

# ЕНДОКРИННІ ПРИЧИНИ ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ПОСТТРАВМАТИЧНИМ СТРЕСОВИМ РОЗЛАДОМ

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.70.16-22>



### І.Л. ХАРУН

аспірантка, кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, м. Київ  
ORCID: 0000-0002-8773-698X

### А.В. КАМІНСЬКИЙ

д. мед. н., професор, кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ  
ORCID: 0000-0002-4341-249X

### Контакти:

Камінський Анатолій Вячеславович  
Клініка репродуктивних технологій  
НУОЗУ ім. П.Л. Шупика  
04210, Київ,  
просп. Володимира Івасюка, 16  
Тел. +38 (044) 411- 97-54  
Email: kagir@ukr.net

### ВСТУП

За сучасних кризових умов (що були спричинені пандемією, а на теренах нашої держави ще й військовими діями) з проблемою звичного невиношування вагітності (ЗНВ) стикаються дедалі все більше пар, які планують народження дітей. При цьому слід зазначити, що подекуди в літературних джерелах навіть визначення ЗНВ може доволі суттєво відрізнятися. Йдеться й про кількість переривань вагітності, й про терміни невиношування. Саме тому, подальші кроки щодо уточнення етіології ЗНВ, з'ясування причин збільшення повторних репродуктивних втрат є актуальною темою, що потребує більш детальної дослідницької уваги.

Для ефективного окреслення нашого дослідницького поля було здійснено аналітичний огляд літературних джерел: дослідницьких статей, аналітичних записок, клінічних протоколів, монографічних досліджень, кокранівських системних оглядів з метааналізами, даних популяційних ретроспективних когортних досліджень тощо. Ця наукова стаття спрямована на систематичний огляд перелічених літературних джерел та аналіз доступних даних щодо взаємозв'язку між ендокринною дисфункцією, посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) та ризиком розвитку ЗНВ. Дослідження в цій області може мати важливе значення для розуміння механізмів, що викликають повторювані репродуктивні втрати, а також для розробки ефективних стратегій профілактики і лікування, спрямованих на покращення репродуктивного здоров'я жінок, які мають травматичний досвід повторюваних репродуктивних втрат.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Враховуючи складні та іноді нез'ясовані причини виникнення ЗНВ, нами було виконано пошук в різних бібліотечних та довідкових базах: NLM (National Library of Medicine); EMBASE; Кокранівській бібліотеці; ResearchGate; Google Scholar; каталозі Національної бібліотеки України імені В. Вернадського; електронному архіві наукових та

освітніх матеріалів Національної наукової медичної бібліотеки України (EMED-NSMLU), а також 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 ЗНВ відповідало 86% (1054) знайдених матеріалів; значно меншим було часткове співпадіння одразу за кількома характеристиками (ЗНВ + ПТСР + ендокринні причини невиношування вагітності) — лише 0,89% [11] (рис. 1). У Кокранівській бібліотеці за ключовими словами було знайдено 15 кокранівських оглядів, 504 контрольовані дослідження за загальною темою ЗНВ. За допомогою функції пошуку здійснювали огляд наукових статей із відкритим доступом у NLM, використовуючи додаткові фільтри для відбору. Нами також було ретельно проаналізовано найбільш впливові національні та міжнародні протоколи щодо ЗНВ [3, 9, 13, 18, 21, 23, 42, 44].

### АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

#### Еволюція поглядів на проблему ЗНВ

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

На початку ХХ століття найбільш поширеними причинами ЗНВ вважали генітальні інфекції, нейрогормональні порушення і вплив негативних зовнішніх чинників. Складність у встановленні причин та чинників ЗНВ раніше пояснювали тим, що лікарі, як правило, стикалися не з однією етіологічною причиною, а з впливом цілого комплексу чинників та причин. Слід зазначити, що раніше градацію між цими причинами визначали доволіно.

У другій половині ХХ століття і на початку ХХІ століття розвиток молекулярної біології та генетики дав можливість глибше вивчати молекулярні й генетичні механізми, що можуть лежати в основі ЗНВ. Саме тоді з'ясували, що загалом понад 80% усіх переривань вагітності відбувається в І триместрі, оскільки

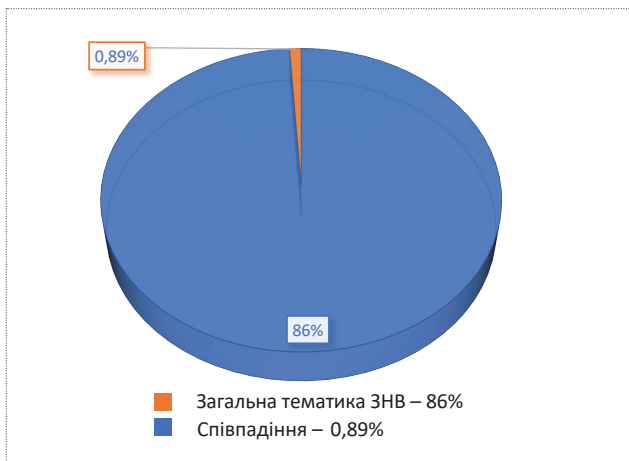


Рис. 1. Результати пошуку у Google Scholar.

хоріон (порівняно зі сформованою до 16–18 тижнів плацентою) являє собою бар'єр, який відносно легко долають пошкоджувальні чинники. При цьому зупинка розвитку ембріона відбувається між 6–8 тижнями вагітності, а експульсія плодового яйця між 10–12 тижнями.

Сьогодні можна яскраво простежити деяку різницю в окресленні сучасних діагностичних критеріїв ЗНВ. Йдеться про кількість репродуктивних втрат (2 або 3) [34, 58] за різними протоколами, про гестаційний вік при втраті вагітності (у тижнях), що також має відмінності у розумінні верхньої межі (20–24 тижні), вагу плода (в грамах), тип вагітності тощо. Існує суттєва різниця в найбільш впливових клінічних настановах [18, 55, 59, 63, 64]. Найбільш ілюстративно така різниця представлена в статті наукового колективу з Казахстану [57], у якій проаналізовано відмінності в різних клінічних настановах. Можна погодитися, що дуже важливо починати діагностику і лікування ЗНВ вже після другої репродуктивної втрати поспіль [49, 50].

