important? Int Urol Nephrol. 40(2): 391-395. doi: 10.1007/s11255-007-9282-y.
- Busnelli A, Barbaro G, Pozzati F, D'Ippolito S, Cristodoro M, Nobili E et al. (2024, Aug 1). The importance of the 'uterine factor' in recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study on women screened through 3D transvaginal ultrasound. Hum Reprod. 39(8): 1645-1655. doi: 10.1093/humrep/deae148.
- Carlini T, Paoli D, Pelloni M, Faja F, Dal Lago A, Lombardo F et al. (2017). Sperm DNA fragmentation in Italian couples with recurrent pregnancy loss. Reprod Biomed Online. 34(1): 58-65. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.09.014.
- Carvalho P, Angelo-Dias M, Moutinho F, Serra SS, Costa T, Duarte GS et al. (2024). Recurrent pregnancy loss: systematic review and meta-analysis of overall prevalence and major etiological causes. PROSPERO 2024 CRD42024517675. URL: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024517675.
- Cavalcante MB, Costa F da S, Araujo Junior E, Barini R. (2015). Risk factors associated with a new pregnancy loss and perinatal out-

- comes in cases of recurrent miscarriage treated with lymphocyte immunotherapy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 28: 1082-1086.
14. Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, Metwally M. (2008). A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online.* 17(1): 151-160. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60304-5.
 15. Chen H, Nie S, Lu M. (2015). Association between Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene polymorphism and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 73: 292-300. doi: 10.1111/aji.12321.
 16. Chen H, Yang X, Lu M. (2016). Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss in China: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 293(2): 283-290. doi: 10.1007/s00404-015-3894-8.
 17. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MF, Pan A, van Dam RM. (2016). Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: a categorical and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr.* 19(7): 1233-1244. doi: 10.1017/S1368980015002463.
 18. Chester MR, Tirlapur A, Jayaprakasan K. (2022). Current management of recurrent pregnancy loss. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 24: 260-271. doi: 10.1111/tog.12832.
 19. Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R. (2006). Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. *Reprod Biomed Online.* 12(3): 3227.
 20. Creus M, Deulofeu R, Penarrubia J, Carmona F, Balasch J. (2013). Plasma homocysteine and vitamin B12 serum levels, red blood cell folate concentrations, C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and risk of recurrent miscarriage: a case-control study in Spain. *Clin Chem Lab Med.* 51(3): 693-699. doi: 10.1515/cclm-2012-0452.
 21. De Assis V, Giugni CS, Ros ST. (2024). Evaluation of recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 143: 645-659. doi: 10.1097/AOG.0000000000005498.
 22. De Azevedo JM, de Azevedo LM, Freitas F, Wender MC. (2016). Endometrial polyps: when to resect? *Arch Gynecol Obstet.* 293(3): 639-643.
 23. Del Águila MDM, Bernal M, Vilchez JR, Romero B, Castilla JA, Álvarez G et al. (2025, May 29). Optical genome mapping enhances cytogenetic analysis in recurrent miscarriage: confirmation of a suspected chromosomal translocation. *Mol Cytogenet.* 18(1): 10. doi: 10.1186/s13039-00713-8.
 24. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. (2020). Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers.* 6: 98. doi: 10.1038/s41572-020-00228-z.
 25. Dobson SJA, Jayaprakasan KM. (2018). Aetiology of recurrent miscarriage and the role of adjuvant treatment in its management: a retrospective cohort review. *J Obstet Gynaecol.* 38: 967-974. doi: 10.1080/01443615.2018.1424811.