За інформацією 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 [63]. Враховуючи дані різних досліджень, можна підсумувати, що частка передчасного переривання вагітності становить від 10 до 25%, а сегмент ЗНВ у загальній структурі невиношування вагітності — понад 5%. На жаль, сьогодні немає позитивних зрушень щодо зменшення частоти ЗНВ. Доволі повний огляд етіології, діагностики та методів й можливості лікування ЗНВ представлено у книзі *Acute Gynaecology and Early Pregnancy*, в якій один з розділів присвячений цій темі [51].

Докладно проаналізували сучасні клінічні настанови щодо кількості повторних викиднів, після якої слід починати діагностичний пошук причин ЗНВ, вітчизняні науковці (Тутченко і співавт., 2020), детально окреслили визначення терміну ЗНВ у клінічних настановах та консенсусних документах і наголосили на необхідності більш раннього початку діагностики та лікування вже після двох повторних викиднів [56]. При цьому авторський колектив зосередив свою увагу на превалюючій ролі хромосомної патології у настанні ЗНВ. Загалом можна погодитися з думкою, що: «Оцінка хромосомних причин є обов'язковою складовою обстеження пар

із ЗНВ, з неї логічно починати діагностичний пошук. Наявність хромосомних причин повторної втрати вагітності не виключає можливості наявності у жінки іншої причини ЗНВ (має місце щонайменше в 25% випадків)» [56]. Підтвердження цієї думки знаходимо у результатах проведеного колективом науковців мета-аналізу щодо зв'язку психологічного стресу (до і під час вагітності) з невиношуванням вагітності. «Хоча хромосомні аномалії лежать в основі багатьох випадків втрати вагітності на ранніх термінах, отримані результати показують, що ці психологічні фактори можуть збільшити ризик приблизно на 42%» [46].

Існує багато теорій, що намагаються обґрунтувати механізми та причини розвитку ЗНВ, які є найбільш значущими в цьому процесі. Так, науковий колектив Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова наголошує, що «існує низка фонових захворювань, які сприяють перериванню вагітності. Серед різних чинників ризику невиношування все більшого значення набувають хронічні запальні процеси репродуктивної системи в анамнезі, особливо хронічний ендометрит» [40, 14].

Вітчизняні дослідники раніше окреслювали ЗНВ як поліетіологічне ускладнення гестаційного процесу, в основі якого лежать порушення функції репродуктивної системи. Більшість із них, спираючись на дані сучасних когортних досліджень, найчастішими причинами ЗНВ називали: ендокринні порушення репродуктивної системи; стерті форми дисфункції надниркових залоз; ураження рецепторного апарату ендометрія, що клінічно проявляються у вигляді недостатності лютеїнової фази; хронічний ендометрит із персистенцією умовно патогенних мікроорганізмів та/або вірусів; істміко-цервікальну недостатність; вади розвитку матки, внутрішньоматкові синехії; антифосфоліпідний синдром та інші аутоімунні порушення [5]. Інша група дослідників стверджує, що невиношування вагітності посідає в акушерстві одне з головних місць [2], наголошуючи на тому, що ЗНВ можна віднести не лише до поліетіологічних, а й до мультифакторіальних патологій. При цьому перевага віддається генетичним причинам виникнення ЗНВ, оскільки у жінок із діагностованим ЗНВ можна помітити дисфункції імунної системи, а саме активність хелперної ланки підвищена, а інші показники, як-от активовані NK-клітини та чинник некрозу пухлин типу α, мають відхилення від норми, також подекуди спостерігається зниження супресорної активності [2]. Зазначається, що надмірна кількість прозапальних цитокінів призводить до активації протромбінази, що зумовлює тромбози, інфаркти трофобласта, його відшарування і, насамкінець, – викидень у I триместрі. За умови збереження вагітності в подальшому формується первинна плацентарна недостатність [1]. Колектив науковців з Саудівської Аравії, провівши дослідження за участю 280 пацієнток прийшов до висновку, що «ендокринологічні розлади як основний патологічний фактор повторного викидня зустрічаються у 39% пацієнток. Інші фактори включають аномалії розвитку матки (5,7%), дефіцит вітаміну D3 (3,5%), психологічні фактори (3,2%), інфекції (3,6%), аутоімунні порушення (1,8%) та дефіцит протеїну S (1,8%) [52].

## **ПТСР та ендокринна дисфункція як чинники розвитку ЗНВ**

Існує думка, що патогенетичним чинником порушення центральних механізмів регуляції організму може бути стрес, що має хронічний характер та здатний призвести до суттєвих зрушень рівноваги в організмі. Йдеться про згубний вплив спочатку на психічне здоров'я, що потім може спричинити нейротрансмітерні, гормональні та імунологічні зміни [60]. Важливо зазначити, що такі дисфункції здатні чинити несприятливий вплив на перебіг вагітності. Так, на зміни імунного гомеостазу в пацієнок зі ЗНВ, у яких також був тривалий сильний стрес або ж діагностовано ПТСР, вказують різні групи науковців [9, 13, 37, 54].

На зв'язок між попередніми репродуктивними втратами [31] та «зростанням рівня тривоги та депресії під час наступної вагітності та збереженням негативного впливу ЗНВ і після наступної вагітності, незважаючи на народження здорової дитини» вказується в лонгitudному когортному дослідженні, що включало понад 13000 жінок [10]. Встановлення взаємозв'язку між психоемоційним статусом, імунною системою і ПТСР, внаслідок якого (очевидно) можуть виникати аутоімунні порушення, які здатні спричинити ЗНВ, потребує подальшого більш глибокого та ретельного аналізу.

Слід зауважити, що за сучасних умов в Україні через військові дії ризик виникнення ПТСР у жінок удвічі вищий, аніж у чоловіків. Це стосується не лише військовослужбовиць, а й цивільного населення, яке завжди найбільш потерпає під час збройних конфліктів [26], тому ризики, пов'язані з ускладненнями вагітності у вигляді її невиношування, можуть лише зростати. Стресовими є травмуючі події, такі як втрати попередніх вагітностей, втрати близьких через військові дії тощо. Саме ЗНВ є значним психологічним навантаженням та чинником, що спричиняє стрес. Неспроможність доносити вагітність і народити здорову дитину, особливо якщо ця вагітність була бажаною, викликає у жінки страх перед подальшими вагітностями. В результаті нагромадження негативних емоцій у жінок із ЗНВ формується патопсихологічний профіль і співвідносна поведінка: зростає тривожність, розвивається іпохондрія, погіршується настрій та зменшується стійкість до психічних навантажень. У значній кількості жінок (34% протягом 1 місяця після втрати; 26% — 3 місяці; 21% — 9 місяців) на фоні повторюваних втрат вагітності може розвинути ПТСР [18]. Сила стрес-індукованих порушень залежить не лише від психологічних особливостей пацієнтки, а й від того, як саме відбувається гормональна регуляція та наскільки тривалим і потужним був перенесений стрес. Репродуктивна система жінки не бере безпосередню участь у стрес-реакції, але під час стресу зазнає пошкодження, як і весь організм. Стрес-реакція незалежно від причини має загальний патерн: є неспецифічною адаптивною реакцією організму, що супроводжується істотним напруженням стрес-реалізувальних систем (симпто-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової), які координують гомеостаз і зміни його внутрішнього середовища [2]. Можна погодитися, що означені внутрішні стратегії поведінки вагітних із репродуктивними втратами в анамнезі виснажують меха-

нізми адаптації та негативно впливають на центральну регуляцію функцій організму, зокрема репродуктивну, внаслідок чого запускається хибне коло переривання вагітності [2].

Варто зазначити, що психологічний стрес може впливати на самопочуття через пов'язану з ним шкідливу для здоров'я поведінку та через фізіологічні реакції, які впливають на судинну, імунну, метаболічну або нейроендокринну функції [5]. На потребу в додаткових наукових розвідках вказує також колектив авторів [24], зазначаючи, що «особливістю стресу та сильних емоційних переживань є те, що через центральну нервову систему, яка є вищим координаційним центром у системі «кора головного мозку – гіпоталамус – гіпофіз – яєчники – матка», вони впливають на функцію яєчників та репродуктивну систему в цілому».

У деяких жінок під час вагітності виникають ендокринні зміни, які потенційно можуть призвести до рецидивних викиднів, але значна частина жінок вочевидь має певні ендокринні дисфункції ще до настання вагітності. Для встановлення зв'язку ендокринної дисфункції та ЗНВ слід детальніше зупинитися на таких ендокринних порушеннях, як синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), гіперандрогенія (ГА), гіперпролактинемія, дисфункції щитоподібної залози (ЦЗ), інсулінорезистентність та цукровий діабет типу 2 (ЦД2) [27, 35, 38, 39, 43].

## **СПКЯ та ризики ЗНВ**

СПКЯ є клінічно та біохімічно гетерогенним розладом і належить до найчастіших ендокринних порушень в гінекології. У практичному керівництві Ендокринологічного товариства (Endocrine Society) діагноз «синдром полікістозних яєчників» слід встановлювати за наявності двох із трьох наступних критеріїв: надлишок андрогенів, овуляторна дисфункція, полікістоз яєчників [30]. Водночас існує чітка рекомендація щодо виключення розладів, що імітують клінічні прояви СПКЯ. Слід також наголосити, що доволі часто пацієнтки зі СПКЯ можуть мати кілька основних сприятливих і взаємопов'язаних чинників, що можуть спровокувати невиношування, і які виявляються в жінок із ЗНВ, незалежно від того, чи є у них СПКЯ. Такими чинниками є: ожиріння, гіперінсулінемія, інсулінорезистентність, гіпергомоцистемія, високі рівні інгібітора активатора плазміногену-1, ГА і погана рецепція ендометрія [43]. Поширеність СПКЯ та його вплив на невиношування вагітності в різних джерелах оцінюють по-різному.

У частоті ультразвукового виявлення полікістозних змін яєчників в популяції зі ЗНВ спостерігаються значні коливання: від 4,8 до 82% [33]. У метааналізі, який враховував статті, де використовувалися Роттердамські діагностичні критерії для діагностики СПКЯ [45], було з'ясовано, що середнє поширення СПКЯ в загальній популяції становить 10% [11]. Для порівняння, у популяції, де було діагностовано ЗНВ, поширеність СПКЯ становить 14,3% [36] (рис. 2). Основні симптоми СПКЯ — інсулінорезистентність і гіперінсулінемія — є незалежними чинниками ризику для втрати вагітності. Оскільки пацієнтки з діагностованим СПКЯ мають високі ризики розвитку ускладнень вагітності та її передчасного переривання, наполегливою рекомендацією сучасних клінічних настанов є оцінка

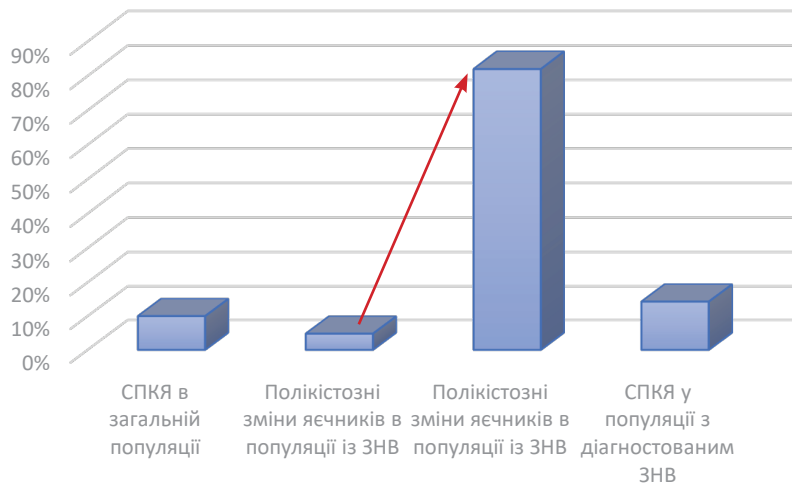


Рис. 2. Поширеність полікістозних змін яєчників в різних популяціях

індексу маси тіла на етапі підготовки до вагітності, оцінка толерантності до глюкози та визначення рівня і можливих коливань артеріального тиску [32].

На основі проаналізованих літературних джерел можна підсумувати, що у жінок зі ЗНВ частота СПКЯ коливається від 9,5 до 25%, що свідчить про необхідність подальших наукових досліджень для виявлення можливої кореляції чи наявності причинно-наслідкового зв'язку між СПКЯ та ризиком повторного переривання вагітності.

### Роль ГА та гіперпролактинемії в розвитку ЗНВ

ГА є патологічним станом, що характеризується змінами у виділенні андрогенів, порушенням їх обміну та взаємодії. Розповсюдженість цієї патології серед жінок репродуктивного віку становить близько 15%, а серед жінок з порушеннями менструального циклу (МЦ) — від 35 до 50% [47]. ГА вважається хворобою сучасного суспільства, оскільки відбувається суттєве збільшення психологічної та фізичної активності жінок, зростання рівня психологічної напруги, що спричиняє стресові ситуації. Підвищений рівень андрогенів негативно впливає на розвиток ендометрію і знижує життєздатність яйцеклітин та ембріонів, або ж вони можуть опосередковано впливати через інсулін, ймовірно, через інсуліноподібний чинник росту.