 26. Du Fosse NA, van der Hoorn MP, van Lith JMM, le Cessie S, Lashley E. (2020). Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 26: 650-669. doi: 10.1093/humupd/dmaa010.
 27. Duka YuM. (2018). Materynska trombofilia yak predyktor vynyknennia akusherskykh uskladnen ta perynatalnykh vtrat u zhinok iz nevyvynoshuvanniam vahitnosti zalezho vid masy tila. *Reproduktyvna endokrynolohyia.* 42: 68-74. doi: 10.18370/2309-4117.2018.42.68-74.
 28. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). (2017). Recurrent pregnancy loss. Strombeek-Bever: ESHRE; URL: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>.
 29. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bos-suyt PM, Goddijn M. (2006). Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *BMJ.* 332(7544): 759-763. doi: 10.1136/bmj.38735.459144.2F.
 30. Gao H, Tao FB. (2015). Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res.* 135: 339-346. doi: 10.1016/j.thromres.2014.12.001.
 31. Gaskins AJ, Hart JE, Chavarro JE, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Laden F et al. (2019). Air pollution exposure and risk of spontaneous abortion in the Nurses' Health Study II. *Hum Reprod.* 34(9): 1809-1817. doi: 10.1093/humrep/dez111.
 32. Gilner J, Biggio J. (2016). Management of Short Cervix during Pregnancy: A Review. *Am J Perinatol.* 33(3): 245-252.
 33. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio SA, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M et al. (2013). The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol Surg.* 10(3): 199-212. doi: 10.1093/humrep/det098.
 34. Hartmann KE, Velez Edwards DR, Savitz DA, Jonsson-Funk ML, Wu P, Sundermann AC et al. (2017). Prospective Cohort Study of Uterine Fibroids and Miscarriage Risk. *Am J Epidemiol.* 186(10): 1140-1148.
 35. Hennessy M, Dennehy R, Meaney S, Devane D, O'Donoghue K. (2020). A protocol for a systematic review of clinical practice guidelines for recurrent miscarriage. *HRB Open Res.* 3: 12. eCollection 2020. doi: 10.12688/hrbopenres.13024.3.
 36. Hong LY, Marren A. (2018). Recurrent pregnancy loss: a summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust. J. Gen. Pract.* 47: 432-436. doi: 10.31128/AJGP-01-18-4459.
 37. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. (2002). Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol.* 37(1): 87-92.
 38. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A et al. (2019). Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 45: 951-960. doi: 10.1111/jog.13937.
 39. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevas M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P et al. (2016). Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 354: i3633.
 40. Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, Maisenbacher MK, Hall MP, Demko Z et al. (2014). Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstet Gynecol.* 124; 2 Pt 1: 202-209. doi: 10.1097/AOG.0000000000000325.
 41. Li J, Li Z, Lin X, Ou Z, Huo J, Fang X et al. (2025). Effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidy in improving clinical and neonatal outcomes for patients with recurrent pregnancy loss. *Front. Endocrinol.* 16: 1690361. doi: 10.3389/fendo.2025.1690361.
 42. Li W, Ma N, Laird SM, Ledger WL, Li TC. (2013). The relationship between serum prolactin concentration and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology.* 33(3): 285-288. doi: 10.3109/01443615.2012.759916.
 43. Ludwin A, Martins WP, Natri CO, Ludwin I, Coelho Neto MA, Leitao VM et al. (2018). Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): better criteria for distinguishing between normal/arcuate and septate uterus? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 51(1): 101-109. doi: 10.1002/uog.18923.