Наявність незалежного зв'язку між ГА та ЗНВ залишається спірним питанням. Кілька досліджень вивчали рівень

андрогенів у жінок зі ЗНВ та співставляли різноманітні результати з метою з'ясування особливостей, та підтвердження чи спростування такого зв'язку. В одному дослідженні продемонстровано збільшення рівня андрогенів у фолікулярній фазі у жінок зі ЗНВ порівняно з жінками з нормальною фертильністю [41]. Такі неоднозначні, а подекуди суперечливі показники можна пояснити, виходячи з розуміння фази МЦ, коли проводилися вимірювання, та коливаннями рівнів андрогенів, властивими для тої чи іншої фази МЦ. Лабораторна діагностика, яка здатна визначити співвідношення вільного тестостерону та інших андрогенів, у сучасних умовах являється дуже чітким методом, якому варто надавати перевагу на ранній фолікулярній фазі МЦ для оцінки ризиків переривання вагітності. Про підвищений ризик викидня може свідчити зростання цього індексу [6].

Також свідчити про ризик втрати вагітності у жінок зі ЗНВ може значне збільшення рівня гормону пролактину, який секретується лактотрофними клітинами передньої частки гіпофіза. Слід зазначити, що кореляція між гіперпролактинемією і ЗНВ у жінок, які раніше мали ранні репродуктивні втрати (більше двох викиднів поспіль) не є повністю доведеною і потребує глибшої дослідницької уваги. Саме це вказує на важливість та необхідність медикаментозної корекції ГА, особливо у пацієнок з обтяженим гінекологічним анамнезом [48].

Значна роль рецепторів пролактину, як загалом у настанні вагітності, так і в її продовженні, була продемонстрована в дослідженні з участю гризунів [53]. Дослідники з'ясували, що ГА може бути тимчасовою і виникає відповідно до часу в преовуляторній фазі.

Важливо відстежувати рівень пролактину на всіх етапах підготовки та настання вагітності, оскільки значні підвищення його рівнів (більше ніж удвічі), є показовими для звичного переривання вагітності — так звана транзиторна гіперпролактинемія.

### ЗНВ та дисфункції ЩЗ

Частота діагностування різноманітних дисфункцій ЩЗ є доволі високою. Небезпека такого виду дисфункцій полягає в тому, що їх вплив на організм (як жінок так і чоловіків) може бути системним і стосуватися всіх органів і систем, включно з репродуктивною системою. Так, розлади ЩЗ можуть впливати на репродуктивну сферу, знижуючи при цьому можливість завагітніти або ж провокуючи часто повторні репродуктивні втрати [38, 14]. Аутоімунні захворювання ЩЗ та різні її патології є значно розповсюдженими в жінок репродуктивного віку [7, 19]. Про вплив субклінічного гіпотиреозу на МЦ, а саме на його порушення (йдеться насамперед про овуляторну дисфункцію) та виникнення внаслідок цього загрозливих ситуацій, пов'язаних із вагітністю аж до її переривання було зазначено в статті Pluchino Nicola et al. (2014), присвяченій гормональним причинам ЗНВ [43].

Також доволі важливу роль у гормональній регуляції відіграє тиреотропний гормон, особливу увагу на рівень якого слід звертати в I триместрі вагітності, причому в пацієнок із попередніми репродуктивними втратами коливання рівнів цього гормону заслуговує на більш ретельний моніторинг усіх показників пацієнтки [20, 35]. Адже в період до 13 тижня гестації плід отримує гормони за рахунок ЩЗ матері.

Варто відмітити, що під час вагітності фізіологічних змін зазнають майже всі системи жіночого організму, ЩЗ у цьому випадку не є винятком, такі зміни можуть підвищити її уразливість до гіпотиреозу. Збільшення об'єму мате-

ринської крові на 30–40% веде за собою коливання рівня вільного тироксину. В нормі у вагітної жінки він має трохи підвищитися, що відбувається за рахунок підвищення рівня тиреотропного глобуліну, який, зі свого боку, корелює з рівнем естрадіолу [38]. У I триместрі вагітності рівні гормонів ЩЗ досягають найвищих значень, оскільки відбувається зростання рівня  $\beta$ -хоріонічного гонадотропіну. Слід зауважити, що  $\beta$ -хоріонічний гонадотропін стимулює вироблення більшої кількості тироксину для потреб вагітної та плода [39]. Така ситуація є «викликом» для ЩЗ. І, якщо ЩЗ здорова, вона реагуватиме на цю ситуацію адекватно, виробляючи більшу кількість гормонів, але якщо тиреоїдний резерв виснажений чи замалий, то під час вагітності може розвинути гіпотиреоз, що може спричинити переривання вагітності. Навіть мінімальний гіпотиреоз може підвищувати частоту викиднів і внутрішньоутробної загибелі плода, а також мати несприятливий вплив на подальший когнітивний розвиток нащадків. Вагітність впливає на роботу ЩЗ, що призводить до значних змін у метаболізмі йоду, сироваткового рівня тироксинзв'язувального глобуліну і розвитку зоба у матері, особливо в йододефіцитних регіонах [28].

На думку ендокринологів, однією з найпоширеніших причин розвитку гіпотиреозу у вагітних є хронічний аутоімунний тиреоїдит, який діагностується у близько 0,5% пацієнток [39]. Розвиток цього захворювання спричиняє надмірне вироблення антитіл до клітин ЩЗ і може суттєво вплинути на гормональну регуляцію під час вагітності. Спершу у вагітної з аутоімунним тиреоїдитом розвивається тиреотоксикоз, внаслідок вивільнення з уражених клітин гормонів ЩЗ. У кількох дослідженнях було доведено, що антитіла до тиреоцитів глибоко впливають на розвиток вагітності та можуть спричинити її переривання; цілком можливо, що такі стани розвиваються через опосередковану дію антитіл до клітин ЩЗ на імунні клітини ендотелію; помічено, що вироблення інтерлейкінів 4 і 10 типів суттєво знижується в ендотеліальних Т-клітинах і спостерігається значне зростання експресії у-інтерферону [9, 13, 29].