44. Luo L, Chen Y, Wang L, Zhuo G, Qiu C, Tu Q et al. (2015, Jul). Polymorphisms of Genes Involved in the Folate Metabolic Pathway Impact the Occurrence of Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Reprod Sci.* 22(7): 845-851. doi: 10.1177/1933719114565033.
45. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Haberg SE. (2019). Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ.* 19; 364: l869. doi: 10.1136/bmj.l869.
46. Motak-Pochrzest H, Malinowski A. (2013). The occurrence of immunological disturbances in patients with recurrent miscarriage (RM) of unknown etiology. *Neuro Endocrinol Lett.* 34(7): 701-707.
47. Mrugacz G, Mospinek A, Głowacka J, Sprawski O, Kawałek L, Gašior W et al. (2025). Noninvasive Preimplantation Genetic Testing in Recurrent Pregnancy Loss and Implantation Failure: Breakthrough or Overpromise? *Cells.* 14(20): 1591. doi: 10.3390/cells14201591.
48. Mumusoglu S, Telek SB, Ata B. (2025, Jan). Preimplantation genetic testing for aneuploidy in unexplained recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 123(1): 121-136. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.08.326.
49. Ng KYB, Cherian G, Kermack AJ, Bailey S, Macklon N, Sunkara SK et al. (2021). Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss. *Sci Rep.* 11(1): 7081. doi: 10.1038/s41598-021-86445-2.
50. Nielsen A, Hannibal CG, Lindekilde BE, Tolstrup J, Frederiksen K, Munk C et al. (2006). Maternal smoking predicts the risk of spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 5(9): 1057-1065. doi: 10.1080/00016340600589560.
51. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. (2006). Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol.* 33(11): 2214-2221.
52. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. (2014). Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod.* 29(2): 208-219. doi: 10.1093/humrep/det424.
53. Ouyang Y, Yi Y, Gong F, Lin G, Li X. (2018). ESHRE-ESGE versus ASRM classification in the diagnosis of septate uterus: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet.* 298(4): 845-850. doi: 10.1007/s00404-018-4878-2.
54. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Int J Surg.* 88: 105906. doi: 10.1016/j.ijsu.2021.105906.
55. Panov VV, Duka YuM. (2024). Comprehensive assessment of the hemostatic system in women with PAI-1 gene polymorphism and first trimester pregnancy loss. *Ukrainian Journal Health of Woman.* 6(175): 43-49. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).4349.
56. Panov VV, Duka YuM. (2025). Comprehensive analysis of associative relationships between indicators of cellular-humoral immunity, pro- and anti-inflammatory cytokines in women with first trimester pregnancy loss depending on PAI-1 gene polymorphism. *Ukrainian Journal Health of Woman.* 4(179): 28-38. doi: 10.15574/HW.2025.4(179).2838.
57. Pfeifer SM, Attaran M, Goldstein J, Lindheim SR, Petrozza JC, Rackow BW et al. (2021). ASRM mullerian anomalies classification 2021. *Fertil Steril.* 116(5): 1238-1252. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.09.025.
58. Pond E, Dimond R. (2018, Jul). Reproductive decision making: interviews with mothers of children with undiagnosed developmental delay. *J Community Genet.* 9(3): 315-325. doi: 10.1007/s12687-017-0354-0.
59. Popescu F, Jaslow CR, Kutteh WH. (2018, Apr 1). Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. *Hum Reprod.* 33(4): 579-587. doi: 10.1093/humrep/dey021.
60. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2020). Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.* 113: 533-535. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.025.
61. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J et al. (2021). Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet (London, England).* 397(10285): 1658-1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6).
62. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. (2000). Polycystic ovaries and recurrent miscarriage – a reappraisal. *Hum Reprod.* 15(3): 612-615. doi: 10.1093/humrep/15.3.612.
63. Rasmak RE, Christiansen OB, Kallen K, Hansson SR. (2021). Women with a history of recurrent pregnancy loss are a high-risk population for adverse obstetrical outcome: a retrospective cohort study. *J. Clin. Med.* 10: 179. doi: 10.3390/jcm10020179.
64. Regan L, Rai R, Saravelos S, Li TC. (2023). Recurrent miscarriage green-top guideline No. 17. *BJOG.* 130: e9-e39. doi: 10.1111/1471-0528.17515.
65. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). (2011). The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Green-top guideline No. 17. London: RCOG. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg17/>.
66. Ruixue W, Hongli Z, Zhihong Z, Rulin D, Dongfeng G, Ruizhi L. (2013). The impact of semen quality, occupational exposure to environmental factors and lifestyle on recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet.* 30(11): 1513-1518. doi: 10.1007/s10815-013-0091-1.
67. Sergi C, Al Jishi T, Walker M. (2015). Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: A meta-analysis and systematic review of the causal association. *Arch Gynecol Obstet.* 291: 671-679. doi: 10.1007/s00404-014-3443-x.
68. Singh N, Sethi A. (2022, Aug 4). Endometritis – Diagnosis, Treatment and its impact on fertility – A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod.* 26(3): 538-546. doi: 10.5935/1518-0557.20220015.
69. Sneider K, Christiansen OB, Sundtoft IB, Langhoff-Roos J. (2016). Recurrence of second trimester miscarriage and extreme preterm delivery at 16-27 weeks of gestation with a focus on cervical insufficiency and prophylactic cerclage. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 95(12): 1383-1390.
70. Sundermann AC, Velez Edwards DR, Bray MJ, Jones SH, Latham SM, Hartmann KE. (2017). Leiomyomas in Pregnancy and Spontaneous Abortion: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 130(5): 1065-1072.
71. Supramaniam PR, Mittal M, McVeigh E, Lim LN. (2018, Feb 27). The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence. *Reprod Health.* 15(1): 34. doi: 10.1186/s12978-018-0481-z.
72. Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M. (2010). Genetic Factors as a Cause of Miscarriage. *Curr Med Chem.* 17(29): 3431-3437. doi: 10.2174/092986710793176302.
73. Tebo AE, Jaskowski TD, Hill HR, Branch DW. (2008). Clinical relevance of multiple antibody specificity testing in anti-phospholipid syndrome and recurrent pregnancy loss. *Clin Exp Immunol.* 154(3): 332-338. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03774.x.