Існують також інші причини гіпотиреозу, зокрема дефіцит йоду, тиреоїдектомія, терапія радіоактивним йодом. Якщо гіпотиреоз під час вагітності не лікувати належним чином, ризики викиднів, передчасних пологів та появи різного роду аномалій у плода суттєво зростають. Тому пацієнток, у яких діагностовано дисфункцію ЩЗ, слід ретельно обстежити та призначити відповідну терапію; бажано, щоб це відбулося на стадії планування вагітності. Перебіг вагітності у пацієнток із групи ризику щодо хвороб ЩЗ потребує ретельного моніторингу рівня тиреотропного гормону.

## **Інсулінорезистентність і ЦД2**

Наступним чинником, який може суттєво впливати на розвиток ЗНВ, є ЦД2, що спричиняє значні порушення обміну речовин і призводить до системних судинних ускладнень. Доволі часто у пацієнток із ЦД може бути діагностована овуляторна дисфункція, у них також частіше бувають збої МЦ. У ретроспективних дослідженнях зібрано

інформацію, яка свідчить про неможливість самостійного зачаття у жінок, хворих на ЦД; частка таких жінок становить близько 20% [62]. Жінки, у яких до настання вагітності був діагностований 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 [15, 16, 21, 23]. Показово, що ЦД2 ендокринологи пов'язують із вищими ризиками розвитку вроджених вад плода, ніж ЦД 1 типу. Результати загальнонаціонального дослідження, у якому взяли участь 24 774 жінки з діагнозом ЦД2 (Національний реєстр здоров'я Данії) свідчать, що існує кореляція між попередніми репродуктивними втратами (більше двох поспіль) та високим ризиком розвитку ЦД2 в подальшому; тобто кожна репродуктивна втрата збільшує шанси жінки в майбутньому захворіти на ЦД2 [16]. Дослідницька група на основі отриманих даних дійшла висновку, що між втратою вагітності та ЦД2 є взаємозв'язок: ризики суттєво зростають пропорційно до репродуктивних втрат; такий зв'язок не пов'язаний із високим індексом маси тіла або гестаційним діабетом, а дуже схожий на реакцію доза-відповідь; спостерігається збільшення ризиків ЦД2 у пацієнток з попередніми невиношуваннями вагітності, де було встановлено імунологічне підґрунтя [16].

У групі ризику знаходяться також і пацієнтки з інсулінорезистентністю та ЦД2. Цей тип захворювання може бути підґрунтям до виникнення летальних вад розвитку плода. Відсутність моніторингу рівня глюкози в крові в період підготовки до вагітності веде до виявлення інсулінорезистентності або ж навіть діабету вже під час вагітності, що ускладнює її ведення. З'ясовано, що аномально високий рівень глюкози чинить негативний вплив на закладання органів і систем плода (тератогенний ефект), також доведена залежність частоти появи вроджених аномалій розвитку плода від рівня глюкози в крові вагітної (йдеться про I триместр вагітності) [16].

Отже, 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 із ЦД та інсулінорезистентністю слід зосередитися на досягненні виваженого метаболічного контролю.

## **ВИСНОВКИ**

Ранні репродуктивні втрати, зокрема ЗНВ, раніше були і нині лишаються проблемою, що потребує додаткового вивчення їх етіології для чіткого окреслення діагностичних критеріїв та призначення ефективної терапії. У наш час внаслідок бурхливого прогресу в галузі медицини та біотехнологій є можливість більш точно визначити причини ЗНВ, у межах пацієнт-орієнтованого підходу можливий і бажаний персоналізований підхід до лікування таких ускладнень вагітності, який буде враховувати попередню репродуктивну історію кожної пацієнтки. Проблема ЗНВ варто розв'язувати, виходячи з холистичної парадигми медицини. Спираючись на окреслену парадигму, важливим є зважування сукупності різноманітних причин та умов, що

можуть спровокувати ЗНВ, а саме вік подружжя, генетичні порушення, імунологічні причини, ендокринні дисфункції, мікробіологічні та інфекційні чинники і, на останок, спосіб життя та вплив довкілля.

Цей аналітичний огляд літератури дав змогу продемонструвати важливість цілісного підходу до діагностики та лікування ЗНВ. Йдеться про урахування емоційного та психічного стану пацієнтки [25], зокрема ознак ПТСТР, що може мати значний вплив на співвідношення статевих гормонів, а відтак може спричиняти загострення таких захворювань, як ЦД2, аутоімунний тиреодит, гіпотиреоз тощо. Спираючись

на аналітичний огляд літератури, окреслено ендокринні причини ЗНВ у жінок із ПТСТР.

Означена тема в статті є нагальною, оскільки інтерес до взаємозв'язку між психоемоційним станом і репродуктивним здоров'ям жінок надалі підвищується. Втім, вплив на репродуктивну функцію жінок постійного стресу і травмуючих подій (попередніх репродуктивних втрат) потребує подальших досліджень.

## Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

### 1. Жабченко, І.А.

Плацентарні порушення у вагітних — переміщених осіб в умовах персистентного стресу / Т.Д. Задорожна, С.В. Тертична-Телиук, В.К. Ліхачов [та ін.] // Репродуктивна ендокринологія. — 2023. — № 67. — С. 107–113.  
Zhabchenko, I.A., Zadorozhna, T.D., Tertychna-Teliuk, S.V., et al. «Placental disorders in displaced pregnant women who are in persistent stress.» *Reproductive endocrinology*. 67 (2020): 107–113. DOI:10.18370/2309-4117.2023.67.107-113.

### 2. Живецька-Денисова, А.А.

Психологічні складові невиношування вагітності. Шляхи подолання. / А.А. Живецька-Денисова, В.Б. Ткаченко, І.І. Воробйова // Запорізький медичний журнал. — 2021. — Том 23. № 3. — 126 с.

Zhyvetska-Denysova, A.A., Tkachenko, V.B., Vorobiova, I.I. «Psychological components of miscarriage. Ways to overcome.» *Zaporozhye medical journal*. 23.3 (2021): 126 p.

### 3. Звичне невиношування вагітності: діагностичні та лікувальні підходи.

Клінічний протокол Німецького, Австрійського і Швейцарського товариств гінекології та акушерства (DGGG, OEGGG and SGGG) (рівень S2k, номер реєстру AWMF 015/050) // Медичні аспекти здоров'я жінки. — 2020. — № 1. — 130 с. Available from: [https://mzg.com.ua/uploads/issuеs/2020/1\(130\)/mzg20\\_1\\_1426\\_6639fec787baf5299b7b2dfеb54b213e.pdf](https://mzg.com.ua/uploads/issuеs/2020/1(130)/mzg20_1_1426_6639fec787baf5299b7b2dfеb54b213e.pdf), last accessed 15.10.2023.