74. Thomas VV, Knight R, Haswell SJ, Lindow SW, van der Spuy ZM. (2013). Maternal hair selenium levels as a possible long-term nutritional indicator of recurrent pregnancy loss. *BMC Womens Health*. 13: 40. doi: 10.1186/1472-6874-13-40.
75. Thompson BB, Holzer PH, Kliman HJ. (2024, Feb). Placental Pathology Findings in Unexplained Pregnancy Losses. *Reprod Sci*. 31(2): 488-504. doi: 10.1007/s43032-023-01344-3.
76. Ticconi C, Pietropolli A, Specchia M, Nicastrì E, Chiaramonte C, Piccione E et al. (2020). Pregnancy-related complications in women with recurrent pregnancy loss: a prospective cohort study. *J. Clin. Med*. 9: 2833. doi: 10.3390/jcm9092833.
77. Toth B, Bohlmann M, Hancke K, Kuon R, Nawroth F, von Otte S et al. (2023). Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-level, AWMF registry no. 015/050, may 2022). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 83: 49-78. doi: 10.1055/a-1895-9940.
78. Van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M et al. (2020). Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 26: 356-367. doi: 10.1093/humupd/dmz048.
79. Woolner AMF, Nagdeve P, Raja EA, Bhattacharya S, Bhattacharya S. (2020). Family history and risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 99(12): 1584-1594. doi: 10.1111/aogs.13940.
80. Yatsenko T, Us I, Korolova D, Zhuk S, Dziuba H, Nalbat A et al. (2025, Sep 24). Placental Dysfunction Is Associated with Dysregulated Fibrinolytic System Activation. *Int J Mol Sci*. 26(19): 9339. doi: 10.3390/ijms26199339. PMID: 41096610; PMCID: PMC12524550.
81. Zhang Q, Wang Y, Xu Y, Zhou R, Huang M, Qiao F et al. (2023, Aug). Optical genome mapping for detection of chromosomal aberrations in prenatal diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 102(8): 1053-1062. doi: 10.1111/aogs.14613.
82. Zhang T, Sun Y, Chen Z, Li T. (2018). Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage. *BJOG*. 125(4): 414-420. doi: 10.1111/1471-0528.15052.
83. Zhang Y, Wang H, Pan X, Teng W, Shan Z. (2017). Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 12(4): e0175708. doi: 10.1371/journal.pone.0175708.
84. Zhu X, Li J, Zhu Y, Wang W, Wu X, Yang Y et al. (2018). Application of chromosomal microarray analysis in products of miscarriage. *Mol Cytogenet*. 11: 44. doi: 10.1186/s13039-018-0396-y.
85. Zidi-Jrah I, Hajlaoui A, Mougou-Zerelli S, Kammoun M, Meniaoui I, Sallem A et al. (2016). Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 105(1): 58-64. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.041.
86. Zolghadri J, Tavana Z, Kazerooni T, Soveid M, Taghieh M. (2008). Relationship between abnormal glucose tolerance test and history of previous recurrent miscarriages, and beneficial effect of metformin in these patients: a prospective clinical study. *Fertil Steril*. 90(3): 727-730. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.079.

Відомості про авторів:

Дука Юлія Михайлівна – д.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

Панов Володимир Віталійович – очний денний аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-5528-1186>.

Плиг Олександр Олександрович – лікар-акушер-гінеколог-репродуктолог, зав. відділення допоміжних репродуктивних технологій багатoproфільного медичного центру MEDICAL PLAZA. Адреса: м. Дніпро, проспект Олександра Поля, 141А. <https://orcid.org/0009-0005-3105-8904>.
Стаття надійшла до редакції 16.11.2025 р.; прийнята до друку 28.01.2026 р.