### 4. Лугод, В.С.

Звичне невиношування вагітності: сучасний погляд на стару проблему / В.С. Лугод, І.С. Бородай, О.М. Аралов, І.М. Щербина // Міжнародний медичний журнал. — 2011. — Т. 17. № 4. — С. 54–60.

Lupoyad, V.S., Boroday, I.S., Aralov, O.N., Scherbina, I.N. «Recurrent miscarriage: contemporary opinions about an old problem.» *International medical journal*. 17.4 (2011): 54–60.

### 5. Рожковська, Н.М.

Дисфункція плаценти у вагітних із посттравматичним стресовим розладом. / Н.М. Рожковська [та ін.] // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології // 2023. — № 1. — С. 44–47.

Rozhkovska, N.M., Nadvorna, O.M., Zhelezov, D.M.

«Dysfunction of the placenta in pregnant women with post-traumatic stress disorder.» *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, 1 (2023): 44–7. DOI:10.11603/24116-4944.2023.1.13939

### 6. Семенюк, Л.М.

Зміни гормонально-імунологічної регуляції як предиктор невиношування вагітності у жінок з гіперандрогенією. / Л.М. Семенюк [та ін.] // Вісник проблем біології і медицини. — 2015. — Том 4. № 1. — С. 135–138.

Semenyuk, L.M., Yarotsky, M.E., Likhachov, V.K., Dobrovol'ska, L.M. «Changes in hormonal and immunological regulation as a predictor of miscarriage in women with hyperandrogenism.» *Bulletin of problems in biology and medicine*. 4.1 (2015) 135–8.

### 7. Шатковська, А.М.

Стрес-індуковані порушення гіпоталамо-гіпофізарної та периферичних ендокринних систем в організмі жінки. / А.М. Шатковська, А.С. Григоренко, А.П. Горбатюк, О.Г. Більковська // Медичні аспекти здоров'я жінки. — 2021. — № 139 (4). — 23–27.

Shatkovska, A.S., Hryhorenko, A.P., Horbatiuk, O.H. «Stress-induced disorders to the hypothalamic-hypophysal and peripheral endocrine systems in a woman's body.» *Med Asp Wom Health*. 4.139 (2021): 23–7.

### 8. Aleman, A., Althabe, F., Belizán, J.M., Bergel, E.

«Bed rest during pregnancy for preventing miscarriage.» *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2 (2005). DOI: 10.1002/14651858.CD003576.pub2.

### 9. Arck, P.C.

«Stress and pregnancy loss: role of immune mediators, hormones and neurotransmitters.» *Am J Reprod Immunol*. 46 (2001): 117–23. DOI: 10.1111/j.8755-8920.2001.460201.x.

### 10. Blackmore, E.R., et al.

«Previous prenatal loss as a predictor of perinatal depression and anxiety.» *The British Journal of Psychiatry*. 198.5 (2011): 373–8.

### 11. Bozdag, G., Mumusoglu, S., Zengin, D., et al.

«The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis.» *Hum Reprod*. 31.12 (2016): 2841–55. DOI: 10.1093/humrep/dew218.

### 12. Carp, H.

«Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies and Treatment.» (3rd ed.) (2020): CRC Press. DOI: 10.1201/9780429450303.

### 13. Chechuha, S., Nevhadovska, P., Nochvina, O.

«Immunohistochemical Characteristics of the Endometrium in Women with Recurrent Pregnancy Loss and Chronic Endometritis.» *Reproductive endocrinology*. 65 (2022): 60–6. DOI: 10.18370/2309-4117.2022.65.60-66.

### 14. Dong, A.C., et al.

«Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis.» *Fertility and sterility*. 113.3 (2020): 587–600.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.003.

### 15. Aoife, M. Egan, et al.

«A Review of the Pathophysiology and Management of Diabetes in Pregnancy.» *Mayo Clinic proceedings*. 95.12 (2020): 2734–46. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.02.019.

### 16. Egerup, P., et al.

«Pregnancy loss is associated with type 2 diabetes: a nationwide case-control study.» *Diabetologia*. 63.8 (2020): 1521–29. DOI: 10.1007/s00125-020-05154-z.

### 17. ESHRE Guideline Group on RPL, et al.

«ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022.» *Human reproduction open*. 1 (2023). DOI: 10.1093/hropen/hoad002.

### 18. Farren, J., Mitchell-Jones, N., Verbakel, J.Y., et al.

«The psychological impact of early pregnancy loss.» *Human reproduction update*. 24.6 (2018): 731–49.

### 19. Feldt-Rasmussen, U., Mathiesen, E.R.

«Endocrine disorders in pregnancy: physiological and hormonal aspects of pregnancy.» *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 25.6 (2011): 875–84. DOI: 10.1016/j.beem.2011.07.004.

### 20. Ghosh, J., Papadopoulou, A., Devall, et al.

«Methods for managing miscarriage: a network meta-analysis.» *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 6 (2021): DOI: 10.1002/14651.858.CD012602.pub2.

### 21. Gutaj, P., Zawiejska, A., Wender-Ozegowska, E., Brązert, J.

«Maternal factors predictive of first-trimester pregnancy loss in women with pregestational diabetes.» *Pol Arch med*. 123 (2013): 21–8.

### 22. Hennessy, M., et al.

«Developing guideline-based key performance indicators for recurrent miscarriage care: lessons from a multi-stage consensus process with a diverse stakeholder group.» *Research involvement and engagement*. 8.1 (2022): 18. DOI: 10.1186/s40900-022-00355-9.

### 23. Homer, H.A.

«Modern management of recurrent miscarriage.» *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 59.1 (2019): 36–44. DOI: 10.1111/ajog.12920.

### 24. Horbatiuk, O.H.

«Features of women's reproductive dysfunctions associated with prolonged stressful situations.» *Zaporozhye Medical Journal*. 21.6 (2019): 764–769. Available from: <http://zmj.zsmu.edu.ua/article/view/186501/187014>, last accessed 15.10.2023.

### 25. Hu-Chen, Ch., Pao-Lin, K., Chung-Hey, Ch.

«Effectiveness of empathic caring on stress and depression for women with recurrent miscarriage: A randomized controlled trial.» *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 43 (2021). DOI: 10.1016/j.ctcp.2021.101367.

### 26. Johnson, R.J., Antonaccio, O., Botchkovar, E., Hobfoll, S.E.

«War trauma and PTSD in Ukraine's civilian population: comparing urban-dwelling to internally displaced persons.» *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol*. 57.9 (2022): 1807–16.

### 27. Ke, Raymond, W.

«Endocrine basis for recurrent pregnancy loss.» *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 41.1 (2014): 103–12. DOI: 10.1016/j.ogc.2013.10.003.

### 28. Kennedy, R.L., Malabu, U.H., Jarrod, G., et al.

«Thyroid function and pregnancy: Before, during and beyond.» *J Obstet Gynaecol*. 30 (2010): 774–83.

### 29. Kojok, D., Ghazeeri, G., Kutteh, W.

«Recurrent miscarriage.» *Management of Infertility*. (2023): 333–343.

### 30. Ladenson, P.W., et al.

«American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction.» *Archives of Internal Medicine*. 160.11 (2000): 1573–1575. DOI:10.1001/archinte.160.11.1573.

### 31. Lazarides, C., et al.

«The Association between History of Prenatal Loss and Maternal Psychological State in a Subsequent Pregnancy: an Ecological Momentary Assessment (EMA) Study.» *Psychological Medicine*. 53.3 (2023): 855–65. DOI: 10.1017/S0033291721002221.

### 32. Legro, R.S., Arslanian, S.A., Ehrmann, D.A., et al.

«Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.» *Reproductive endocrinology*. 20. Dec. (2014): 22–35. DOI: 10.18370/2309-4117.2014.20.22-35.

### 33. Liyang Zhang, Yushu Du, Jingshuang Zhou, et al.

«Diagnostic workup of endocrine dysfunction in recurrent pregnancy loss: a cross-sectional study in Northeast China.» *Frontiers in endocrinology*. 14 (2023). DOI: 10.3389/fendo.2023.1215469.

### 34. Linehan, L., Hennessy, M., O'Donoghue, K.

«Recurrent miscarriage and infertility: a national service evaluation.» *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 43.2 (2023). DOI: 10.1080/01443615.2023.2241916.

### 35. Liu, Haixia, et al.

«Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study.» *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*. 24.11 (2014): 1642–9. DOI: 10.1089/thy.2014.0029.

### 36. Mayrhofer, D., et al.

«The Prevalence and Impact of Polycystic Ovary Syndrome in Recurrent Miscarriage: A Retrospective Cohort Study and Meta-Analysis.» *Journal of clinical medicine*. 9.9 (2020). DOI:10.3390/jcm9092700.

### 37. Morelli, Sara S., et al.

«The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development.» *Research and Reports in Biology*. 6 (2015): 171–189. DOI:10.7282/T30C4XRf.

38. National Guideline Centre (UK). Indications for testing: Thyroid disease: assessment and management: Evidence review B. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 145 (2019). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK577223/>, last accessed 15.10.2023
39. Negro, R. «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 (2021): 1387–91. DOI:10.2174/1871530320999201116200153.
40. Nevhadovska, P.M., Chechuga, S.B., Nochvina, E.A., Dzis, N.P. «Clinical characteristics of women with recurrent pregnancy loss and chronic endometritis.» *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 24.4 (2020): 629–33. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-12.
41. Okon, M. A., et al. «Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function.» *Fertility and sterility*. 69.4 (1998): 682–90. DOI:10.1016/s0015-0282(98)00007-7.
42. Papas, R., Kutteh, W. «A new algorithm for the evaluation of recurrent pregnancy loss redefining unexplained miscarriage: review of current guidelines.» *Current Opinion In Obstetrics & Gynecology*. 32.5 (2020): 371–9. DOI: 10.1097/gco.0000000000000647.
43. Pluchino, N., et al. «Hormonal causes of recurrent pregnancy loss (RPL).» *Hormones (Athens, Greece)*. 13.3 (2014): 314–22. DOI: 10.14310/horm.2002.1505.
44. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil. Steril.* 99.63 (2013). DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.023.
45. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 19.1 (2004): 41–7. DOI: 10.1093/humrep/deh098.
46. Qu, Fan, et al. «The association between psychological stress and miscarriage: A systematic review and meta-analysis.» *Scientific reports*. 11 May. 7.1 (2017): 1731. DOI:10.1038/s41598-017-01792-3.
47. Quenby, S., Gallos, I.D., Dhillon-Smith, R.K. «Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss.» *Lancet*. 397 (2021): 1658–67.
48. Ramandeep, K., Gupta, K. «Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview.» *International journal of applied & basic medical research*. 6.2 (2016): 79–83. DOI:10.4103/2229-516X.179024.
49. Recurrent Miscarriage (Green-top Guideline No. 17). Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (2023). Available from: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/recurrent-miscarriage-green-top-guideline-no-17/>, last accessed 15.10.2023.
50. Recurrent Pregnancy Loss. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology (2022). Available from: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>, last accessed 15.10.2023.
51. Salim, R. «Diagnosis and Treatment of Recurrent Miscarriage.» *Acute Gynaecology and Early Pregnancy*, edited by Davor Jurkovic and Roy Farquharson, Cambridge University Press, Cambridge. (2011): 63–72.
52. Shafat, A., Sabhiya, M., Niamat, A., et al. «Evaluation of etiology and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients.» *Saudi Journal of Biological Sciences*. 27.10 (2020): 2809–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.06.049>, last accessed 15.10.2023.
53. Smith, M. Leah, Danny J. Schust. «Endocrinology and recurrent early pregnancy loss.» *Seminars in reproductive medicine*. Thieme Medical Publishers. 29. 6. (2011).
54. Tavoli, Z., Mohammadi, M., Tavoli, A., et al. «Quality of life and psychological distress in women with recurrent miscarriage: a comparative study.» *Health Qual Life Outcomes*. 16 (2018): 150.
55. Tomkiewicz, J., Darmochwał-Kolarz D. «The Diagnostics and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss.» *Journal of clinical medici*. vol. 12.14 (2023): 4768. DOI:10.3390/jcm12144768.
56. Tutchenko, T. M., Burka, O.A., Samilyk, V.S. «Time to Reduce the Rate of Idiopathic Recurrent Pregnancy Losses.» *Reproductive endocrinology*. 55 (2020): 21–8. DOI:10.18370/2309-4117.2020.55.21-28.
57. Turesheva, A., Aimagambetova, G., Ukybassova, T., et al. «Recurrent Pregnancy Loss Etiology, Risk Factors, Diagnosis, and Management. Fresh Look into a Full Box.» *J. Clin. Med.* 12 (2023). Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm12124074>, last accessed 15.10.2023.
58. van Dijk, Myrthe M., et al. «Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis.» *Human reproduction update*. 26.3 (2020): 356–67. DOI:10.1093/humupd/dmz048.
59. van Wely, M. «Series of overviews on miscarriage and recurrent miscarriage.» *Fertility and Sterility*. (2023) Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028223018721>, last accessed 15.10.2023.
60. Vidovic, A., et al. «Neuroimmunomodulation: Repeated assessments of endocrine- and immune-related changes in posttraumatic stress disorder.» *Croatian Medical Journal*. 52.2 (2011): 223–4.
61. Vorobyova, I.I., Zhivetskaya-Denisova, A.A., Tkachenko, V.B., et al. «Miscarriage of pregnancy: current views on the problem (literature review).» *Women's health*. 3 (2017): 113–7. Available from: <http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh>, last accessed 15.10.2023.
62. Wahabi, H.A., Alzeidan, R.A., Esmail, S.A. «Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.» *BMC Public Health*. 12 (2012):792.
63. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 56.3 (1977): 247–53.
64. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th Edition. Geneva: World Health Organization. 1 (1992).

## ЕНДОКРИННІ ПРИЧИНИ ЗВИЧНОГО НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ПОСТТРАВМАТИЧНИМ СТРЕСОВИМ РОЗЛАДОМ

### Огляд літератури

I.L. Харун, аспірантка, кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

A.V. Каминський, д. мед. н., професор, кафедра акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Уточнення етіології звичного невиношування вагітності (ЗНВ), з'ясування причин збільшення повторних репродуктивних втрат є актуальною темою, що потребує більш детальної дослідницької уваги. Для ефективного окреслення нашого дослідницького поля був здійснений аналітичний огляд літературних джерел: дослідницьких статей, аналітичних записок, клінічних протоколів, монографічних досліджень, кокринських системних оглядів із метааналізом, даних популяційних ретроспективних когортних досліджень тощо. Виконано огляд перелічених літературних джерел та аналіз доступних даних щодо взаємозв'язку між ендокринною дисфункцією, посттравматичним стресовим розладом і ризиком розвитку ЗНВ. Дослідження в цій галузі матиме важливе значення для розуміння механізмів, що викликають повторювані репродуктивні втрати, для розробки ефективних стратегій профілактики і лікування, спрямованих на покращення репродуктивного здоров'я жінок, які мають травматичний досвід повторюваних репродуктивних втрат.

Частота передчасного переривання вагітності становить від 10 до 25%, у цьому сегменті частина ЗНВ займає понад 5%. На жаль, наразі немає позитивних зрушень щодо зменшення частоти ЗНВ. Дані сучасних когортних досліджень свідчать, що причинами ЗНВ є: ендокринні порушення репродуктивної системи; генетичні чинники, стерті форми дисфункції надниркових залоз; ураження рецепторного апарату ендометрія, що клінічно проявляються у вигляді недостатності лютеїнової фази; хронічний ендометрит із персистенцією умовно патогенних мікроорганізмів та/або вірусів; істміко-цервікальна недостатність; вади розвитку матки, внутрішньоматкові синехії; антифосфоліпідний синдром та інші аутоімунні порушення.

Для встановлення зв'язку ендокринної дисфункції та ЗНВ проаналізовано такі ендокринні порушення, як синдром полікістозних яєчників, гіперандрогенія, гіперпролактинемія, дисфункції щитоподібної залози, інсулінорезистентність та ЦД2.

Продемонстровано важливість цілісного підходу до діагностики та лікування ЗНВ. Необхідно враховувати емоційний та психічний стан пацієнтки, зокрема ознаки посттравматичного стресового розладу, що може суттєво впливати на співвідношення статевих гормонів, а відтак може спричиняти загострення таких захворювань у жінки, як ЦД2, аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз та ін.

**Ключові слова:** звичне невиношування вагітності, посттравматичний стресовий розлад, ендокринна дисфункція, синдром полікістозних яєчників, гіперандрогенія, гіперпролактинемія, дисфункції щитоподібної залози, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу.

## ENDOCRINE CAUSES OF RECURRENT PREGNANCY LOSS IN PATIENTS WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

### Literature review

I.L. Kharun, graduate student, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

A.V. Kaminskiy, MD, professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Clarification of the etiology of recurrent pregnancy loss (RPL), elucidating the reasons for the increase in repeated reproductive losses are an urgent topic that requires more detailed research attention. An analytical review was performed to effectively delineate our research field: research articles, analytical notes, clinical protocols, monographic studies, Cochrane systematic reviews with meta-analysis, data from population-based retrospective cohort studies, etc. A review of the listed literature sources and an analysis of the available data on the association between endocrine dysfunction, post-traumatic stress disorder and the risk of acute respiratory distress syndrome were performed. Research in this area will be important for understanding the mechanisms that cause RPL, for the development of effective prevention and treatment strategies aimed at improving the reproductive health of women with traumatic experience of RPL.

The frequency of premature termination of pregnancy is 10–25%, the part of RPL in this segment is more than 5%. Unfortunately, there are currently no positive developments regarding the reduction of the RPL frequency. The data of modern cohort studies show the RPL causes: endocrine disorders of the reproductive system; genetic factors, erased forms of adrenal gland dysfunction; lesions of the endometrium receptor apparatus, which are clinically manifested in the luteal phase insufficiency; chronic endometritis with persistence of conditionally pathogenic microorganisms and/or viruses; cervical insufficiency; uterine malformations, intrauterine synechiae; antiphospholipid syndrome and other autoimmune disorders.

Endocrine disorders such as polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, hyperprolactinemia, thyroid dysfunction, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus were analyzed to establish the association between endocrine dysfunction and RPL.

The importance of a holistic approach to the diagnosis and treatment of RPL has been demonstrated. It is necessary to take into account the patient's emotional and mental state, in particular, signs of post-traumatic stress disorder, which can significantly affect the ratio of sex hormones, and therefore, can cause the exacerbation of such diseases in a woman as type 2 diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, and others.

**Keywords:** recurrent pregnancy loss, post-traumatic stress disorder, endocrine dysfunction, polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, hyperprolactinemia, thyroid dysfunction, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus.