

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

РИНДА-ДЗЮРИЙ Наталія Анатоліївна

УДК 618.39-07-037-085

ДИСЕРТАЦІЯ

Удосконалення методів діагностики успішності виношування вагітності у жінок фертильного віку.

Галузь знань 22 «Охорона здоров'я» Спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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

_____ Ринда-Дзюрий Н.А.

Науковий керівник – Говсєєв Дмитро Олександрович, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2026

АНОТАЦІЯ

Ринда-Дзюрий Н.А. Удосконалення методів діагностики успішності виношування вагітності у жінок фертильного віку – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2026.

Зміст анотації

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню системи ранньої діагностики порушеного перебігу вагітності у жінок репродуктивного віку шляхом комплексної оцінки клінічних, ультразвукових та імунологічних параметрів із визначенням прогностичної значущості стресових білків HSP60 та його бактеріального гомолога GroEL.

Невиношування вагітності у I триместрі залишається однією з провідних проблем сучасного акушерства і формує значну частку ранніх репродуктивних втрат і визначаючи рівень перинатальної та материнської захворюваності. Попри використання стандартних діагностичних підходів, можливості раннього виявлення вагітностей високого ризику залишаються обмеженими, що обумовлює необхідність пошуку нових прогностичних маркерів. Особливий науковий інтерес становлять механізми клітинного стресу, зокрема активність стресових білків HSP60 та GroEL як потенційних біомаркерів порушеної імплантації, однак їх клінічна значущість у I триместрі вагітності досі недостатньо визначена.

Метою дослідження є удосконалення прогнозування невиношування вагітності у жінок високого ризику шляхом вивчення нових патогенетичних маркерів.

Завдання дослідження:

1. Визначити структуру клініко-анамнестичних факторів ризику невиношування вагітності у I триместрі з поділом на групи фізіологічного та ускладненого перебігу гестації.
2. Охарактеризувати ультразвукову та доплерометричну картину ранньої гестації та визначити її зв'язок із подальшим перебігом вагітності.
3. Дослідити рівні HSP60 та GroEL у сироватці крові вагітних I триместру вагітності та оцінити їхній зв'язок з клінічними, ультразвуковими показниками й ознаками порушеної імплантації.
4. Визначити діагностичну та прогностичну цінність HSP60 і GroEL на підставі ROC-аналізу та встановити оптимальні порогові значення для ранньої стратифікації ризику невиношування вагітності.
5. Розробити інтегральну модель прогнозування порушеного перебігу вагітності у I триместрі, запропонувати алгоритм ранньої стратифікації ризику невиношування вагітності та оцінити його ефективність.

Відповідно до поставлених завдань роботу виконано у форматі проспективного когортного дослідження. До дослідження включено 94 вагітні I триместру (6–12 тижнів), стратифіковані на групу з фізіологічним перебігом вагітності (Norm, $n = 33$) та групу з наявними ознаками порушеної імплантації або загрози переривання (Path, $n = 61$).

Комплексне обстеження включало аналіз соматичного, репродуктивного та акушерського анамнезу, оцінку факторів ризику (вік, ендокринні порушення, інфекційно-запальні стани, шкідливі звички), детальне ультразвукове дослідження (локалізація хоріона, наявність та об'єм хоріальних гематом, життєздатність ембріона, параметри серцевої діяльності, довжина шийки матки), а також визначення сироваткових рівнів HSP60 та GroEL методом імуноферментного аналізу (ELISA).

Статистична обробка даних включала описову статистику, порівняння груп, кореляційний аналіз, ROC-аналіз з розрахунком AUC та індексу Юдена, а також багатофакторну логістичну регресію для створення інтегральної моделі прогнозування. Ефективність моделі оцінювалася за чутливістю, специфічністю та прогностичною цінністю результатів.

Дизайн дослідження схвалено комісією з питань біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 201 від 22 грудня 2025 р.). Дослідження проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації та стандартів належної клінічної практики.

За результатами аналізу виявлено, що у жінок із несприятливим перебігом вагітності частіше зустрічаються обтяжений акушерський анамнез, рецидивуючі репродуктивні втрати, ендокринні порушення, інфекційно-запальні процеси та ультразвукові ознаки порушеної імплантації (наявність хоріальних гематом, низька або крайова імплантація хоріона), укорочення шийки матки. Сироваткові рівні HSP60 та його бактеріального гомолога GroEL у цих пацієнток були достовірно вищими порівняно з групою фізіологічної вагітності.

ROC-аналіз засвідчив прогностичну інформативність GroEL, а також HSP60 у складі інтегральної прогностичної моделі щодо ризику ранніх репродуктивних втрат. Визначені оптимальні порогові значення HSP60 та GroEL (cut-off), перевищення яких асоціюється з підвищеним ризиком невиношування вагітності у I триместрі. На основі логістичної регресії розроблено інтегральну модель прогнозування, що поєднує клінічні, ультразвукові та імунологічні дані і демонструє високу точність у передбаченні порушеного перебігу вагітності у I триместрі.

Наукова новизна одержаних результатів.

Уперше на когорті вагітних репродуктивного віку у I триместрі проведено комплексний клініко-ультразвуково-імунологічний аналіз, у межах якого встановлено асоціацію підвищених рівнів GroEL, а також HSP60 (у складі

інтегральної оцінки), з маркерами порушеної імплантації та зростанням ризику ранніх репродуктивних втрат. Визначено прогностично значущі порогові значення обох маркерів, що дозволяють здійснювати ранню стратифікацію ризику невиношування вагітності. Створено інтегральну модель прогнозування, що поєднує клінічні, ультразвукові та імунологічні предиктори й демонструє високу прогностичну інформативність для раннього прогнозування несприятливого перебігу вагітності.

Практичне значення одержаних результатів.

На основі логістичної регресії розроблено інтегральну модель прогнозування, що поєднує клінічні, ультразвукові та імунологічні дані і демонструє високу прогностичну точність ($AUC > 0,70$) у передбаченні порушеного перебігу вагітності у I триместрі. Розроблений алгоритм ранньої стратифікації ризику невиношування вагітності може бути впроваджений у практику жіночих консультацій та перинатальних центрів. Використання порогових значень HSP60 та GroEL у поєднанні з клінічними й ультразвуковими предикторами забезпечує можливість своєчасного виділення груп високого ризику, оптимізації маршрутизації та індивідуалізації тактики ведення вагітності у I триместрі. Результати дослідження можуть бути застосовані при розробці локальних клінічних протоколів та у системі післядипломної підготовки лікарів.

Вагітні, віднесені до групи високого ризику за результатами інтегральної моделі прогнозування, потребують більш прицільного динамічного нагляду у першому триместрі вагітності. Доцільним є розширений ультразвуковий моніторинг, індивідуалізація частоти клінічних оглядів і лабораторного контролю з урахуванням ступеня ризику.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що провідними клініко-анамнестичними факторами ризику порушеної імплантації є попередні репродуктивні втрати, порушення

менструальної функції, обтяжений соматичний та інфекційно-запальний анамнез.

2. Серед ультразвукових ознак найінформативнішими були ретрохоріальна гематома (35,6 %) та вкорочення шийки матки (18,2 %), причому гематома візуалізувалася переважно на ранніх термінах (6–8 тижнів).

3. Визначено достовірно підвищені сироваткові рівні GroEL у групі Path порівняно з групою Norm ($9,6 \pm 2,5$ ум. од. проти $7,3 \pm 2,1$ ум. од.; $p = 0,03$), що асоціювалися з клініко-анамнестичними предикторами ризику невиношування вагітності. GroEL продемонстрував самостійну прогностичну значущість, тоді як HSP60 мав другорядну прогностичну інформативність.

4. ROC-аналіз підтвердив вищу дискримінаційну здатність GroEL ($AUC \approx 0,73$) порівняно з HSP60 ($AUC \approx 0,62$), що відповідало відносному покращенню стратифікації ризику невиношування вагітності приблизно на 18 %, або зростанню прогностичної ефективності у 1,18 раза. Комбінована модель прогнозування, яка включала клініко-анамнестичні, ультразвукові та імунологічні показники, забезпечувала підвищення прогностичної точності до $AUC > 0,80$, що відповідало зростанню ефективності приблизно у 1,3 раза порівняно з моделлю без імунологічних маркерів.

5. На основі багатофакторного аналізу побудовано мультифакторну прогностичну модель з високою дискримінаційною здатністю ($AUC = 0,94$) та обґрунтовано алгоритм ранньої стратифікації вагітних за ризиком репродуктивних втрат у I триместрі, що базується на поєднанні клініко-анамнестичних, ультразвукових та імунологічних показників.

Ключові слова: невиношування вагітності, ранні репродуктивні втрати, перший триместр вагітності, порушення імплантації, плацентація, плацентарна дисфункція, імунологічні механізми вагітності, HSP60, GroEL, прогнозування перебігу вагітності.

SUMMARY

Rynda-Dziuryi N. A. Improving methods for diagnosing the success of pregnancy in women of fertile age – a qualifying scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health Care" in the specialty 222 "Medicine". - O.O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2026.

Abstract Contents

The dissertation is devoted to improving the system of early diagnosis of impaired pregnancy in women of reproductive age through a comprehensive assessment of clinical, ultrasound and immunological parameters with determination of the prognostic significance of stress proteins HSP60 and its bacterial homologue GroEL.

Miscarriage in the first trimester remains one of the leading problems of modern obstetrics, forming a significant proportion of early reproductive losses and determining the level of perinatal and maternal morbidity. Despite the use of standard diagnostic approaches, the possibilities of early detection of high-risk pregnancies remain limited, which necessitates the search for new prognostic markers. Of particular scientific interest are the mechanisms of cellular stress, in particular the activity of stress proteins HSP60 and GroEL as potential biomarkers of impaired implantation, however, their clinical significance in the first trimester of pregnancy is still not sufficiently defined.

The aim of the study is to improve the prediction of miscarriage in high-risk women by studying new pathogenetic markers.

Research objectives:

1. To determine the structure of clinical and anamnestic risk factors for miscarriage in the first trimester, dividing them into groups of physiological and complicated gestation.
2. To characterize the ultrasound and Doppler picture of early gestation and determine its association with the subsequent course of pregnancy.
3. To investigate the levels of HSP60 and GroEL in the serum of pregnant women in the first trimester and assess their relationship with clinical, ultrasound indicators and signs of impaired implantation.
4. To determine the diagnostic and prognostic value of HSP60 and GroEL on the basis of ROC analysis and to establish optimal threshold values for early stratification of the risk of miscarriage.
5. To develop an integrated model for predicting the disturbed course of pregnancy in the first trimester, to propose an algorithm for early stratification of the risk of miscarriage and to evaluate its effectiveness.

In accordance with the tasks set, the work was carried out in the format of a prospective cohort study. The study included 94 pregnant women in the first trimester (6–12 weeks), stratified into a group with a physiological course of pregnancy (Norm, n = 33) and a group with signs of impaired implantation or the threat of interruption (Path, n = 61).

A comprehensive examination included an analysis of somatic, reproductive and obstetric anamnesis, assessment of risk factors (age, endocrine disorders, infectious and inflammatory conditions, bad habits), detailed ultrasound examination (localization of the chorion, presence and volume of chorionic hematomas, embryo viability, cardiac activity parameters, cervical length), as well as determination of HSP60 and GroEL levels by ELISA.

Statistical data processing included descriptive statistics, group comparisons, correlation analysis, ROC analysis with calculation of AUC and Youden index, as well as multivariate logistic regression to create an integrated prediction model. The effectiveness of the model was assessed by sensitivity, specificity and prognostic value of the results.

The study design was approved by the Bioethics Commission of the O.O. Bogomolets National Medical University (protocol No. 201 dated December 22, 2025). The study was conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki and standards of good clinical practice.

The results of the analysis revealed that women with an unfavorable course of pregnancy more often have a burdened obstetric history, recurrent reproductive losses, endocrine disorders, infectious and inflammatory processes and ultrasound signs of impaired implantation (presence of chorionic hematomas, low or marginal implantation of the chorion, shortening of the cervix). The levels of HSP60 and GroEL in these patients were significantly higher compared to the physiological pregnancy group.

ROC analysis demonstrated the prognostic informativeness of GroEL, as well as HSP60 as part of the integrated prognostic model for the risk of early reproductive losses. Optimal threshold values of HSP60 and GroEL (cut-off) were determined, exceeding which is associated with an increased risk of miscarriage in the first trimester. Based on logistic regression, an integrated prediction model was developed that combines clinical, ultrasound, and immunological data and demonstrates high accuracy in predicting the disturbed course of pregnancy in the first trimester.

Scientific novelty of the results obtained.

For the first time, a comprehensive clinical-ultrasound-immunological analysis was conducted on a cohort of pregnant women of reproductive age in the first trimester, within which an association of elevated levels of GroEL, as well as HSP60 (as part of an integral assessment), with markers of impaired implantation and an increased risk

of early reproductive losses was established. Prognostically significant threshold values of both markers were determined, allowing for early stratification of the risk of miscarriage. An integral prediction model was created that combines clinical, ultrasound and immunological predictors and demonstrates high prognostic informativeness for early prediction of adverse pregnancy outcomes.

Practical significance of the results.

Based on logistic regression, an integrated prediction model was developed that combines clinical, ultrasound and immunological data and demonstrates high prognostic accuracy ($AUC > 0.70$) in predicting the disturbed course of pregnancy in the first trimester. The developed algorithm for early stratification of the risk of miscarriage can be implemented in the practice of antenatal clinics and perinatal centers. The use of HSP60 and GroEL threshold values in combination with clinical and ultrasound predictors provides the possibility of timely selection of high-risk groups, optimization of routing and individualization of pregnancy management tactics in the first trimester. The results of the study can be applied in the development of local clinical protocols and in the system of postgraduate training of doctors. Pregnant women classified as high-risk according to the results of the integrated prediction model require more targeted dynamic surveillance in the first trimester of pregnancy. It is advisable to conduct extended ultrasound monitoring, individualize the frequency of clinical examinations and laboratory control, taking into account the degree of risk.

CONCLUSIONS

1. It was established that the leading clinical and anamnestic risk factors for impaired implantation are previous reproductive losses, menstrual disorders, a burdened somatic and infectious-inflammatory history.

2. Among the ultrasound signs, the most informative were retrochorial hematoma (35.6%) and short cervix (18.2%), and the hematoma was visualized mainly in the early stages (6–8 weeks).

3. Significantly increased serum GroEL levels were found in the Path group compared to the Norm group (9.6 ± 2.5 conventional units vs. 7.3 ± 2.1 conventional units; $p = 0.03$), which were associated with clinical and anamnestic predictors of miscarriage risk. GroEL demonstrated independent prognostic significance, while HSP60 had secondary prognostic informativeness.

4. ROC analysis confirmed higher discriminatory power of GroEL ($AUC \approx 0.73$) compared to HSP60 ($AUC \approx 0.62$), which corresponded to a relative improvement in miscarriage risk stratification by approximately 18%, or a 1.18-fold increase in predictive efficiency. The combined prediction model, which included clinical and anamnestic, ultrasound and immunological indicators, provided an increase in predictive accuracy to $AUC > 0.80$, which corresponded to an increase in efficiency of approximately 1.3 times compared to the model without immunological markers.

5. Based on multivariate analysis, a multifactorial predictive model with high discriminatory power ($AUC = 0.94$) was constructed and an algorithm for early stratification of pregnant women at risk of reproductive losses in the first trimester was substantiated, which is based on a combination of clinical and anamnestic, ultrasound and immunological indicators.

Key words: miscarriage, early reproductive loss, first trimester of pregnancy, implantation disorders, placentation, placental dysfunction, immunological mechanisms of pregnancy, HSP60, GroEL, prediction of pregnancy outcome.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ринда-Дзюрий Н. А., Говсєєв Д. О. Ключові механізми, що лежать в основі невиношування вагітності (огляд літератури). Український журнал здоров'я жінки. 2023. № 2 (165). С. 35–39. DOI: 10.15574/HW.2023.165.35.
2. Rynda-Dziuryi N. A., Govsieiev D. O., Gromova O. L., Sokol I. V. Prediction of successful pregnancy maintenance in women of reproductive age. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. No 4 (100). P. 70–75. DOI: 10.15574/PP.2024.4(100).7075.
3. Ринда-Дзюрий Н. А., Говсєєв Д. О. Виявлення та характеристика факторів ризику невиношування вагітності у жінок першого триместру гестації. Український журнал здоров'я жінки. 2025. № 1 (176). С. 59–64. DOI: 10.15574/HW.2025.1(176).5964.
4. Govsieiev D. O., Rynda-Dziuryi N. A., Martynova L. I., Gromova O. L. Serum levels of HSP60 and GroEL as biomarkers of miscarriage risk in women in the first trimester of gestation. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2025. No 3 (103). P. 23–27. DOI: 10.15574/PP.2025.3(103).2327.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	25
1.1. Невиношування вагітності: епідеміологія, демографічна значущість та сучасний контекст	25
1.2. Патогенез і клітинний стрес: HSP60, GroEL, імунні механізми	35
1.3. Прогностичні маркери та діагностичні підходи	59
1.4. Профілактика і терапевтична тактика	63
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	74
2.1. Методологічний підхід, дизайн та обсяг дослідження	74
2.2. Формування вибірки та етапи дослідження	77
2.3. Методи дослідження	80
2.4. Методи статистичної обробки	91
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	94
3.1. Клініко-анамнестична характеристика обстежених вагітних	95
3.2. Рівні IgG до HSP60 та IgG до GroEL у клінічних групах	98
3.3. Результати перебігу та завершення вагітності.....	103
3.4. ROC-аналіз діагностичної та прогностичної цінності маркерів	105
3.5. Логістичні моделі прогнозування	108

3.6. Кореляційний аналіз взаємозв'язків імунологічних маркерів із клініко-ультразвуковими показниками	115
РОЗДІЛ 4. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	119
ВИСНОВКИ	123
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	125
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	127
ДОДАТКИ	144
ДОДАТОК А. Відомості про публікації результатів дослідження.....	144
ДОДАТОК Б. Форма інформованої згоди на участь у науковому дослідженні.....	145
ДОДАТОК В. Анкета клініко-анамнестичного обстеження вагітних.....	146

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ANA	антиядерні антитіла
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
AUC	площа під ROC-кривою
БТШ	білки теплового шоку
BMA	Всесвітня медична асоціація
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВШ	відношення шансів
ДІ	довірчий інтервал
ДРТ	допоміжні репродуктивні технології
ДГЕА-S	дегідроепіандростерон-сульфат
ELISA	імуноферментний аналіз
ERA	тест рецептивності ендометрію
ЕР	ендоплазматичний ретикулум
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
Fisher's exact test	точний критерій Фішера
GCP	належна клінічна практика
GroEL	бактеріальний гомолог білка теплового шоку HSP60
Hb	гемоглобін
HCT	гематокрит

HLA-G	людський лейкоцитарний антиген G
HSP	білки теплового шоку
HSP60	білок теплового шоку 60 кДа
HSP70, HSP90	білки теплового шоку 70 і 90 кДа
ICH	International Council for Harmonisation
IgG	імуноглобулін G
IL-1 β , IL-6	інтерлейкіни 1 β та 6
IHX	імуногістохімія
IMT	індекс маси тіла
ІПСШ	інфекції, що передаються статевим шляхом
ІЦН	істміко-цервікальна недостатність
КНП	комунальне некомерційне підприємство
КТГ	кардіотокографія
LMWH	низькомолекулярні гепарини
MCH	середній вміст гемоглобіну в еритроциті
MMP2, MMP9	матриксні металопротеїнази 2 і 9
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я України
НАМН	Національна академія медичних наук України
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLRP3	компонент інфламасоми NLRP3
Norm	група вагітних із фізіологічним перебігом вагітності
Path	група вагітних із ознаками порушеної імплантації та ризику невиношування

НВ	невиношування вагітності
НПЗП	нестероїдні протизапальні засоби
АСК	ацетилсаліцилова кислота
ОМТ	органи малого таза
PAPP-A	протеїн А, асоційований з вагітністю
PIGF	плацентарний фактор росту
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПП	прегравідарна підготовка
ПТВ	перший триместр вагітності
Rh	резус-фактор
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
ROC	характеристична крива чутливість–специфічність
PВ	репродуктивні втрати
Shapiro–Wilk	критерій Шапіро–Уїлка
СПКЯ	синдром полікістозних яєчників
Th1/Th2	субпопуляції Т-хелперів
TLR	Toll-подібні рецептори
TLR2	Toll-подібний рецептор 2
TLR4	Toll-подібний рецептор 4
TNF- α	фактор некрозу пухлин альфа
TORCH	комплекс внутрішньоутробних інфекцій

TPO	тиреоїдна пероксидаза
TSH	тиреотропний гормон
UPR	відповідь на накопичення неправильно згорнутих білків
УЗД	ультразвукове дослідження
ЗАК	загальний аналіз крові
ЗАС	загальний аналіз сечі
ЗРП	затримка росту плода
ЗНВ	звичне невиношування вагітності
АЧТЧ	активований частковий тромбопластиновий час
АФК	активні форми кисню
Ер.	еритроцити
Лейк.	лейкоцити
Лім.	лімфоцити
Мон.	моноцити
GRAN	гранулоцити
LYM	лімфоцити
MID	змішані клітини крові (моноцити, еозинофіли, базофіли)

ВСТУП

Актуальність теми.

Невиношування вагітності (НВ) у першому триместрі вагітності (ПТВ) залишається однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем сучасного акушерства. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та провідних міжнародних організацій (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO, European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE, American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG), щороку близько 15–20 % клінічно верифікованих вагітностей завершуються ранніми репродуктивними втратами (РВ). В Україні, на тлі демографічної кризи, міграційних процесів та зростання частки жінок із хронічною соматичною та ендокринною патологією, частота втрат у ПТВ має стійку тенденцію до зростання.

Ключовим патогенетичним моментом ранніх втрат гестації є порушення імплантації і ранньої плацентації, що супроводжується дисфункцією трофобласту, дефектом ремоделювання спіральних артерій та дисбалансом імунних механізмів. У центрі уваги сучасної перинатальної науки перебувають маркери клітинного стресу, зокрема білок теплового шоку 60 кДа (HSP60) та його бактеріальний гомолог (GroEL), які можуть відображати ступінь імунного та метаболічного навантаження на ранніх етапах гестації.

Незважаючи на значну кількість досліджень, питання ранньої стратифікації ризику невиношування залишається невирішеним. Традиційні клінічні та ультразвукові показники часто є недостатньо чутливими, тоді як молекулярні біомаркери, здатні фіксувати найранніші порушення імплантації, досі не інтегровані у повсякденну клінічну практику.

У цьому контексті особливої значущості набувають дослідження імунологічних предикторів перебігу вагітності, які дозволяють не лише встановити патогенетичні механізми, а й створити нові математичні моделі

прогнозування. Саме тому вивчення ролі HSP60 та GroEL як маркерів порушеної імплантації є актуальним, своєчасним та відповідає сучасним вимогам доказової медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами

Дисертація виконана в рамках плану науково-дослідної роботи кафедри госпітального акушерства і гінекології та післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця та є складовою комплексної науково-дослідної роботи «Перинатально-материнські аспекти в акушерській практиці та актуальні питання імунології жіночого здоров'я» (№ держреєстрації 0119U100601).

Метою дослідження є удосконалення прогнозування невиношування вагітності у жінок високого ризику шляхом вивчення нових патогенетичних маркерів.

Завдання дослідження:

1. Визначити структуру клініко-анамнестичних факторів ризику невиношування вагітності у I триместрі з поділом на групи фізіологічного та ускладненого перебігу гестації.
2. Охарактеризувати ультразвукову та доплерометричну картину ранньої гестації та визначити її зв'язок із подальшим перебігом вагітності.
3. Дослідити рівні HSP60 та GroEL у сироватці крові вагітних у I триместрі вагітності та оцінити їхній зв'язок з клінічними, ультразвуковими показниками й ознаками порушеної імплантації.
4. Визначити діагностичну та прогностичну цінність HSP60 і GroEL на підставі ROC-аналізу та встановити оптимальні порогові значення для ранньої стратифікації ризику невиношування вагітності.

5. Розробити інтегральну модель прогнозування порушеного перебігу вагітності у I триместрі, запропонувати алгоритм ранньої стратифікації ризику невиношування вагітності та оцінити його ефективність.

Об'єкт дослідження – перебіг першого триместру вагітності.

Предмет дослідження – результати ультразвукового дослідження, доплерометрії та комплексної оцінки клінічних, ультразвукових та імунологічних характеристик ранньої вагітності, включаючи рівні HSP60 та GroEL як маркерів клітинного стресу.

Методи дослідження:

- клінічні та анамнестичні методи;
- лабораторні (біохімічні, імунологічні, імуноферментний аналіз (ELISA, ІФА));
- інструментальні (ультразвукове дослідження (УЗД), доплерометрія);
- математично-статистичні методи (кореляційний аналіз, логістична регресія, ROC-аналіз, AUC-оцінка).

Наукова новизна:

Вперше на когорті вагітних репродуктивного віку у I триместрі проведено комплексне клініко-ультразвукове та імунологічне дослідження з визначенням ролі HSP60 та GroEL у патогенезі порушеної імплантації.

Уперше встановлено:

- патерни змін HSP60 та GroEL у вагітних з ранніми ознаками порушення гестації;
- прогностично значущі порогові значення HSP60 та GroEL для стратифікації ризику невиношування;
- модель інтегрального прогнозування, що поєднує клінічні, ультразвукові та імунологічні маркери та демонструє високу точність ($AUC > 0,70$).

- розроблено та апробовано алгоритм ранньої стратифікації ризику, що дозволяє індивідуалізувати тактику ведення жінок у I триместрі.

Практичне значення одержаних результатів.

Практична значимість дисертаційної роботи полягає в тому, що в результаті проведених досліджень розроблено та впроваджено покроковий, патогенетично обґрунтований алгоритм діагностично-прогностичних заходів, спрямований на раннє прогнозування НВ та порушеної імплантації у жінок репродуктивного віку.

На підставі комплексного аналізу анамнестичних, клінічних, лабораторних та інструментальних показників запропоновано модель стратифікації ризику, яка дозволяє формувати групи високого ризику порушення імплантації та ранніх репродуктивних втрат, а також оптимізувати тактику раннього ведення вагітності.

Запропонований покроковий, патогенетично обґрунтований алгоритм діагностично-прогностичних заходів, що застосовується у практичній діяльності жіночих консультацій, перинатальних центрів та акушерських стаціонарів, сприяє: підвищенню точності оцінки факторів ризику невиношування вагітності, покращенню прогнозування перебігу ранніх термінів гестації, зменшенню частоти ранніх РВ та підвищенню якості надання медичної допомоги вагітним жінкам.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом сумісно з науковим керівником було обрано тему дисертаційного дослідження, розроблено та складено план і визначено основну стратегію виконання роботи. Дисертантом обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та завдання дослідження, розроблено дизайн дослідження. Автором особисто опрацьовано наукову літературу за темою дисертації та підготовлено огляд літератури.

Дисертантом самостійно проведено добір пацієнток, сформовано клінічні групи обстеження, здійснено збирання біологічного матеріалу, виконано клінічні, лабораторні та інструментальні обстеження, а також проведено аналіз отриманих лабораторних даних. Автором особисто виконано статистичне опрацювання результатів із використанням сучасних комп'ютерних програм, здійснено інтерпретацію отриманих даних, розроблено прогностичну модель та сформульовано практичні рекомендації.

Автором самостійно написано всі розділи дисертаційної роботи, а за участю наукового керівника сформульовано висновки та забезпечено їх впровадження у практичну діяльність закладів охорони здоров'я. За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано чотири наукові статті. Дисертант самостійно оформив дисертаційну роботу.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на засіданнях кафедри госпітального акушерства і гінекології та післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця та на науково-практичних конференціях (Київ, 2023–2025 рр.).

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 4 наукових праці, включаючи публікації у фахових виданнях України та міжнародних журналах.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 148 сторінках друкованого тексту. Структурно дисертація складається з анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів, у яких викладено результати власних досліджень та їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 13 таблицями та 12 рисунками, що розміщені на 29 сторінках. Список

використаних джерел містить 151 найменування і займає 17 сторінок. Додатки викладено на 6 сторінках.

РОЗДІЛ 1

НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Невиношування вагітності: епідеміологія, демографічна значущість та сучасний контекст

Невиношування вагітності (НВ) є однією з ключових проблем сучасного акушерства та важливим медико-соціальним чинником, що впливає на рівень репродуктивного здоров'я жінок і демографічну ситуацію держави. Втрата вагітності, як клінічний феномен, була відома людству з найдавніших часів, про що свідчать описи у медичних рукописах Стародавнього Єгипту та античних цивілізацій. Проте чітке медичне визначення та сучасна класифікація НВ сформувалися лише у XIX–XX століттях із розвитком наукового акушерства та появою інструментальних і лабораторних методів діагностики [1].

Епідеміологічні аспекти

За узагальненими оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), які базуються на популяційних когортних дослідженнях, частота клінічно верифікованих втрат коливається в межах 10–25 %, що свідчить про значну варіабельність показника залежно від дизайну досліджень та критеріїв верифікації. Така амплітуда показників відображає залежність результатів від методологічних підходів, критеріїв діагностичної верифікації та дизайну досліджень. Водночас включення до аналізу біохімічних вагітностей істотно підвищує оцінювану поширеність РВ, яка, за різними оцінками, може сягати 30–50 %. Це означає, що у світі щохвилини відбувається приблизно 44 випадки переривання вагітності, що підкреслює глобальну масштабність проблеми [2, 3].

Розподіл втрат вагітності за триместрами є доволі сталим та має прогностичне значення:

- I триместр — близько 80 % усіх РВ;
- II триместр — 1–5 %;
- III триместр — менше ніж 1 % [4].

Найбільш уразливим є ранній гестаційний період, коли відбувається імплантація, ембріогенез, формування хоріона та становлення плацентації. Навіть у країнах із високим рівнем охорони здоров'я частота ранніх втрат залишається значною. Наприклад, в Ізраїлі частота втрат у ПТВ сягає 43 % [5], що демонструє актуальність пошуку нових прогностичних та профілактичних підходів.

За оцінками ВООЗ (2022–2024), щороку у світі реєструється понад 23 мільйони РВ, включаючи самовільні викидні, завмерлі вагітності та внутрішньоутробні загибелі плода. У середньому це становить одна втрата кожні 5–7 секунд, причому до 80 % усіх втрат припадає на перший триместр. Попри вдосконалення методів пренатальної допомоги, протягом останніх десятиліть зберігається тенденція до зростання частоти ранніх втрат [6, 7].

В Україні НВ залишається одним із найбільш вагомих факторів зниження народжуваності та формування демографічної кризи. Додатковий негативний вплив має повномасштабна війна, що триває з 2022 року. Згідно з даними Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ), у прифронтових та наближених до бойових дій регіонах зафіксовано зростання частоти ускладненого перебігу вагітності та самовільних втрат на 20–30 % порівняно з довоєнним періодом. Факторами ризику є зниження доступності антенатальної допомоги, психоемоційний стрес, переміщення вагітних, погіршення умов життя та збільшення випадків фізичної й сексуальної травматизації [8–10].

У Сполучених Штатах Америки щороку реєструється 750 тис. – 1 млн випадків самовільних викиднів, що відповідає середній частоті НВ 20–26 % [11]. В Україні ретроспективні прогностичні моделі свідчать, що до 2026 року

співвідношення викидків до загальної кількості вагітностей може становити 6,37 на 100 вагітностей [12].

Клінічні визначення та класифікація невиношування вагітності

Відповідно до критеріїв ВООЗ та міжнародних клінічних настанов, НВ визначають як мимовільне або звичне переривання гестації до 21 тижня + 6 днів. Події, що відбуваються у період 22–37 тижнів, класифікують як передчасні пологи. Відповідно до наказу МОЗ України № 1400 від 08.09.2025 затверджено Стандарт медичної допомоги «Спонтанний викидень (спонтанний аборт)», що зумовлює використання актуальних визначень і класифікації НВ [13].

Залежно від терміну гестації виділяють такі типи НВ:

- ранній викидень — до 12 тижнів + 6 днів;
- пізній викидень — 13–21 тиждень + 6 днів.

Окремо виділяють три рівні діагностичної верифікації ранніх РВ:

- біохімічні втрати — позитивний β -ХГЛ без ультразвукових ознак вагітності;
- клінічно підтверджені втрати — наявність плодового яйця/ембріона за УЗД;
- ультразвуково підтверджені втрати — ембріон із СС, що перестає розвиватися.

Класифікація має прогностичне значення, оскільки біохімічні втрати частіше пов'язані з анеуплоїдіями, тоді як клінічні — з імплантаційними та імунними порушеннями.

За термінами гестації виділяють такі типи НВ:

- ранній викидень — до 12 тижнів + 6 днів;
- пізній викидень — 13–21 тиждень + 6 днів.

Окремо виділяють три рівні діагностичної верифікації ранніх РВ:

- біохімічні втрати — позитивний β -ХГЛ без ультразвукових ознак вагітності;
- клінічно підтверджені втрати — наявність плодового яйця/ембріона за УЗД;
- ультразвуково підтверджені втрати — ембріон із СС, що перестає розвиватися [14].

Класифікація має прогностичне значення, оскільки біохімічні втрати частіше пов'язані з анеуплоїдіями, тоді як клінічні — з імплантаційними та імунними порушеннями.

Таблиця 1.1

Класифікація невиношування вагітності

Тип НВ	Клінічна характеристика	Епідеміологічні дані
Загрозливий аборт	Кров'янисті виділення, збережене серцебиття плода, інтактна шийка матки	~15–20 % ранніх втрат
Аборт у ходу	Біль, розкриття шийки матки, вигнання продуктів зачаття	10–15 %
Спонтанний аборт	Частковий або повний вихід плодових оболонок	40–50 % ранніх НВ
Завмерла вагітність	Відсутність розвитку ембріона, часто безсимптомно	5–10 %
Інфікований аборт	Лихоманка, інтоксикація, септичні ускладнення	1–3 %
Біохімічна вагітність	Переривання до можливості візуалізації плодового яйця	До 30 % РВ
Звичне невиношування вагітності (ЗНВ) (первинне, вторинне)	≥ 2 послідовні втрати	1–5 %

Примітка: класифікацію узагальнено за даними BOOЗ, FIGO, ESHRE [15–17]

НВ є складним мультифакторним станом, який зберігає високу поширеність незалежно від рівня розвитку медицини. Переважання ранніх втрат та стабільно високі показники НВ у різних регіонах світу підкреслюють критичну необхідність удосконалення стратегій ранньої діагностики, впровадження прогностичних біомаркерів, розробки персоналізованих підходів до профілактики та покращення доступності медичної допомоги. Особливого значення проблема набуває в Україні у зв'язку з демографічною кризою та впливом воєнних дій, що формує високий рівень РВ та потребує міжсекторальних рішень [18, 19].

Демографічна ситуація в Україні та актуальність проблеми невиношування вагітності

Демографічна ситуація в Україні протягом останнього десятиліття характеризується стійким спадом народжуваності та поступовим зменшенням чисельності населення, що зумовлює високий рівень демографічних ризиків у довгостроковій перспективі. Одним із ключових чинників, які впливають на зниження темпів природного приросту, є високий рівень РВ, зокрема НВ, що формує значний соціальний, медичний та економічний тягар для держави.

Народжуваність як ключовий індикатор демографічної стабільності

За даними Державної служби статистики України та Міністерства юстиції України, у 2019–2024 роках спостерігається різке скорочення кількості живонароджених:

- 2019 р. — 310,6 тис.,
- 2024 р. — 176,7 тис. [20, 21].

Це найнижчі показники за всю новітню історію країни. Зменшення народжуваності більш ніж на третину за п'ять років свідчить про глибоку демографічну кризу, що посилюється соціально-економічними, медичними та військовими чинниками.



Рисунок 1.1 Динаміка народжуваності в Україні (2019–2024)

Аналіз динаміки показує поступове, але стабільне зниження кількості народжень, яке пришвидшилося після 2022 року. Така тенденція корелює з:

- погіршенням соціально-економічної ситуації;
- масовою міграцією населення, зокрема жінок репродуктивного віку;
- підвищенням рівня психоемоційного стресу;
- зниженням доступності медичної допомоги;
- збільшенням частоти акушерських ускладнень у період воєнних дій.

Сучасні демографічні моделі (UNFPA, 2023) свідчать, що навіть 1% зниження частоти НВ здатне підвищити сумарний коефіцієнт народжуваності на 2,7–3,4 %. Це підтверджує стратегічну вагомість ранньої діагностики й профілактики НВ у контексті демографічної безпеки України [22] .

Соціально-медичне значення невинювання вагітності в умовах демографічної кризи

НВ безпосередньо впливає на рівень народжуваності, оскільки кожна РВ — це втрачене потенційне народження. Окрім демографічного виміру, НВ має значний психологічний і соціальний вплив на жінку та сім'ю, оскільки супроводжується: високим рівнем стресу та тривоги, порушенням якості життя,

підвищеним ризиком депресивних та тривожних розладів, погіршенням репродуктивних перспектив у майбутньому.

Своєчасне виявлення факторів ризику та впровадження сучасних методів діагностики й профілактики дозволяють значно зменшити частоту НВ і покращити перинатальні результати. Це є особливо важливим для України, де відновлення народжуваності є частиною державної стратегії демографічної та гуманітарної безпеки.

Вплив воєнних дій на репродуктивні показники

З початку повномасштабного вторгнення у 2022 році Україна зіткнулася з різким зростанням РВ. За даними МОЗ, у прифронтових областях частота ускладненого перебігу вагітності та самовільних втрат збільшилася на 20–30 % порівняно з довоєнним періодом. Міжнародні правозахисні організації, зокрема Amnesty International, документували випадки гестаційних втрат, спричинених:

- авіаударів і руйнуванням цивільної інфраструктури;
- вимушеною евакуацією;
- обмеженим доступом до медичної допомоги;
- сексуальним насильством у період бойових дій;
- інтенсивним психоемоційним стресом.

Ці фактори формують комплексну загрозу для репродуктивного здоров'я жінок, особливо у групах високого ризику (вагітні з ускладненим анамнезом, переселенки, жінки з обмеженим доступом до медичної допомоги). Сукупність демографічних, медичних та військових чинників підтверджує надзвичайну актуальність вивчення НВ в Україні. Комплексний підхід до його дослідження дозволяє: удосконалити скринінг факторів ризику, впровадити персоналізовані алгоритми діагностики, оптимізувати лікувальну тактику, зменшити показники РВ, підвищити рівень народжуваності, зміцнити систему охорони репродуктивного здоров'я в умовах війни.

Демографічна ситуація в Україні характеризується різким та стійким спадом народжуваності, що поєднується з високим рівнем РВ. Умови війни додатково посилюють ці тенденції, формуючи нові ризики для вагітних жінок та

ускладнюючи забезпечення якісної медичної допомоги. У цьому контексті проблема НВ набуває стратегічної важливості та потребує глибокого наукового вивчення, що обґрунтовує актуальність цього дослідження.

Важливо зазначити, що демографічні втрати, зумовлені НВ, мають не лише кількісний, але й якісний вимір. Ранні РВ асоціюються з погіршенням репродуктивного прогнозу жінки в майбутньому, підвищенням ризику повторних втрат, акушерських ускладнень та психоемоційних розладів. За даними сучасних досліджень, жінки, які перенесли одну або більше ранніх втрат, мають у 1,7–2,4 рази вищий ризик ускладненого перебігу наступних вагітностей, що додатково посилює негативний демографічний ефект.

Окрему увагу привертає вплив хронічного стресу, характерного для умов воєнного часу, який розглядається як незалежний чинник порушення імплантації. Активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, підвищення рівнів кортизолу та прозапальних цитокінів створюють несприятливе середовище для ранньої гестації, що може потенціювати дію інших факторів ризику [23, 24] .

Таким чином, НВ в сучасних умовах слід розглядати як мультидисциплінарну проблему, що поєднує біологічні, соціальні та психоемоційні механізми. Вплив воєнних дій на репродуктивні показники не обмежується безпосередніми медичними чинниками, а формує багаторівневу модель ризику, у якій поєднуються соціальні, психологічні та системні обмеження доступу до охорони здоров'я.

Перспективи та сучасні тренди в галузі охорони репродуктивного здоров'я з урахуванням актуальності проведеного дослідження

Упродовж останнього десятиліття система охорони репродуктивного здоров'я в Україні зазнала істотних трансформацій, які охоплюють реформування первинної ланки, цифровізацію медичної допомоги, впровадження сучасних діагностичних технологій та адаптацію міжнародних клінічних рекомендацій [25, 26]. Водночас країна переживає значні демографічні та воєнні виклики, що призвели до зростання частоти РВ, ранніх ускладнень гестації, порушень імплантації та НВ. У цих умовах надзвичайно актуальною стає потреба у розробці

нових, високочутливих методів раннього прогнозування порушень гестаційного процесу — саме того напрямку, якому присвячене це дослідження [27, 28].

В умовах воєнного стану в Україні рівень психоемоційних навантажень у вагітних суттєво зріс, що супроводжується підвищенням активності кори надниркових залоз та зростанням концентрації кортизолу. Відомо, що стрес-індукований кортизол підсилює продукцію стресових білків сімейства HSP, включно з HSP60, тим самим модифікуючи імунну відповідь імплантаційного поля. Це створює додаткові передумови до розвитку ранніх РВ [29–31].

Зміцнення ролі первинної ланки та потреба в інноваційних маркерах раннього виявлення невиношування вагітності

Розширення функцій сімейного лікаря у спостереженні за жінками репродуктивного віку позитивно вплинуло на доступність репродуктивної допомоги. Однак первинна ланка досі не має інструментів, які дозволяють прогнозувати ризик НВ у доклінічній стадії, коли ультразвукові та гормональні методи ще не інформативні. Саме тому дослідження рівнів HSP60 та їхнього бактеріального гомолога GroEL, як ранніх біомаркерів порушення імплантації, є стратегічно важливим для посилення ефективності первинного скринінгу [32].

Зростання обізнаності населення та акцент на прегравідарну діагностику

Поширення знань про прегравідарну підготовку сприяло збільшенню кількості жінок, які звертаються за консультацією до настання вагітності. Проте стандартний перелік досліджень не враховує тонкі механізми клітинного стресу, автоімунної активності та субклінічного запалення. Запропонований у дисертації підхід — визначення HSP60 та антитіл до GroEL — дозволяє розширити можливості прекоцепційного та ранньогестаційного скринінгу.

Розвиток інноваційних лабораторних технологій та їх відповідність концепції роботи

Сучасна репродуктивна медицина характеризується активним впровадженням генетичного тестування (циркулюючої вільної ДНК плода (cfDNA), PGT-A, carrier screening), розширеного гормонального скринінгу, метаболічних маркерів, високоточної сонографії та оцінки ендотеліальної

функції. Поряд із цим формується новий напрям — дослідження клітинних маркерів стресу та запалення. У цьому контексті білки HSP60 та GroEL є надзвичайно перспективними, оскільки вони реагують на порушення гестаційного процесу значно раніше, ніж з'являються клінічні або ультразвукові ознаки [33, 34].

Мікробіом репродуктивного тракту як сучасний вектор науки та пряме підґрунтя для оцінки GroEL

За даними ESHRE (2023–2024), дисбіоз піхви та ендометрію, особливо наявність *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis* та *Chlamydia trachomatis*, є однією з основних причин нез'ясованих випадків НВ. Бактеріальний білок GroEL, що має високу гомологію з людським HSP60, є ключовим тригером активації TLR-сигналізації та імунної відповіді за типом молекулярної мімікрії. У роботі вперше представлено комплексне дослідження HSP60 і GroEL у контексті РВ в українській популяції, що робить її особливо затребуваною в умовах поширеності інфекційних та субклінічних запальних процесів [35].

Персоналізована медицина як основа майбутніх протоколів

Міжнародна репродуктивна медицина рухається до персоналізованих моделей ведення вагітності, які поєднують клінічні, візуалізаційні, біохімічні, генетичні та імунологічні параметри. Представлене дослідження створює фундамент для розробки такої моделі у групі високого ризику НВ, оскільки HSP60 і GroEL потенційно можуть бути включені до багатокomпонентних прогностичних алгоритмів [36, 37].

Цифрові технології, телемедицина та штучний інтелект

Системи моніторингу вагітності та AI-алгоритми дедалі частіше використовують багатопараметричні дані. Інтеграція HSP60/GroEL у прогностичні моделі дозволить підвищити точність визначення ризику НВ та забезпечить можливість віддаленого моніторингу жінок з групи високого ризику, що особливо актуально під час війни та в умовах обмеженого доступу до медичних закладів [38, 39].

Психоемоційні чинники та їхній зв'язок із стресовими білками, що підсилює актуальність теми

Після 2022 року поширеність тривожних, депресивних та стресових реакцій серед жінок значно зросла. Оскільки HSP60 є маркером клітинної відповіді на стрес і бере участь у регуляції процесів апоптозу й запалення, його дослідження є вкрай доречним для вивчення патогенезу НВ у сучасних українських реаліях.

Демографічні виклики України як макронідгрунтя актуальності дослідження

Падіння народжуваності, зростання частки ускладнених вагітностей, міграційні процеси та воєнні втрати роблять проблему НВ однією з ключових у сфері демографічної безпеки держави. Представлене дослідження, спрямоване на розробку ранніх індикаторів ризику НВ, є актуальним не лише науково, але й стратегічно — воно відповідає потребам системи охорони здоров'я та державної демографічної політики.

Перспективи розвитку репродуктивної медицини визначаються впровадженням персоналізованих підходів, цифрових технологій, лабораторних інновацій та вивченням мікробіому й клітинного стресу. У цьому контексті дослідження ролі HSP60 та GroEL як ранніх маркерів порушення імплантації та формування НВ є актуальним, своєчасним і науково значущим. Отримані результати мають потенціал для включення у прогностичні моделі, алгоритми прегравідарного скринінгу та протоколи ведення пацієнток групи високого ризику, що робить це дослідження важливим внеском у розвиток української репродуктивної медицини.

1.2. Патогенез і клітинний стрес: HSP60, GroEL, імунні механізми

Перший триместр вагітності (ПТВ) є найбільш складним і вразливим етапом гестації, протягом якого відбувається формування фундаментальних структур ембріона та встановлення фето-материнської взаємодії. Саме у цей період закладаються морфологічні й функціональні основи майбутнього

розвитку плода, а також формується плацента — центральний орган гестаційної системи. Сучасні дослідження свідчать, що близько 80 % ранніх РВ припадають на перші 12 тижнів вагітності, що обумовлено високою біологічною складністю процесів, які відбуваються у цей час [40, 41].

Науковий аналіз структурно-функціональних змін у ПТВ дозволяє виділити три ключові критичні фази: імплантаційний етап (1–3 тиждень), період інтенсивного органогенезу (4–8 тиждень) та перехідний період становлення плодової плаценти (9–12 тиждень). Кожна з них характеризується унікальними морфологічними, імунологічними, ендокринними та гемодинамічними процесами, які визначають успішність гестації.

1.2.1. Ключові критичні фази

- *Імплантаційний етап (1–3 тиждень гестації)*

Імплантація є першим і найбільш значущим критичним етапом ранньої гестації. Це складний багаторівневий процес, який включає апозицію, адгезію, інвазію трофобласту та формування первинної плаценти [42, 43].

Апозиція бластоцисти

Бластоциста наближається до рецептивного ендометрію, сформованого у “вікно імплантації”. У цей час відбувається підвищення експресії інтегринів $\alpha\beta3$, L-selectin та інших адгезивних молекул, необхідних для успішного прикріплення [44].

Адгезія та інвазія трофобласту

Після первинного контакту відбувається формування щільних міжклітинних зв'язків, інвазія синцитіотрофобласту та руйнування міжклітинних контактів ендометрію. Це супроводжується утворенням лакунарної системи — попередника міжворсинчастого простору плаценти [45].

Рання плацентация

Починається формування первинних хоріальних ворсин, що забезпечують подальший розвиток майбутнього плацентарного бар'єра. Імплантація є критичною, оскільки на цьому етапі ембріон повністю залежить від локальних механізмів трофобласту та децидуалізованого ендометрію [46, 47].

- *Період органогенезу (4–8 тиждень гестації)*

Період органогенезу є другим ключовим критичним вікном ПТВ. У цей час відбуваються найінтенсивніші процеси морфогенезу [48–50].

- *Формування зародкових листків*

Ектодерма, ентодерма та мезодерма диференціюються у всі органи та системи плода.

- *Розвиток серцево-судинної системи*

Вже на 22–28 день з'являються перші скорочення примітивного серця, яке стає головною функціонально активною системою ембріона.

- *Розвиток нервової трубки*

Закриття нервової трубки відбувається приблизно на 25–28 день гестації. Порушення цього процесу є критичними для подальшого формування центральної нервової системи.

- *Плацентарні зміни*

У цей час відбувається формування хоріальних ворсин вторинного типу, посилюється інвазія трофобласту та розпочинається ремоделювання спіральних артерій. Цей період називається “центральною вікном чутливості” раннього ембріонального розвитку, оскільки навіть короткі порушення можуть спричинювати незворотні зміни морфогенезу.

- *Перехідний період ранньої плацентації (9–12 тиждень гестації)*

Третій критичний період характеризується переходом від ембріональної до фетальної фази розвитку.

- *Завершення органогенезу*

Усі основні органи вже сформовані, але їх функціональна диференціація триває.

- *Формування зрілої плацентарної структури*

У цей час: формуються вторинні та третинні хоріальні ворсини, стабілізується інтервілярний кровотік, завершується ремоделювання спіральних артерій. Гормональна роль плаценти: плацента бере на себе провідну функцію синтезу прогестерону, естрогенів і плацентарних факторів росту, заміщаючи жовте тіло. Імунологічна стабілізація: на рівні матково-плацентарного інтерфейсу відбувається формування адаптивної імунної толерантності “мати–плід”, що є ключовим для подальшого стабільного перебігу вагітності [51–55].

ПТВ включає три ключові критичні фази — імплантацію, органогенез і ранню плацентацію. Кожен із цих періодів характеризується складними морфологічними, імунними, ендокринними та гемодинамічними процесами, які визначають успішність подальшого гестаційного розвитку. Науковий аналіз цих етапів підтверджує, що ПТВ є найбільш уразливим періодом вагітності, а порушення у структурних або хронологічних механізмах раннього розвитку можуть мати незворотні наслідки. Вивчення критичних періодів ПТВ є необхідною умовою для розробки систем ранньої діагностики та оптимізації клінічного моніторингу вагітності [56–58].

1.2.2. Предиктори невиношування вагітності

НВ є мультифакторним синдромом, у формуванні якого взаємодіють генетичні, ендокринні, інфекційні, імунологічні, анатомічні, гемостатичні, соматичні та поведінкові чинники. За даними сучасних метааналізів (Human Reproduction Update, 2023; BMC Pregnancy and Childbirth, 2022), більшість випадків НВ формується під впливом не одного, а кількох паралельних механізмів, які порушують імплантацію, органогенез або ранню плацентацію. Це обумовлює необхідність комплексного підходу до вивчення факторів ризику, що визначають індивідуальний прогноз перебігу вагітності [59, 60].

Нижче наведено розширений аналіз предикторів НВ, у якому охоплено всі основні категорії з урахуванням сучасних міжнародних даних (FIGO, ESHRE, ACOG, 2020–2024) [61–63].

- *Генетичні аномалії*

Генетичні чинники становлять найвагомішу частку ранніх РВ — 50–70 % у ПТВ. порушення ембріонального мейозу, несправності у репарації ДНК, помилки хромосомного розходження є ключовими механізмами, що зумовлюють ранні втрати [64].

Основні типи генетичних порушень:

- Числові анеуплоїдії (≈ 86 % усіх аномалій): трисомії (13, 16, 18, 21, 22), моносомія Х.
- Структурні перебудови (≈ 6 %): транслокації, делеції, інверсії.
- Мозаїцизм (≈ 8 %).
- Батьківське носійство збалансованих транслокацій (4–6 % пар із РВ) [65].

Молекулярні механізми:

- порушення механізмів spindle-checkpoint;
- епігенетичні дефекти імпринтингу;
- мітохондріальні мутації та зниження енергетичного забезпечення ембріогенезу [66, 67].

У контексті сучасних технологій (PGT-A, NIPT) генетичний компонент розглядають як один із найточніших індикаторів репродуктивного прогнозу.

- *Ендокринопатії*

Ендокринні порушення становлять 30–40 % у структурі причин НВ. Гормональні дисфункції впливають на імплантацію, рецептивність ендометрію, диференціацію трофобласту та ранню плацентацію [68–78].

- Прогестеронова недостатність

Знижений рівень прогестерону призводить до порушення децидуалізації та недостатності лютеїнової фази. Лютеальна підтримка прогестагенами має доведену ефективність у зниженні ризику ранніх втрат.

- Гіперпролактинемія

Порушує секрецію гонадотропінів, спричиняє ановуляцію, дефіцит прогестерону й ризик імплантаційних дефектів.

- Гіперандрогенія

Особливо притаманна СПКЯ. Підвищення андрогенів змінює морфологію ендометрію, знижує експресію рецепторів до прогестерону, порушує ранню плацентацію.

- Патологія щитоподібної залози

Гіпотиреоз, тиреотоксикоз та наявність антитіл до ТПО/ТГ підвищують ризик НВ навіть при нормальних рівнях ТТГ.

- Метаболічні порушення

Інсулінорезистентність (ІР) → хронічний низькоінтенсивний запальний стан (високий IL-6, TNF- α), що погіршує інвазію трофобласту, ангіогенез та формування плаценти. ІР та пов'язані з нею метаболічні порушення розглядаються як незалежні предиктори ранніх РВ. ІР призводить до хронічного низькоінтенсивного запалення, оксидативного стресу та дисфункції ендотелію, що негативно впливає на процеси імплантації та ранньої плацентації. Підвищені рівні інсуліну та інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) змінюють експресію рецепторів ендометрію, знижують його рецептивність та порушують інвазивний потенціал трофобласту.

Метаболічні порушення часто поєднуються з ожирінням, яке супроводжується змінами секреції адипокінів (лептину, адипонектину), активацією прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6) та підвищенням рівня вільних жирних кислот. У сукупності ці механізми формують несприятливе

мікросередовище в зоні імплантації та асоціюються зі зростанням частоти ранніх втрат гестації.

- Дефіцит вітаміну D

Недостатність ($<20\text{--}30\text{ ng/mL}$) асоціюється з підвищеним ризиком НВ у 1,9–2,3 раза (ACOG 2023).

- Порушення функції надниркових залоз

Гіперпродукція кортизолу змінює гіпоталамо-гіпофізарну регуляцію, підвищує ризик гестаційної гіпертензії та ранніх втрат. Більшість ендокринопатій мають комбінований характер, що підвищує кумулятивний ризик НВ.

Дисфункція надниркових залоз, зокрема підвищений рівень кортизолу та дегідроепіандростерон-сульфату (DHEA-S), розглядається як важливий ендокринний чинник ризику НВ. Хронічна активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, характерна для станів психоемоційного стресу, призводить до зниження продукції прогестерону, порушення імунної толерантності та підвищення апоптозу клітин трофобласту.

У сучасних умовах, зокрема в умовах воєнного стресу, роль надниркових гормонів у формуванні несприятливого гормонального фону ранньої гестації набуває особливої актуальності. Надмірна секреція кортизолу асоціюється з порушенням імплантації, зростанням частоти субклінічних РВ та ускладненим перебігом наступних вагітностей.

Таким чином, ендокринопатії формують один із ключових патогенетичних блоків НВ, впливаючи на всі етапи ранньої гестації — від рецептивності ендометрію до становлення плацентарної функції. Поєднання гормональних, метаболічних та стрес-індукованих механізмів підкреслює необхідність комплексної оцінки ендокринного статусу при стратифікації ризику ранніх РВ [79–86].

- *Інфекційні чинники*

Інфекції чинять як прямий, так і опосередкований вплив на трофобласт, ендометрій та плаценту, сприяючи РВ. Механізми дії: ушкодження трофобласту, порушення децидуалізації, активація цитокінового каскаду, мікротромбози в спіральних артеріях, вертикальна інфекція ембріона [87–89].

Окрему увагу в останні роки приділяють ролі мікробіому репродуктивного тракту в забезпеченні нормального перебігу ранньої гестації. Домінування *Lactobacillus spp.* у вагінальному та ендометріальному мікробіомі асоціюється з фізіологічним перебігом імплантації, тоді як зниження їх частки та зростання умовно-патогенної флори корелює з підвищеним ризиком РВ. Дисбіотичні зміни мікробіому можуть призводити до активації вродженого імунітету, зміни цитокінового профілю та порушення міжклітинної комунікації на матково-ембріональному інтерфейсі. У цьому контексті бактеріальні компоненти, включно з білками клітинного стресу, розглядаються як потенційні модифікатори імплантаційного процесу [90].

Сучасні акценти (2021–2025):

- 1) Мікробіом вагінального тракту - домінування *Gardnerella vaginalis* → ↑ ризику НВ у 3,1 раза; *Lactobacillus crispatus* — захисний фактор.
- 2) Хронічний ендометрит - виявляється у 30 % жінок із повторними втратами; порушує рецептивність ендометрію.
- 3) TORCH та “нові” віруси: Віруси HHV-6, EBV, парвовірус B19 можуть спричиняти ранні втрати навіть при відсутності явних симптомів.
- 4) Дисбіоз як системний фактор. Порушення мікробіому спричиняє системну запальну відповідь, що негативно впливає на плацентацію.

Сучасні уявлення про роль інфекційних чинників у патогенезі НВ зазнали суттєвої трансформації. Якщо раніше ключову увагу приділяли активним клінічно маніфестним інфекціям, то нині дедалі більше значення надається

субклінічним та персистуючим інфекційно-запальним станам, які не супроводжуються вираженою симптоматикою, проте здатні тривало підтримувати активацію імунної системи [91–93].

Такі стани асоціюються з феноменом хронічного низькоінтенсивного запалення, що характеризується підвищеною продукцією прозапальних цитокінів, активацією Toll-like рецепторів та порушенням локального імунного гомеостазу в ендометрії. Навіть помірна імунна активація в зоні імплантації може призводити до зниження рецептивності ендометрію та порушення інвазії трофобласту [94–99].

- *Імунологічні чинники*

Імунологічні порушення становлять 1–2 % причин НВ, але їхня роль є визначальною, оскільки вагітність — це унікальна форма імунної толерантності.

- Аутоімунні порушення

Антифосфоліпідний синдром (АФС), системні аутоімунні захворювання → мікротромбози, гіперперфузія плаценти, затримка розвитку, прееклампсія.

- Алоімунні порушення

Недостатня толерантність до антигенів плода → цитотоксичні реакції у зоні імплантації.

- Резус- та ізосерологічні конфлікти

Rh-конфлікт → гемолітична хвороба плода, гідроцефалія, внутрішньоутробна загибель. Єдиним ефективним методом профілактики є анти-D-імуноглобулін [100–103].

Сучасні концепції імунної регуляції (2022–2024): дисбаланс Th1/Th2, гіперактивність uterine NK-клітин, недостатність HLA-G експресії ембріона, знижена продукція блокуючих материнських антитіл. Ці механізми активно досліджуються у сфері репродуктивної імунології [104–106].

- *Анатомічні чинники*

- Аномалії матки (вроджені та набуті) — значно підвищують ризик НВ.

Вроджені аномалії: септована матка, бікорнуата, унікорнуата, подвоєння матки.

Частота серед жінок з НВ — 7–12 %. Набуті аномалії: міома матки (субмукозні та інтерстиційні вузли > 4 см), синдром Ашермана (до 25 % жінок з НВ), поліпи ендометрію, післяопераційні деформації порожнини матки [101–105].

- Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН)

Виявлення ІЦН у I триместрі за даними УЗД (довжина шийки < 25 мм) є раннім предиктором втрат у II триместрі. Анатомічні порушення потребують індивідуалізованої стратегії ведення вагітності, включно з хірургічною корекцією та раннім моніторингом [104, 105].

- *Тромбофілії*

Тромбофілічні стани, спадкові та набуті, порушують гемостатичний баланс, що призводить до мікротромбозів у плацентарних судинах. Спадкові форми: мутація фактора V Лейдена, мутація протромбіну, дефіцит АТ-III, протеїнів C і S, поліморфізм MTHFR, мутації PAI-1 (4G/4G), рідкісні мутації фактора XIII. Набуті форми: АФС (класичний та серонегативний). Усі форми тромбофілій вимагають раннього скринінгу та призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ)/ацетилсаліцилової кислоти (АСК) за показаннями згідно з клінічними протоколами [107–112].

- *Соматичні, поведінкові та зовнішні фактори*

- Вік матері понад 35 років асоціюється зі зростанням ризику НВ через зменшення оваріального резерву та підвищення частоти анеуплоїдій.

- Психоемоційний стрес. Особливо значущий фактор у період війни: хронічний стрес → підвищення кортизолу → порушення плацентації → ↑ ризику НВ на 20–30 % [113].

- Шкідливі звички: паління → вазоконстрикція спіральних артерій, алкоголь → ушкодження ембріона до імплантації, наркотичні речовини → токсична дія на трофобласт.
- Хронічні соматичні захворювання. Патології серцево-судинної системи, печінки, нирок, гіпертензія, аутоімунні стани → підвищений ризик акушерських ускладнень.
- Екологічні чинники. Промислове забруднення, вплив важких металів, радіації, пестицидів — суттєві модифікатори гестаційного ризику.
- Фізичні травми. Механічні ушкодження, дорожньо-транспортні пригоди, травматичні впливи у ранні терміни вагітності можуть безпосередньо провокувати втрату вагітності [114–118].

Предиктори НВ формують багатовимірний клінічний простір, у якому взаємодіють генетичні, ендокринні, імунологічні, інфекційні, анатомічні, гемостатичні, соматичні та поведінкові фактори. Більшість випадків НВ виникає внаслідок комбінації кількох механізмів, що підсилюють один одного, знижуючи потенціал імплантації, плацентації чи раннього розвитку ембріона. У сучасній клінічній практиці саме комплексне оцінювання цих предикторів, прегравідарна підготовка (ПП) та рання діагностика є ключем до зниження частоти РВ і підвищення ефективності ведення вагітності.

Важливо зазначити, що сучасні уявлення про імунну толерантність при вагітності дедалі частіше розглядаються у контексті клітинного стресу та активації вродженого імунітету. У цьому аспекті білки теплового шоку, зокрема HSP60 та його бактеріальний гомолог GroEL, можуть виступати проміжною ланкою між імунною дисрегуляцією та порушенням імплантації, що обґрунтовує їх подальше клінічне вивчення.

Таким чином, жоден із окремих предикторів не може розглядатися як ізольований фактор ризику, що підтверджує доцільність пошуку інтегральних

біомаркерів, здатних відображати сукупний вплив клітинного стресу, імунної активації та порушеної імплантації.

1.2.3. HSP60 та GroEL як патогенетичний місток між клітинним стресом, імунною дисрегуляцією та порушенням імплантації

Незважаючи на різноманіття чинників ризику НВ, сучасні уявлення про патогенез порушеної імплантації дедалі частіше розглядають їх крізь призму універсальних механізмів клітинного стресу та імунної відповіді. У цьому контексті білки теплового шоку, зокрема HSP60, а також його бактеріальний гомолог GroEL, розглядаються як ключові молекули, здатні інтегрувати вплив ендогенних і екзогенних ушкоджувальних факторів у єдиний патогенетичний каскад [119, 124].

HSP60 є мітохондріальним шапероном, що забезпечує правильне згортання білків і підтримання клітинного гомеостазу в умовах фізіологічного навантаження. За умов оксидативного, метаболічного або інфекційного стресу експресія HSP60 зростає, а сам білок може транслокуватися з мітохондрій у цитозоль та позаклітинний простір. У такому випадку HSP60 набуває властивостей сигнальної молекули, що відображає стан клітинного ушкодження.

Позаклітинний HSP60 здатний взаємодіяти з рецепторами вродженого імунітету, зокрема Toll-подібними рецепторами, що призводить до активації імунних клітин у зоні матково-ембріонального інтерфейсу. Така активація супроводжується зсувом локального імунного балансу у бік прозапальної відповіді, що негативно впливає на процеси децидуалізації, інвазію трофобласту та формування стабільного імплантаційного мікросередовища [120].

Особливу увагу привертає бактеріальний гомолог HSP60 — GroEL, який синтезується багатьма умовно-патогенними та патогенними мікроорганізмами. За умов дисбіозу або субклінічної бактеріальної контамінації GroEL може тривалий час персистувати в тканинах репродуктивного тракту, підтримуючи хронічну імунну активацію. Структурна гомологія між HSP60 людини та

бактеріальним GroEL зумовлює можливість перехресної імунної реактивності, що потенційно сприяє розвитку ауто- та алоімунних механізмів порушення імплантації.

Таким чином, HSP60 та GroEL виступають не лише маркерами клітинного стресу або бактеріального навантаження, а й активними учасниками патогенезу порушеної імплантації. Вони формують молекулярний місток між клітинним ушкодженням, імунною дисрегуляцією та клінічно значущими порушеннями ранньої гестації.

Узагальнюючи, можна стверджувати, що активація системи білків теплового шоку (БТШ, англ. heat shock proteins — HSP), зокрема HSP60, у поєднанні з дією бактеріального GroEL створює несприятливе імплантаційне мікросередовище ще на доклінічному етапі вагітності. Це обґрунтовує доцільність вивчення HSP60 та GroEL як потенційних біомаркерів ранніх порушень імплантації та предикторів НВ.

- *Молекулярні механізми клітинного стресу в патогенезі порушеної імплантації*

Процеси імплантації та ранньої плацентації є високочутливими до різних форм клітинного стресу, що виникають у відповідь на зміни мікросередовища, оксидативне навантаження, метаболічні порушення або вплив інфекційних агентів. У фізіологічних умовах трофобласт і клітини децидуальної тканини підтримують динамічний баланс між проліферацією, інвазією та імунною толерантністю, який забезпечується скоординованою роботою сигнальних шляхів і молекулярних регуляторів. Порушення цього балансу призводить до активації універсальних механізмів клітинного стресу, серед яких провідну роль відіграють оксидативний та ендоплазматичний стрес, а також індукція HSP [121].

- *Оксидативний стрес та мітохондріальна дисфункція*

Підвищене утворення активних форм кисню у клітинах трофобласту супроводжується пошкодженням ліпідів, білків і нуклеїнових кислот, що негативно впливає на процеси інвазії та плацентації. Мітохондріальна дисфункція навіть помірного ступеня асоціюється з вивільненням молекул небезпеки, які активують рецептори вродженого імунітету. У результаті формується локальна імунна активація у зоні імплантації, що порушує нормальний розвиток хоріона та стабільність плацентарного ложа.

Особливе значення в цьому контексті має мітохондріальний білок HSP60, який за умов стресу може транслокуватися в цитозоль і позаклітинний простір, набуваючи сигнальних властивостей. Таким чином, HSP60 виступає не лише маркером клітинного стресу, але й активним учасником імунної відповіді, що сприяє порушенню імплантаційного процесу.

- *Ендоплазматичний стрес та активація UPR-шляхів*

Ендоплазматичний ретикулум відіграє ключову роль у синтезі та фолдингу білків, особливо в клітинах трофобласту з високою проліферативною активністю. Накопичення неправильно згорнутих білків призводить до активації системи відповіді на білкове перевантаження (unfolded protein response, UPR), яка в нормі спрямована на відновлення клітинного гомеостазу. Однак за умов хронічного або надмірного ендоплазматичного стресу відбувається інгібіція проліферації трофобласту, зниження його інвазивного потенціалу, порушення внутрішньоклітинної сигналізації та індукція апоптозу [122].

Зазначені процеси асоціюються з формуванням ретрохоріальних гематом, порушенням інтерстиціальної інвазії трофобласту та нестабільністю плацентарного ложа на ранніх етапах гестації.

- *Роль HSP70 та HSP90 як внутрішньоклітинних регуляторів стресу*

Білки теплового шоку HSP70 та HSP90 є важливими компонентами клітинних цитопротекторних механізмів. Вони забезпечують правильне згортання білків, стабілізацію клітинного скелета, регуляцію апоптозу та

адаптаційні реакції клітини. У фізіологічних умовах ці білки підтримують гомеостаз трофобласту, регулюють його диференціацію та знижують токсичний вплив активних форм кисню.

Водночас за умов тривалого або інтенсивного стресу надмірна індукція HSP70 і HSP90 може сприяти формуванню стійкого прозапального фенотипу, розвитку локальної резистентності до прогестерону та порушенню механізмів імунної толерантності. У цьому контексті HSP70 та HSP90 розглядаються як молекулярні модератори імплантаційного процесу, дисрегуляція яких асоціюється з патологічним перебігом I триместру вагітності [123].

- *TLR-залежні шляхи активації та взаємодія з HSP60/GroEL*

Toll-подібні рецептори, зокрема TLR2 та TLR4, беруть участь у розпізнаванні сигналів клітинного ушкодження та бактеріальних компонентів. Вони можуть активуватися як ендогенними білками теплового шоку, зокрема HSP60, так і бактеріальним гомологом HSP60 — GroEL. Їх активація супроводжується посиленням локальної імунної відповіді у зоні імплантації, що призводить до порушення процесів децидуалізації та зниження інвазивного потенціалу трофобласту.

Таким чином, оксидативний, ендоплазматичний і мітохондріальний стрес формують взаємопов'язані молекулярні механізми, що лежать в основі порушеної імплантації. Дисрегуляція HSP, зокрема HSP60, а також активація TLR-залежних сигнальних шляхів сприяють втраті імунної толерантності та формуванню несприятливого імплантаційного мікросередовища. Це підтверджує доцільність використання маркерів клітинного стресу, зокрема HSP60 та GroEL, у системі ранньої діагностики порушеного перебігу вагітності [124].

Загальна характеристика білків теплового шоку

HSP становлять велику родину високо консервативних білків клітинного стресу, експресія яких різко підвищується у відповідь на дію несприятливих

факторів: гіпоксії, інфекційних агентів, оксидативного стресу, цитокінових каскадів, токсичного впливу й термічної дії. Вони виконують функції молекулярних шаперонів, забезпечуючи стабільність протеому, правильне згортання новоутворених білків, попередження їх агрегації, транспортування між органелами та утилізацію пошкоджених поліпептидів [120].

На сучасному етапі HSP розглядають як частину універсальної клітинної системи стрес-реакції, що координує між собою метаболічні, сигнальні, імунні, епігенетичні та репаративні процеси. Важливо, що HSP не лише забезпечують базову клітинну життєздатність, але й беруть участь у регуляції апоптозу, автофагії, контролі клітинного циклу та формуванні імунної толерантності — ключових механізмів ранньої гестації [119–124].

Залежно від молекулярної маси HSP поділяють на родини: HSP27, HSP40, HSP60, HSP70, HSP90, HSP110. Кожна з них має специфічні функції, однак особливої уваги заслуговує HSP60, що локалізується в мітохондріях, характеризується високою структурною консервативністю та відіграє ключову роль у формуванні клітинної стресостійкості. Саме високий рівень гомології HSP60 з бактеріальним GroEL робить його вразливим до механізмів молекулярної мімікрії — важливого патогенетичного чинника репродуктивних порушень. Бактеріальний гомолог білка теплового шоку HSP60 — GroEL — привертає особливу увагу як потенційний медіатор між інфекційними чинниками та імунною дисрегуляцією при ранній гестації. GroEL здатний виступати у ролі молекули небезпеки, активуючи клітини вродженого імунітету та індукуючи продукцію прозапальних цитокінів.

- *Нові аспекти участі HSP у процесах ранньої гестації.*

За даними досліджень 2020–2025 років, HSP виконують такі функції у репродуктивній системі:

- HSP60, HSP70 забезпечують стійкість трофобласту до оксидативного стресу й адаптацію в умовах фізіологічної гіпоксії.
- Через сигнальні комплекси HSP70/HSP90 регулюється експресія генів імплантації: LIF, VEGF, MMP2, MMP9.

- HSP90 бере участь у ремоделюванні спіральних артерій та контролі плацентації.
- У 10–12 тижнів гестації HSP координують "гіпоксично-нормоксичний перехід", що забезпечує метаболічну пластичність трофобласту.
- Комплекс HSP60/HSP10 регулює автофагію та якість мітохондрій — критичний елемент профілактики плацентарної недостатності.

Таким чином, система HSP виступає багаторівневим інтегратором процесів клітинної адаптації та формує основу для успішного розвитку ранньої вагітності. Важливу роль у порушенні імплантації відіграють стресові білки HSP60 та його бактеріальний гомолог GroEL. HSP60 здатний активувати рецептори вродженого імунітету (TLR-4, TLR-2), що формує локальну запальну відповідь на рівні ендометрія. GroEL чинить подібну дію через механізми молекулярної мімікрії, стимулюючи утворення антитіл, які можуть перехресно реагувати з білками трофобласту. Надмірна експресія або імунна відповідь на HSP60/GroEL асоційована з порушенням інвазії трофобласту та неповним ремоделюванням спіральних артерій [120, 125].

- *Біологічне значення HSP у вагітності*

У ПТВ відбувається імплантація, інвазія трофобласту, формування децидуальної тканини та матково-плацентарного кровотоку. У цих процесах HSP виконують такі функції:

- HSP60 модулює апоптоз, метаболізм і запалення через активацію TLR-сигналізації, особливо TLR4.
- HSP70 та HSP90 регулюють інвазивність трофобласту та захищають його від оксидативного ушкодження.
- За нормальної експресії HSP сприяють фізіологічній імплантації; їх дизрегуляція призводить до патологічних змін, які формують ризик невиношування.

- *Патофізіологічні наслідки змін експресії HSP*

Надлишковий рівень HSP спричинює:

- гіперактивацію цитокінів TNF- α , IL-1 β , що веде до "запального типу" невиношування;
- порушення проникності плацентарного бар'єру;
- дефекти децидуалізації й порушення ембріо-материнської комунікації.

Низький рівень HSP асоціюється з:

- зниженням резистентності трофобласту до стресу;
- порушенням ембріональної адаптації у критичний період органогенезу.

- *HSP60: механізми дії у ранній гестації*

HSP60 — один із центральних компонентів мітохондріального комплексу шаперонінів (HSP60/HSP10), відповідального за контроль якості білків, підтримку мітохондріального гомеостазу та запобігання акумуляції дефектних білкових структур.

Фізіологічні функції HSP60 у першому триместрі.

HSP60 бере участь у:

- згортанні білків та стабілізації мітохондріального метаболізму;
- регуляції апоптозу через цитохром-С-залежні механізми;
- транспорту білкових комплексів між мітохондріями та цитозолем;
- контролі клітинного циклу трофобласту та його інвазивності.

У ранній вагітності HSP60 забезпечує:

- адекватний енергетичний баланс трофобласту в умовах фізіологічної гіпоксії;
- підтримку апоптозу в децидуальній тканині на рівні, необхідному для формування імплантаційного ніші;
- активацію IL-1 β , TNF- α та IL-6 у фазі ранньої імплантації;
- регуляцію ремоделювання спіральних артерій через механізми інвазії трофобласту [120, 124].

Патологічна роль HSP60.

- Надмірна експресія HSP60 → ендотеліальна активація, що асоціюється з прееклампсією.

- Дисбаланс HSP60 → порушення імунної толерантності та ризик самовільного переривання вагітності.

- Асоціація із затримкою росту плода (ЗРП) через мітохондріальну дисфункцію.

- Активація HSP60 стимулює NLRP3-інфламасому, що запускає пролонгований запальний каскад.

- Підвищення рівня HSP60 в екзосомах — ранній маркер плацентарної дисфункції.

- Зміна співвідношення HSP60/HSP10 вказує на мітохондріальну недостатність у пацієнток з невиношуванням.

Сучасні дані свідчать, що у проміжку приблизно 6–9 тижнів вагітності відзначається пікове підвищення експресії HSP60 у клітинах трофобласту. Цей процес тісно пов'язаний із рівнем оксидативного навантаження та активністю ремоделювання спіральних артерій. Будь-яке порушення регуляції HSP60 у цей критичний період може сприяти виникненню ранніх порушень імплантації й розглядатися як один із потенційних механізмів формування НВ.

- *GroEL — бактеріальний гомолог HSP60 та його роль у репродуктивній патології*

GroEL — білок теплового шоку бактерій (*E. coli*, *Chlamydia* spp., *Ureaplasma*, *Mycoplasma*), який має до 50 % структурної гомології з людським HSP60 [120]. Це створює умови для молекулярної мімікрії, при якій імунна відповідь проти бактеріального білка пошкоджує власні тканини.

Механізми імунопатогенності GroEL.

GroEL:

- активує Toll-подібні рецептори 2 та 4 (TLR2, TLR4) - залежну запальну відповідь;

- стимулює синтез антитіл, що перехресно реагують із HSP60 людини;

- індукує автоімунне ушкодження децидуальної тканини й ендометрію;

- знижує рецептивність ендометрію;
- порушує імплантацію та ранню плацентацію.

Клінічні аспекти:

- GroEL виявляють у ендометрії у 46 % пацієнток з невиношуванням неясного генезу.

- Наявність антитіл до GroEL подвоює ризик НВ у жінок із дисбіозом статевих шляхів.

- GroEL активує цитотоксичні NK-клітини → порушення імплантації та децидуалізації.

- *HSP60 та GroEL як потенційні біомаркери гестаційних ускладнень*

Сучасні дослідження 2021–2025 рр. демонструють значний діагностичний потенціал HSP60 і GroEL у ранньому виявленні порушень імплантації, плацентації та ризику невиношування [120–123]. Їх клінічна цінність полягає в можливості: діагностики субклінічного запалення, оцінки імунної активації та автоімунних реакцій, виявлення прихованого бактеріального дисбіозу, прогнозування прееклампсії-подібних станів, оцінки ризику невиношування ще до появи клінічних симптомів.

Таблиця 1.2

HSP60 та GroEL як потенційні біомаркери у гестаційній медицині

Параметр	Методика	Діагностичне значення
HSP60 у сироватці	ІФА	Прогноз прееклампсії, ЗРП, ризику раннього викидня
Антитіла до HSP60	ІФА	Ознака автоімунної активації, підвищений ризик НВ
Антитіла до GroEL	ІФА	Індикатор бактеріального стимулу та молекулярної мімікрії

IL-6, TNF- α , IL-1 β	ІФА/ІЛР	Маркери запалення, індукованого HSP
ІГХ HSP60 у плаценті	Мікроскопія	Виявлення локальних зон стресового ушкодження

HSP, зокрема HSP60, виступають ключовими регуляторами клітинного гомеостазу, формування імплантаційної ніші та адаптації трофобласту у першому триместрі вагітності. Дизрегуляція HSP60 призводить до порушення мітохондріальної функції, активації прозапальних каскадів, порушення ембріо-материнської толерантності та розвитку гестаційних ускладнень — невиношування, преєклампсії, ЗРП. Бактеріальний білок GroEL завдяки високій гомології з HSP60 запускає механізми молекулярної мімікрії, спричиняючи автоімунне ушкодження ендометрію й плацентарних структур, що підвищує ризик ранніх РВ. HSP60 та GroEL є перспективними ранніми біомаркерами порушень гестації, проте потребують стандартизації методик, визначення референтних рівнів і включення у багатокомпонентні прогностичні моделі невиношування.

Процеси імплантації та ранньої плацентації супроводжуються інтенсивною перебудовою клітинного метаболізму, активацією сигнальних шляхів та адаптаційних механізмів, спрямованих на забезпечення виживання ембріона в умовах гіпоксії, обмеженого енергетичного ресурсу та імунологічного тиску з боку материнського організму. Одним із ключових універсальних механізмів клітинної адаптації в цих умовах є система HSP, зокрема HSP60 [122, 124].

Клітинний стрес у зоні імплантації формується під впливом фізіологічної транзиторної гіпоксії, оксидативного навантаження, локального запалення та активної проліферації клітин трофобласту. У відповідь на ці стимули відбувається індукція експресії HSP, які виконують шаперонні функції, стабілізують білкові комплекси, запобігають агрегації денатурованих білків та забезпечують клітинний гомеостаз.

HSP60 локалізується переважно в мітохондріях, де бере участь у фолдингу білків, регуляції апоптозу та контролі клітинного циклу. В умовах надмірного стресу або порушення мітохондріальної функції HSP60 може транслокуватися в цитозоль або вивільнятися у позаклітинний простір, набуваючи властивостей сигналінгової молекули.

Позаклітинний HSP60 здатний взаємодіяти з TLR2, TLR4 на клітинах імунної системи, активуючи NF-κB-залежні сигнальні шляхи та індуюючи продукцію прозапальних цитокінів (IL-1β, IL-6, TNF-α). У контексті імплантації така активація може порушувати баланс між прозапальними та толерогенними механізмами у матково-плацентарному інтерфейсі [123].

Таким чином, HSP60 виконує подвійну роль: з одного боку — як адаптаційний білок, що забезпечує виживання клітин у стресових умовах, з іншого — як потенційний тригер імунної дисрегуляції при надмірній або пролонгованій експресії. Саме ця дуальність визначає його перспективність як біомаркера порушеної імплантації та ранніх РВ.

- *Клінічне значення HSP60 та GroEL у прогнозуванні ранніх репродуктивних втрат*

У клінічній практиці I триместру одним із ключових викликів залишається відмежування транзиторних, потенційно зворотних змін ранньої гестації від тих, що відображають формування стійкого несприятливого імплантаційного середовища та високий ризик втрати вагітності. Традиційні клініко-анамнестичні предиктори та інструментальні маркери нерідко фіксують уже сформовані наслідки порушення гестації, тоді як молекулярні механізми запускаються значно раніше. У цьому контексті біомаркери клітинного стресу та імунної активації розглядаються як найбільш перспективні для ранньої стратифікації ризику.

HSP60 є високо консервативним білком, який у фізіологічних умовах виконує роль внутрішньоклітинного шаперона, забезпечуючи правильне згортання білків та підтримання мітохондріального гомеостазу. За умов оксидативного або метаболічного навантаження, а також у відповідь на

інфекційні тригери, зростає експресія HSP60 і підсилюються процеси його транслокації в цитозоль та позаклітинний простір. Позаклітинний HSP60 набуває сигнальних властивостей, здатних підтримувати локальне “мікрозапалення” на матково-ембріональному інтерфейсі та потенціювати порушення імунної толерантності до ембріона.

Особливе значення має те, що HSP60 пов’язує одразу кілька патогенетичних осей, які найбільш часто перетинаються в пацієнток групи ризику: клітинний стрес і мітохондріальна дисфункція; стерильне запалення та зсув цитокінового профілю; зниження адаптаційного потенціалу трофобласту та порушення інвазії. Відповідно, підвищені рівні HSP60 можуть відображати не “один” із факторів ризику, а інтегративний стан системи “мати–ендометрій–трофобласт”, коли компенсаційні механізми вже недостатні.

GroEL — бактеріальний гомолог HSP60 — розширює клінічну інтерпретацію маркерів стресу за рахунок включення інфекційно-мікробіологічної компоненти. Важливо, що сучасний погляд на інфекційні чинники у патогенезі ранніх репродуктивних втрат виходить за межі гострої клінічно вираженої інфекції та охоплює субклінічні процеси, дисбіотичні зміни та персистуючу бактеріальну контамінацію. У таких умовах GroEL може виконувати роль молекулярного “сигналу присутності” бактеріальних стимулів, що підтримують вроджену імунну активацію та порушують баланс толерантності в зоні імплантації.

Клінічна привабливість визначення HSP60 та GroEL полягає у можливості їх інтеграції з уже наявними предикторами — анамнестичними, ультразвуковими та базовими лабораторними показниками — для побудови комбінованих моделей прогнозування. Такий підхід відповідає принципам персоналізованої медицини і дозволяє перейти від “груп ризику” до індивідуалізованої оцінки ймовірності несприятливого перебігу вагітності в конкретної пацієнтки.

Отже, HSP60 та GroEL можуть розглядатися як перспективні біомаркери доклінічного етапу порушеної імплантації, здатні відображати ранні зсуви у

системі клітинного стресу та імунної відповіді, і, відповідно, підвищувати точність ранньої стратифікації ризику НВ.

- *Молекулярна мімікрія HSP60 та GroEL і порушення імунної толерантності*

Особливу увагу в сучасній репродуктивній імунології привертає феномен молекулярної мімікрії між ендogenous HSP60 людини та його бактеріальним гомологом GroEL. Високий ступінь гомології амінокислотної послідовності цих білків зумовлює можливість формування перехресної імунної відповіді, за якої імунні реакції, спрямовані проти бактеріального GroEL, можуть поширюватися на власні клітинні структури організму [120, 123].

Хронічні або субклінічні інфекційно-запальні процеси, асоційовані з умовно-патогенною мікрофлорою урогенітального тракту, супроводжуються тривалою експозицією бактеріальних БТШ. У відповідь на це формується імунологічна пам'ять, яка за наявності додаткових тригерів може реалізуватися у вигляді аутоімунних або алоімунних реакцій у зоні імплантації.

У клінічних дослідженнях продемонстровано, що підвищені рівні антитіл до HSP60/GroEL асоціюються з порушенням рецептивності ендометрію, дефектами інвазії трофобласту та підвищеним ризиком ранніх репродуктивних втрат. Взаємодія HSP60 з Toll-подібними рецепторами сприяє зсуву імунної відповіді у бік Th1-типу, що є несприятливим для підтримання імунної толерантності до напівалогенного ембріона.

У цьому контексті GroEL слід розглядати не лише як маркер інфекційного навантаження, а і як потенційний тригер імунної дисрегуляції, що частково пояснює його прогностичну значущість при НВ у ПТВ.

- *Дані експериментальних та модельних досліджень щодо ролі HSP60 та GroEL*

Результати експериментальних і модельних досліджень підтверджують ключову роль БТШ, зокрема HSP60, у процесах імплантації та раннього ембріонального розвитку. У моделях на тваринах продемонстровано, що порушення експресії HSP60 у клітинах трофобласту призводить до дефектів

інвазії, зниження васкуляризації децидуальної тканини та підвищення частоти ембріональної загибелі.

Окремі експериментальні роботи свідчать, що надмірна або неконтрольована активація HSP60 асоціюється з індукцією апоптозу трофобласту та дисфункцією мітохондрій, що порушує енергетичне забезпечення ранньої плацентації. Аналогічні ефекти спостерігалися при експериментальному впливі бактеріального GroEL, який ініціював активацію запальних сигнальних шляхів і порушував процеси імплантації.

Хоча пряме екстраполювання результатів експериментальних моделей на клінічну практику має певні обмеження, отримані дані формують важливе патогенетичне підґрунтя для клінічного вивчення HSP60 та GroEL як біомаркерів порушеної гестації у людини та обґрунтовують доцільність їх дослідження у проспективних клінічних когортах вагітних [119–125].

1.3. Прогностичні маркери та діагностичні підходи

Складність діагностики та сучасні тенденції у боротьбі з невиношуванням вагітності

НВ залишається однією з найбільш складних діагностичних проблем сучасного акушерства. Попри значний прогрес у галузі перинатальної медицини, приблизно 50 % випадків НВ усе ще класифікуються як ідіопатичні, тобто з невстановленою причиною. Така висока частка невизначених етіологій значно ускладнює своєчасне прогнозування ризиків, планування терапевтичної тактики та проведення ПП. Однією з ключових проблем є відсутність уніфікованого міжнародного алгоритму діагностики НВ, що підтверджують рекомендації ACOG, ESHRE та RCOG [139–141]. На практиці це призводить до суттєвих розбіжностей у підходах до обстеження пацієнток, особливо у ранні терміни гестації, коли клінічні прояви НВ можуть бути мінімальними, неспецифічними або повністю відсутніми.

Комплексність патогенезу НВ зумовлює необхідність мультидисциплінарної діагностики, яка включає клінічний аналіз, гормональні, метаболічні, генетичні, імунологічні, мікробіологічні, інструментальні та високотехнологічні методи оцінки. Такий підхід дозволяє здійснити точніше визначення основної причини втрати вагітності або групи факторів, що можуть її провокувати [126–132].

1.3.1. Основні труднощі діагностики невиношування вагітності

1) Неспецифічність клінічних проявів.

Кров'янисті виділення, дискомфорт у нижніх відділах живота, зниження базальної температури та зміна самопочуття можуть спостерігатися як при нормальній вагітності, так і при загрозовому аборті чи замерлій вагітності. До 30 % ранніх втрат проходять безсимптомно [126].

2) Низька прогностична точність окремих лабораторних маркерів.

Рівні β -ХГЛ, прогестерону, РАРР-А, PlGF мають високу біологічну варіабельність, залежать від часу доби, індивідуальних гормональних особливостей та умов зачаття [126–128].

3) Темпоральні обмеження УЗД.

Візуалізація ембріона можлива не раніше 5–6-го тижня. У перші 10–14 днів розвитку навіть високоякісні УЗД-системи можуть не дозволити достовірно встановити діагноз [126, 130].

4) Висока частота субклінічних порушень.

Хронічний ендометрит, імунологічні дисбаланси, тиреопатії, мікробіомні порушення та ранні тромбофілічні зміни можуть протікати без клінічних симптомів, унеможливаючи своєчасне виявлення [129, 131, 132].

5) Нерівна доступність високотехнологічних методів.

Секвенування нового покоління (NGS) мікробіому доступний лише обмеженій кількості пацієнток через високу вартість та відсутність спеціалізованих лабораторій [126–131, 140].

1.3.2. Сучасні методи діагностики невиношування вагітності

Сучасний діагностичний підхід базується на принципах персоналізованої медицини і включає:

- клінічний огляд — анамнез, репродуктивна функція, соматичний статус;
- гормональні дослідження — прогестерон, ТТГ, Т4, пролактин, ДГЕА-S, 17-ОН-прогестерон;
- метаболічні маркери — глюкоза, інсулін, HOMA-IR, вітамін D;
- генетичні методи — каріотип, FISH, QF-PCR, NGS;
- імунологічні дослідження — АФА, АНА, анти- β 2-глікопротеїн, НК-клітини;
- інструментальна діагностика — трансвагінальне УЗД, 3D-УЗД, доплерометрія, гістероскопія;
- мікробіологічні та мікробіомні методи — PCR, NGS мікробіому, ендометріальний мікробіом;
- молекулярні та персоналізовані підходи — ERA (endometrial receptivity array), імунопрофіль, оцінка рецептивності ендометрію [126–132].

Узагальнення цих методів подано нижче.

Таблиця 1.3

Сучасні методи діагностики невиношування вагітності

№	Метод дослідження	Діагностичне значення	Переваги	Обмеження
1	Анамнез, клінічний огляд	виявлення факторів ризику, груп високого ризику	доступність, неінвазивність	суб'єктивність, потреба уточнюючих тестів

2	Гормональні дослідження	виявлення ендокринопатій	доступність, швидкість	фазова мінливість, потреба контролю
3	Метаболічні тести	діагностика ІР, СПКЯ, ЦД	інформативність	залежність від способу життя
4	Імунологічні дослідження	ауто- та алоїмунні порушення	інформативні при повторних втратах	висока вартість
5	Генетичні дослідження (каріотип, FISH, NGS)	виявлення хромосомних аномалій	найвища точність	потреба спецлабораторії
6	УЗД (TV, 3D, доплер)	оцінка ембріона, хоріона, кровоплину	неінвазивність	залежність від фахівця
7	Гістероскопія, ГСГ	діагностика внутрішньоматкової патології	можливість лікування під час процедури	інвазивність
8	Мікробіомні тести	діагностика дисбіозу, ендометриту	висока точність	висока вартість
9	ERA/ERT	визначення вікна імплантації	персоналізація лікування	обмежена доступність
10	Інтегративний аналіз	комплексне встановлення причин НВ	найточніший підхід	залежить від повноти діагностики

Сучасні труднощі діагностики НВ зумовлені поєднанням поліетіологічності, субклінічного перебігу значної частини патологій, варіабельності лабораторних маркерів та технічних обмежень методів

візуалізації на ранніх етапах гестації. Поступове впровадження персоналізованих підходів — генетичних, імунологічних, мікробіомних та молекулярних методів — створює нові можливості для підвищення точності діагностики та покращення репродуктивних результатів у жінок груп ризику. Попри широкий спектр діагностичних технологій, відсутні валідовані біомаркери, які відображають стан клітинного стресу та імунної активації в зоні імплантації. Це обґрунтовує необхідність вивчення HSP60 і GroEL як потенційних індикаторів субклінічної дисфункції трофобласту [125, 131, 132, 140].

1.4. Профілактика і терапевтична тактика

Лікування пацієток із НВ ґрунтується на багатофакторному, персоніфікованому підході, що включає визначення етіологічних чинників, корекцію патогенетичних механізмів і застосування підтримувальної терапії. Міжнародні настанови ASRM, ESHRE, FIGO (2021–2025) підкреслюють важливість поєднання декількох напрямів лікування для досягнення максимального рівня успішного виношування, зменшення частоти перинатальних ускладнень, стабілізації систем матково-плацентарної циркуляції та імунної толерантності. Використання персоналізованої терапії, спрямованої на індивідуально виявлені порушення — генетичні, ендокринні, імунологічні, тромбофілічні та інфекційні — дозволяє підвищити частоту народження живих дітей до 70–85 % [139, 140, 142].

1.4.1. Етіотропне лікування

Етіотропна терапія спрямована на усунення безпосередньої причини НВ і охоплює корекцію генетичних, гормональних, імунологічних та інфекційних чинників.

- Генетичні чинники

Генетичні аномалії є однією з провідних причин повторних репродуктивних втрат. Для їх виявлення застосовують преімплантаційне генетичне тестування — PGT-A (виявлення анеуплоїдій), PGT-M (моногенні захворювання), що дає змогу зменшити частоту передавання генетично некоректних ембріонів на 30–40 %. Ймовірність успішної імплантації у жінок із повторними втратами вагітності підвищується до 70–75 %. У присутності тяжких структурних хромосомних перебудов, транслокацій або несприятливих результатів PGT-M рекомендується використання донорських гамет, що суттєво підвищує шанси на нормальний перебіг вагітності. Велике дослідження Fang T. et al. (2024) підтвердило, що у пацієнток ≥ 35 років або при ≥ 2 викиднях застосування PGT-A знижує ризик повторної втрати вагітності на 35–42 %, а народження живих дітей підвищується на 25–30 % [126–128, 140, 142].

- Ендокринні порушення

Прогестеронова підтримка є базовим засобом профілактики втрати вагітності, особливо при дефіциті лютеїнової фази. Корекція ендокринних порушень включає застосування L-тироксину при гіпотиреозі, антитиреоїдних препаратів при гіпертиреозі, лікування гіперпролактинемії та гіперандрогенії, нормалізацію IP та компенсацію цукрового діабету (ЦД) (метформін, інсулінотерапія, харчові модифікації). Метааналізи 2021–2024 рр. підтверджують, що вагінальний прогестерон зменшує ризик втрати вагітності на 30–36 %, а нормалізація функції щитоподібної залози ($TSH < 2,5$ мМО/л) значно покращує результати імплантації. У пацієнток із СПКЯ застосування метформіну знижує частоту ранніх втрат до 18–22 % порівняно з 40–55 % без лікування [126–131, 133, 134].

- Імунологічні механізми

Порушення імунної толерантності (антифосфоліпідний синдром, Th1/Th2-дисбаланс, автоімунні реакції до HSP60/GroEL) є частою причиною НВ. Для їх корекції використовують: низькі дози АСК — 75–100 мг, низькомолекулярні

гепарини, малі дози глюкокортикостероїдів, імуномодулювальну терапію. Комбінація преднізолон + прогестерон + АСК знижує ризик повторної втрати з 50–60 % до приблизно 17 %. Для АФС стандартом є схема АСК + НМГ, що зменшує ризик втрати вагітності з 70 % до 20–25 % (FIGO, 2023). Анти-TNF- α препарати та IVIG застосовують у резистентних клінічних випадках [126–131, 139, 142].

- Інфекційні фактори

Інфекційні процеси викликають хронічне ендометріальне запалення, порушення рецептивності та імплантаційної здатності. Антибіотикотерапія за результатами антибіотикограми підвищує шанси на успішну вагітність на 20–25 %. Особливе значення має лікування хронічного ендометриту, пов’язаного з бактеріальним білком GroEL, що підвищує частоту імплантації на 27–30 % [129, 131, 132].

Таблиця 1.4

Етіотропна терапія при невиношуванні вагітності

Етіологічний чинник	Метод корекції	Очікуваний клінічний ефект
Генетичні порушення	PGT-A, PGT-M, донорські гамети	↑ імплантації, ↓ ризику втрати вагітності
Ендокринні порушення	Прогестерон, L-тироксин, метформін	↓ ранніх втрат, нормалізація гормонального профілю
Імунологічні механізми	АСК, НМГ, ГКС, IVIG	↑ толерантності, ↓ імунних атак на ембріон
Інфекції	Антибіотики	↓ запалення, ↑ рецептивності ендометрію

1.4.2. Патогенетична терапія

Патогенетичне лікування спрямоване на усунення порушень мікроциркуляції, ендотеліальної дисфункції, імунної гіперактивації та оксидативного стресу. До нього входять антикоагулянтна терапія, імунокорекція, метаболічна та вітамінна підтримка [126–132, 134, 136].

- Антикоагулянтна терапія
 - низькомолекулярні гепарини покращують плацентарну перфузію, зменшують ризик мікротромбозів у 60–70 % пацієнток;
 - АСК у низьких дозах зменшує ризик повторного НВ на 20–25 %;
 - поєднання НМГ + АСК збільшує частоту успішних вагітностей до 70–75 %.
- Імунокорекція
 - низькі дози преднізолону — нормалізація цитокінового профілю,
 - IVIG — зменшення автоімунної агресії,
 - анти-TNF- α препарати — зниження хронічного запального фону при резистентних випадках.
- Метаболічна та вітамінна підтримка
 - фолієва кислота, вітаміни B6/B12 — зниження гомоцистеїну,
 - вітамін D — покращення імунної толерантності,
 - антиоксиданти (коензим Q10, L-карнітин) — зниження оксидативного стресу.

1.4.3. Симптоматичне та підтримувальне лікування

Симптоматична терапія забезпечує стабілізацію стану пацієнтки, зменшує прояви загрози переривання: обмеження фізичного навантаження, седативні засоби, спазмолітики (дротаверин, папаверин), регулярний УЗД та КТГ-контроль, психологічна підтримка, що нормалізує нейроендокринний баланс і покращує матково-плацентарний кровотік [126, 133, 134].

1.4.4. Інтегративний підхід

Інтегративний підхід ґрунтується на комбінуванні етіотропної, патогенетичної та симптоматичної терапії, враховуючи індивідуальну

комбінацію факторів ризику. Він передбачає мультидисциплінарний супровід (акушер-гінеколог, генетик, ендокринолог, імунолог) та застосування комплексних схем лікування, що забезпечують 70–85 % успішних вагітностей [126–138, 140, 142].



Рисунок 1.2. Частота успішних вагітностей після різних методів терапії

На графіку представлено порівняльний аналіз ефективності основних терапевтичних стратегій при НВ. Найвищу результативність продемонстрував інтегративний підхід, що поєднує генетичну, імунологічну, антикоагулянтну та гормональну корекцію — частота успішних вагітностей досягала 80 %, що суттєво перевищує інші методики. Використання донорських гамет забезпечувало 75–78 % позитивних результатів, особливо у пацієток із тяжкими генетичними порушеннями.

Генетичні тести (PGT-A/PGT-M), імунологічна терапія (АСК, LMWH, ГКС), а також прогестеронова підтримка демонстрували стабільну ефективність на рівні 70–75 %, підтверджуючи їх значення як ключових компонентів сучасної патогенетично-орієнтованої терапії. Найнижчі показники успішності спостерігались при застосуванні лише симптоматичного лікування (≈ 65 –68 %), що підкреслює його допоміжний характер.

Отримані дані вказують на перевагу комплексного, мультифакторного підходу, орієнтованого на корекцію виявлених етіопатогенетичних механізмів, що узгоджується з рекомендаціями ASRM, ESHRE та FIGO (2022–2024) і формує основу сучасної стратегії лікування НВ.

Комплексне лікування НВ, що враховує взаємодію генетичних, гормональних, імунологічних, коагуляційних і інфекційних чинників, є найбільш ефективним підходом до відновлення репродуктивного потенціалу. Поєднання етіотропної, патогенетичної та підтримувальної терапії забезпечує найвищий рівень успішності вагітності, а інтегративні програми — до 80–85 % позитивних результатів. Системний, персоніфікований підхід відповідає сучасним міжнародним стандартам та значно покращує прогноз для пацієнток із ризиком РВ. Усі методи терапії повинні відповідати критеріям безпечності ПТВ. Згідно з сучасними клінічними рекомендаціями, низка препаратів та нутрієнтів може безпечно застосовуватись у ранній гестації, не підвищуючи ризик тератогенних ефектів.

Прегравідарна підготовка

ПП є ключовою ланкою системи профілактики РВ та забезпечення оптимальних умов для імплантації й ранньої плацентації. За даними BOOZ, FIGO та ESHRE (2020–2024), саме доконцепційний етап визначає до 50 % ризику НВ, а своєчасна корекція порушень до зачаття знижує частоту ранніх втрат у 1,6–2,3 рази. Значення ПП особливо високе у жінок із ЗНВ, у яких поєднуються ендокринні, імунологічні, тромбофілічні та інфекційні чинники. Доведено, що якісна прегравідарна підготовка здатна зменшити частоту ранніх втрат вагітності до 55 %, що підкреслює її важливість як одного з найрезультативніших методів профілактики [126–132].

Першим етапом є медична оцінка, яка проводиться акушером-гінекологом та за потреби сімейним лікарем. Метою є стратифікація індивідуального репродуктивного ризику, аналіз попередніх НВ, визначення особливостей

менструального та овуляторного циклу, а також оцінка супутніх захворювань, що здатні впливати на перебіг гестації. У жінок зі ЗНВ рекомендований мультидисциплінарний підхід за участю ендокринолога, генетика, гематолога та імунолога, що узгоджується із сучасними рекомендаціями ESHRE щодо ведення пацієнток із рецидивуючими втратами вагітності [133–137].

Збір анамнезу охоплює репродуктивний, соматичний, менструальний і сімейний аспекти. Особлива увага приділяється кількості попередніх вагітностей, термінам та механізмам РВ, наявності завмерлих вагітностей, акушерських ускладнень, а також можливим ендокринним дисфункціям (гіпотиреоз, гіперпролактинемія, гіперандрогенія). Аналіз факторів способу життя — маси тіла, харчування, фізичної активності, тютюнопаління, алкоголю — є необхідним, оскільки ці чинники прямо впливають на якість імплантації, функцію ендометрію та ендокринний метаболізм.

Лабораторно-інструментальна діагностика включає загальноклінічні аналізи (ЗАК, ЗАС), біохімічний профіль, глюкозу натще, TORCH-комплекс, гормональний статус (ТТГ, вТ4, пролактин), коагулограму, визначення резус-фактора та групи крові. У пацієнток із ЗНВ рекомендоване розширене обстеження: маркери АФС, генетичні тромбофілії, рівень вітаміну D, феритин, а при підозрі на хронічний ендометрит — гістологічне або імуногістохімічне дослідження ендометрію [102, 104, 105]. Ультразвукове дослідження органів малого таза дозволяє виявити морфологічні перешкоди для імплантації: субмукозні міоматозні вузли, поліпи, синехії, СПКЯ [126, 128–132].

Нутритивна корекція включає застосування фолієвої кислоти у стандартній дозі (0,4–0,8 мг/добу) або у високих дозах (4–5 мг/добу) у жінок групи ризику, що суттєво знижує частоту дефектів нервової трубки. Вітамін D призначається у дозі 1000–2000 МО/добу з обов'язковим контролем 25(OH)D, а йодне забезпечення коригується у дозі 150–200 мкг/добу за відсутності тиреотоксикозу. Корекція дефіциту заліза проводиться при феритині < 30 нг/мл.

Додаткове застосування омега-3 жирних кислот позитивно впливає на нейророзвиток плода та плацентарну перфузію [127, 133–137].

Оптимізація способу життя є необхідною умовою успішної гестації. Зниження маси тіла до ІМТ 18,5–24,9 кг/м², відмова від тютюнових та алкогольних продуктів, збільшення аеробної активності та корекція харчування істотно знижують ризики РВ і покращують показники імплантації. Психоемоційний стан має окреме значення, оскільки хронічний стрес асоціюється з порушенням нейроендокринної регуляції та негативно впливає на ранній ембріональний розвиток.

Підготовка партнера включає проведення спермограми, оцінку інфекційного статусу, визначення резус-фактора та групи крові, а також модифікацію факторів способу життя. За даними сучасних досліджень, корекція чоловічого фактору знижує частоту ранніх втрат та покращує якість ембріонів за рахунок зменшення оксидативного стресу сперматозоїдів [127, 132, 134].

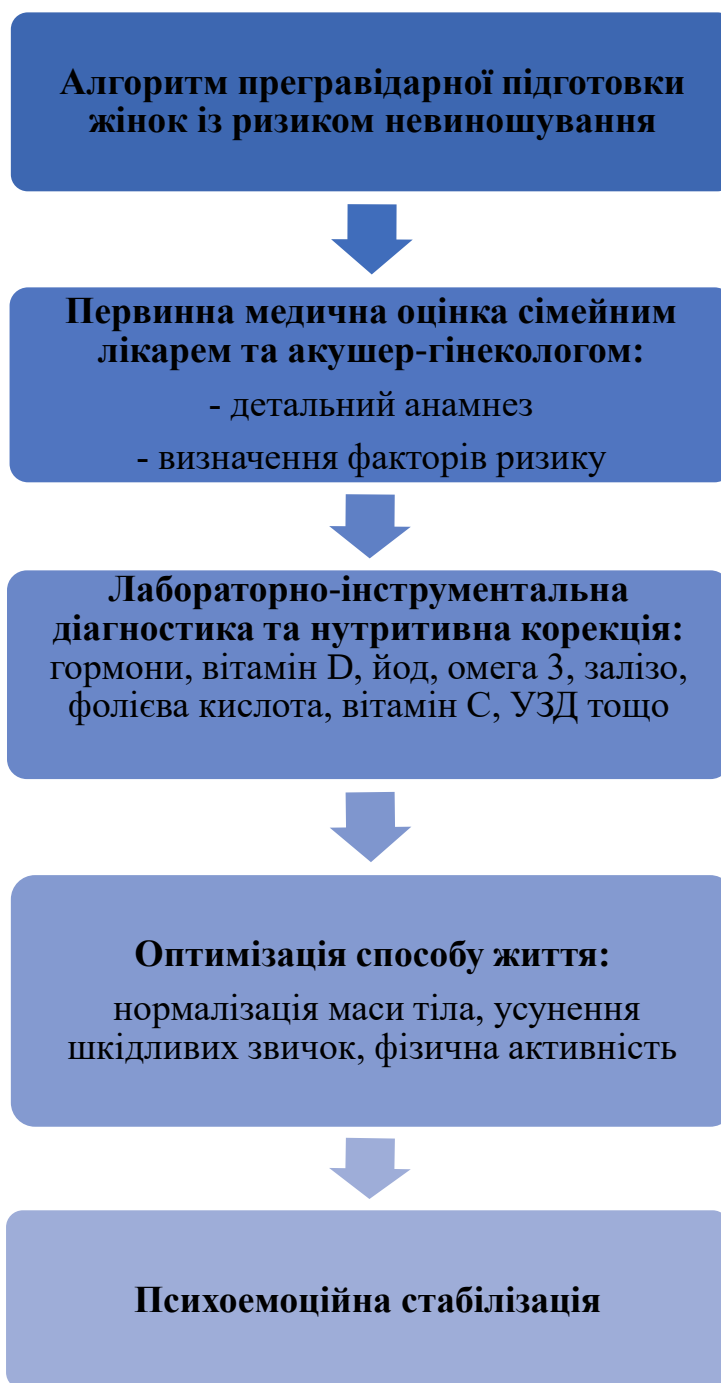


Рисунок 1.3. Алгоритм прегравідарної підготовки жінок групи високого ризику.

Схема відображає послідовність основних етапів доконцепційної підготовки: первинну клінічну оцінку, поглиблену лабораторно-інструментальну діагностику, нутритивну корекцію, оптимізацію способу життя, психоемоційну стабілізацію та паралельну оцінку партнера. Комплексна

реалізація цих кроків забезпечує формування оптимального ендокринного, імунного та метаболічного фону для імплантації та попередження повторних РВ.

Таким чином, ПП є комплексною багаторівневою системою, спрямованою на оптимізацію репродуктивного здоров'я жінки та її партнера. Для пацієнток із НВ вона має вирішальне значення, оскільки дозволяє виявити та скоригувати чинники ризику до зачаття, створити сприятливий ендокринний, метаболічний, імунологічний фон для імплантації та ранньої плацентації й істотно зменшити ймовірність повторних РВ [126–138].

Таким чином, проведений аналіз сучасних наукових джерел дозволяє узагальнити ключові положення щодо проблеми невиношування вагітності у першому триместрі.

НВ у ПТВ залишається багатофакторною проблемою сучасного акушерства з істотним внеском генетичних, ендокринних, імунологічних, інфекційно-запальних і мікробіом-залежних механізмів, що формують високий рівень РВ та визначають медико-соціальну значущість патології (ACOG; ESHRE; RCOG) [139–142].

Ключовою ланкою патогенезу ранніх РВ є порушення імплантації та ранньої плацентації, що супроводжується дисбалансом імунної толерантності, локальним мікрозапаленням і змінами інвазивного потенціалу трофобласту; ці процеси можуть перебігати субклінічно та передувати появі ультразвукових або клінічних ознак.

Традиційні діагностичні підходи (анамнестичні фактори ризику, гормональні та біохімічні маркери, ультразвукові критерії) мають обмеження у ранньому прогнозуванні, оскільки часто відображають уже сформовані наслідки патологічного процесу, а не його початкові молекулярні механізми.

Сучасні дані свідчать, що клітинний стрес (оксидативний, мітохондріальний, ендоплазматичний) та пов'язана з ним імунна активація є ранніми універсальними механізмами, здатними ініціювати порушення

децидуалізації та інвазії трофобласту, формуючи підґрунтя для НВ ще до клінічної маніфестації.

Відсутність валідованих біомаркерів, які б відображали стан клітинного стресу та імунної дисрегуляції на матково-ембріональному інтерфейсі, обґрунтовує необхідність пошуку інтегративних показників для ранньої стратифікації ризику та побудови комбінованих прогностичних моделей [150].

HSP60 та його бактеріальний гомолог GroEL є патогенетично обґрунтованими кандидатними біомаркерами, оскільки пов'язують механізми клітинного стресу, мітохондріальної дисфункції та інфекційно-імунного тригерування; їх включення до комплексної оцінки разом з клінічними та ультразвуковими предикторами створює підґрунтя для удосконалення ранньої діагностики та прогнозування ранніх РВ [151].

Матеріали цього розділу висвітлені в публікації:

1. Ринда-Дзюрий Н. А., Говсєєв Д. О. Ключові механізми, що лежать в основі невиношування вагітності (огляд літератури). Здоров'я жінки. 2023. № 1. С. 35–39.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методологічний підхід, дизайн та обсяг дослідження

Дослідження виконували протягом 2022–2026 рр. на кафедрі госпітального акушерства і гінекології та післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (ректор – член-кореспондент НАМН України, д.мед.н., професор Ю.Л. Кучин) та на клінічній базі КНП «Перинатальний центр м. Києва» (директор – д.мед.н., професор Д.О. Говсєєв). Набір клінічної вибірки та проспективне спостереження за вагітними здійснювалися у період із червня 2023 р. до січня 2024 р., тоді як етапи планування, ретроспективного аналізу та статистичної обробки результатів охоплювали 2022–2026 рр. Імунологічні та імуноферментні аналізи, зокрема визначення сироваткових рівнів HSP60 та GroEL, проводили в медико-лабораторному центрі ТОВ «НДІ “Життя”» (завідувач — д.б.н., професор П.В. Погрібний).

Дослідження мало характер проспективного, відкритого, когортного, контрольованого клінічного спостереження, спрямованого на вивчення ролі HSP60 та GroEL у формуванні ризику НВ у жінок у першому триместрі та оцінку їх прогностичного значення щодо перебігу й завершення гестації. Формування вибірки здійснювали у I триместрі (6–12 тижнів), коли частота ранніх РВ є найвищою, а біомаркери клітинного стресу є найбільш інформативними для оцінки ризику порушеної імплантації та раннього плацентацийного дистресу.

Дизайн дослідження включав чотири послідовні етапи:

Етап I — формування вибірки, первинний клінічний та лабораторно-інструментальний скринінг вагітних.

Етап II – розподіл учасниць на клінічні групи (Norm та Path) згідно з анамнестичними даними, клінічними критеріями та результатами УЗД.

Етап III – поглиблений аналіз клінічних, лабораторних та інструментальних показників, визначення рівнів HSP60 та GroEL методом ELISA, оцінка їх взаємозв'язків з факторами ризику НВ.

Етап IV – проспективне спостереження за перебігом вагітності, реєстрація репродуктивних і перинатальних результатів, побудова прогностичних моделей.

Проведення первинного обстеження та подальшого спостереження відповідало чинним нормативним документам МОЗ України, Стандарту медичної допомоги «Нормальна вагітність», затвердженому наказом МОЗ України № 1437 від 09.08.2022, рекомендаціям ВООЗ щодо ведення фізіологічної вагітності, а також сучасним клінічним протоколам. Усі пацієнтки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації ВМА (1964–2000), стандартів належної клінічної практики (GCP), рекомендацій ICH та положень Конвенції Ради Європи щодо прав людини і біомедицини. Протокол дослідження та форми первинної документації були розглянуті й схвалені Комісією з питань етики при НМУ імені О.О. Богомольця (протокол № 201 від 22 грудня 2025 р.). Методологія дослідження узгоджена з міжнародними рекомендаціями ACOG (Practice Bulletin № 234, 2022), FIGO (2021) та NICE (2021), які підкреслюють необхідність формування проспективних когорт для оцінки ранніх предикторів невиношування у ПТВ.

Збір та обробку персональних даних здійснювали лише після підписання інформованої згоди відповідно до вимог законодавства України про захист персональних даних, у тому числі Закону України “Про захист персональних даних”, та відповідних підзаконних актів МОЗ України, що регулюють обробку та захист даних у сфері охорони здоров'я.

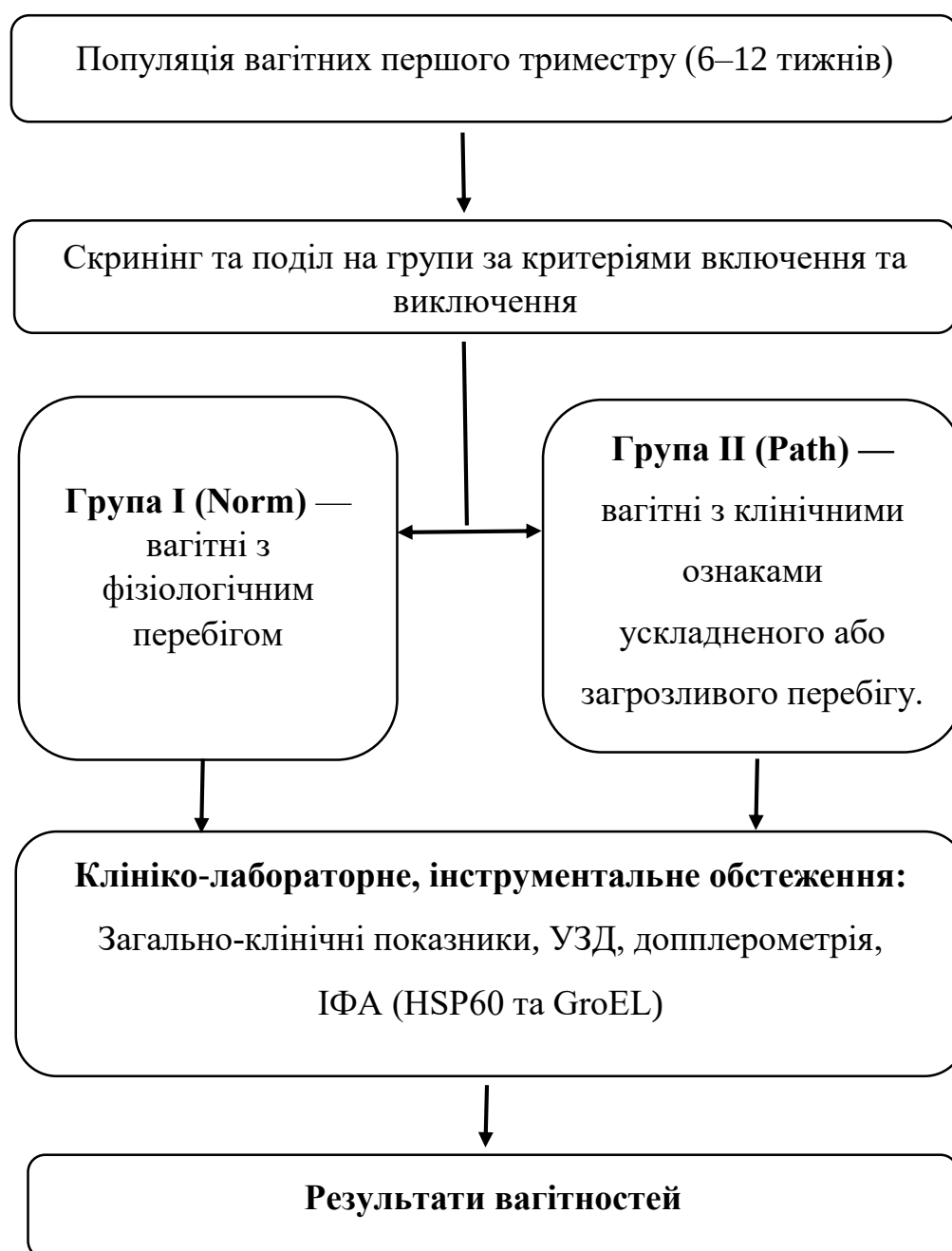


Рисунок 2.1 – Дизайн проспективного когортного дослідження вагітних першого триместру.

Рис. 2.1 відображає поетапну логіку організації дослідження вагітних жінок I триместру. На першому етапі формувалася популяція вагітних 6–12 тижнів гестації, які звернулися для раннього пренатального супроводу. Відбір пацієнток здійснювався згідно з чітко визначеними критеріями включення та

виключення, що забезпечувало однорідність вибірки. Після первинного скринінгу проводився розподіл на дві основні групи:

Група I (Norm) — вагітні з фізіологічним перебігом I триместру;

Група II (Path) — вагітні з клінічними ознаками ускладненого або загрозливого перебігу.

Обидві групи проходили комплексне клініко-лабораторне й інструментальне обстеження, яке включало загальноклінічні аналізи, ультразвукову діагностику з оцінкою ембріональних маркерів та визначення HSP60 і бактеріального аналога GroEL методом ІФА, що є ключовою частиною даної роботи. На підставі отриманих результатів формували індивідуалізовану тактику ведення та реєстрували завершення вагітності (фізіологічні чи патологічні пологи, невиношування, антенатальна загибель плода або втрата зв'язку з пацієнткою).

2.2. Формування вибірки та етапи дослідження

2.2.1. Етап I – первинний клінічний скринінг

На першому етапі проспективно обстежено 94 вагітні у терміні 6–12 тижнів, які перебували під наглядом жіночої консультації №1 КНП «Перинатальний центр м. Києва» у період із червня 2023 р. по січень 2024 р.

Проводили:

- клініко-анамнестичне опитування;
- антропометричні вимірювання;
- загальноклінічні лабораторні аналізи;
- первинне УЗД з оцінкою життєздатності ембріона, локалізації плодового яйця, стану матки й придатків.

Порівняння груп проводили з урахуванням ключових потенційних конфаундерів: віком, ІМТ, курінням, СПКЯ, застосуванням ДРТ, анамнезом TORCH-інфекцій, бактеріального вагінозу, хронічного ендометриту та

гормональних порушень. Визначення ризиків НВ та встановлення діагнозу загрози переривання вагітності здійснювали згідно з нормативною базою МОЗ та міжнародними рекомендаціями.

2.2.2. Етап II – розподіл на клінічні групи

Усі учасниці були розподілені на дві клінічні групи з урахуванням акушерського анамнезу, наявності факторів ризику та клініко-інструментальних ознак загрози переривання:

Група I (Norm, n = 33) – вагітні з фізіологічним репродуктивним анамнезом, без РВ, без факторів ризику НВ і без клінічних ознак загрози переривання поточної вагітності.

Група II (Path, n = 61) – вагітні з обтяженим акушерським анамнезом (РВ, ускладнення попередніх вагітностей/пологів), наявними факторами ризику НВ, ретрохоріальними гематомами, гіпертонусом матки, патологічними доплерометричними показниками, гормональними порушеннями чи інфекційними факторами, які проявлялися як субклінічні інфекційно-запальні стани або були зафіксовані лише в анамнезі, без ознак активної інфекції на момент включення в дослідження, а також вагітні з факторами ендотеліальної дисфункції, субклінічними порушеннями гемостазу або гормонального статусу, що можуть впливати на ранню плацентацію.

Інфекційно-запальні стани у групі Path реєструвалися в основному у вигляді субклінічних або латентних форм в анамнезі, без ознак активної інфекції на момент включення до дослідження. Це дозволило уникнути впливу гострих інфекційних процесів як змішувальних факторів.

Таблиця 2.1

Загальна характеристика клінічних груп.

Показник	Група I Norm (n = 33)	Група II Path (n = 61)	p
Вік, роки	28,4 ± 4,1	29,1 ± 4,8	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	22,8 ± 2,9	24,1 ± 3,4	> 0,05
Кількість вагітностей, n	1,7 ± 0,4	2,9 ± 0,7	< 0,01
РВ (РВ/ЗН) в анамнезі	0 %	41 %	< 0,001

Таблиця 2.1 демонструє порівняльну характеристику клінічних груп дослідження. Як видно з наведених даних, групи не мали статистично значущих відмінностей за віком та індексом маси тіла ($p > 0,05$), що свідчить про їхню порівнянність за основними демографічними параметрами. Водночас виявлено суттєві відмінності за репродуктивним анамнезом, зокрема за кількістю попередніх вагітностей ($p < 0,01$) та частотою РВ ($p < 0,001$). У групі Path частка жінок із РВ/ЗН становила 41 %, тоді як у групі Norm такі випадки були відсутні. Ці дані підтверджують, що група Path формувалася переважно з пацієток підвищеного ризику НВ, що відповідає дизайну дослідження і забезпечує коректну диференціацію клініко-патогенетичних характеристик між групами.

*2.2.3. Критерії включення та виключення**Критерії включення*

- одноплідна маткова вагітність;
- термін гестації ≤ 12 тижнів, підтверджений УЗД;
- відсутність ознак гострих інфекцій;
- відсутність тяжкої декомпенсованої соматичної патології;
- можливість регулярного спостереження до завершення вагітності;

- інформована згода.

Критерії виключення

- багатоплідна вагітність;
- декомпенсовані соматичні стани;
- імуносупресивна терапія;
- АФС, високоризикові тромбофілії;
- активні TORCH-інфекції та/або активні інфекції нижніх статевих шляхів (бактеріальний вагіноз, ППСШ) на момент включення;
- вагітності після ДРТ;
- верифікований хронічний ендометрит;
- тяжкі генетичні та імунні порушення;
- відмова від участі на будь-якому етапі дослідження.

2.3. Методи дослідження

Комплексне обстеження включало клініко-анамнестичний, антропометричний, лабораторний, інструментальний та імунологічний блоки, що забезпечило багаторівневу оцінку ризику НВ.

2.3.1. Клініко-анамнестичне обстеження

Оцінювали:

- *загальний анамнез*: соматичні захворювання, алергологічний статус, умови праці й побуту, шкідливі звички, психоемоційні стреси (у тому числі пов'язані з воєнними діями, переміщенням, втратою житла). Психоемоційний статус розглядали як модифікуючий фактор ризику, що може впливати на рівні імунологічних маркерів і ранні етапи плацентації, відповідно до рекомендацій ВООЗ щодо вагітності у кризових умовах (2022–2023);

- акушерський анамнез: кількість вагітностей, пологів, ранніх та пізніх втрат, передчасних пологів, оперативних втручань, післяпологових ускладнень;
- гінекологічний анамнез: вік менархе, регулярність циклу, ознаки гіпо-/гіперестрогенії, запальні захворювання, оперативні втручання на ОМТ, використання ДРТ;
- сімейний і спадковий анамнез, наявність тромбофілій, автоімунних чи ендокринних захворювань.

Особливу увагу приділяли кількості й структурі РВ, тривалості лютеїнової фази, наявності ендокринних та імунних факторів, що, згідно з сучасними даними, можуть змінювати експресію HSP та впливати на імплантацію.

2.3.2. Антропометричні та загальноклінічні показники

Визначали:

- вік, зріст, масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ);
- артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень;
- за потреби – зовнішні розміри таза (D.sp., D.cr., D.troch., C.ext.).

Отримані дані використовували для оцінки соматичного статусу, виявлення ожиріння, гіпертензії та інших факторів, пов'язаних з ризиком НВ.

2.3.3. Лабораторні дослідження

Загальноклінічні та біохімічні аналізи включали:

- ЗАК: Ер., Нб, Тр., Лейк., Лім., Мон., LYM, MID, GRAN, НСТ, MCH;
- група крові та Rh-фактор;
- ЗАС (рН, білок, глюкоза, лейкоцити, еритроцити, солі, питома вага, бактеріурія); при потребі – бакпосів сечі;
- за показаннями – біохімічні показники (глюкоза, печінкові ферменти, білковий спектр, електроліти).

- Коагулограма (за показаннями): визначали фібриноген, протромбіновий час, АЧТЧ та інші параметри гемостазу, що враховували при призначенні антикоагулянтної терапії.
- Гормональні дослідження. Оцінювали функцію щитоподібної залози (ТТГ, за потреби – fT4, антитіла до ТПО/ТГ), пролактин, ДГЕА-S та інші гормони відповідно до клінічної ситуації, враховуючи їхній вплив на ранню гестацію.
- Мікроскопічні та цитологічні дослідження. Проводили мікроскопію вагінальних мазків для виявлення бактеріального вагінозу, кандидозу, інфекцій, цитологію шийки матки за Bethesda (за показаннями).

Відсутність активного інфекційного процесу підтверджували за результатами клінічного огляду, мікроскопії вагінальних мазків, загальноклінічних аналізів та, за потреби, бактеріологічних досліджень.

2.3.4. Інструментальні методи

Усім пацієнткам виконували УЗД органів малого таза й матки трансабдомінальним та/або трансвагінальним доступом:

- оцінка життєздатності ембріона (ЧСС, відповідність гестаційному терміну);
- локалізація та форма плодового яйця, цілісність його контурів;
- товщина комірцевого простору, довжина носової кістки (у межах першого триместрового скринінгу);
- стан хоріона/плаценти, жовтого тіла;
- наявність ретрохоріальної гематоми (розміри, локалізація, ехоструктура);
- довжина шийки матки, стан внутрішнього вічка (ризик ІЦН);
- тонус міометрія (локальний/дифузний гіпертонус);
- доплерометрія маткових артерій для оцінки ризику фетоплацентарної недостатності. Оцінка кровоплину та маркерів плацентації дозволяла виявити ранні ознаки порушеного трофобластичного ремоделювання, яке у міжнародних дослідженнях (FIGO, 2021) асоціюється з ризиком ранніх РВ.

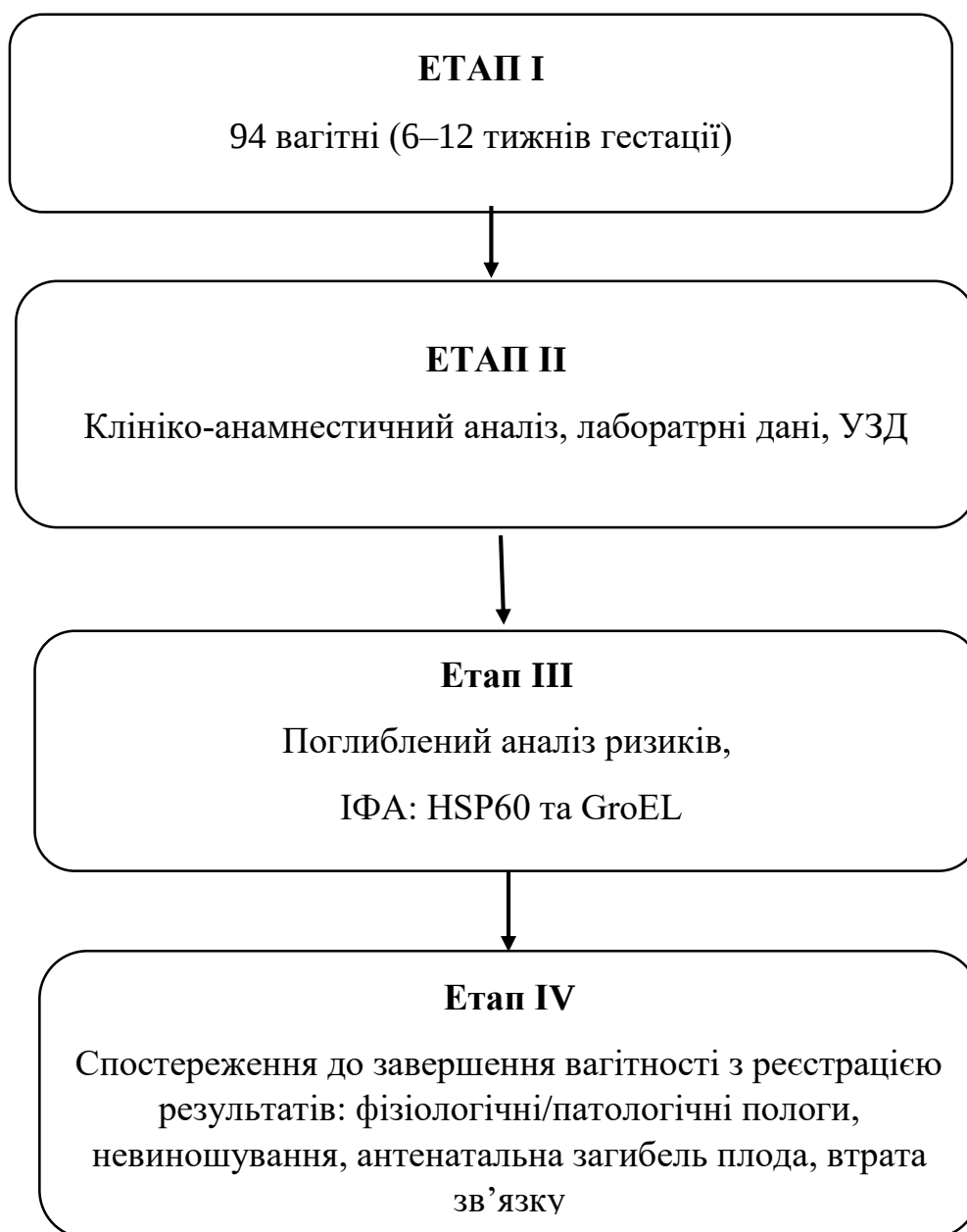


Рисунок 2.2 – Формування вибірки та етапи клінічного дослідження.

Рис. 2.2 відображає покрокову організацію клінічного проспективного дослідження, що охоплювало 94 вагітних у терміні 6–12 тижнів. На етапі I здійснювався первинний набір вибірки, включно з перевіркою критеріїв включення та виключення. Етап II передбачав проведення клініко-анамнестичного оцінювання, базових лабораторних досліджень та ультразвукової діагностики, що дозволяло зафіксувати початковий стан пацієнток та ембріонально-плацентарного комплексу.

На етапі III виконували поглиблений аналіз факторів ризику, включно з визначенням концентрацій біомаркерів HSP60 та GroEL методом імуноферментного аналізу (ІФА), що є ключовими прогностичними маркерами в рамках даної роботи. Перед проведенням імуноферментного аналізу активні інфекції були повністю виключені за даними мікробіологічного, клінічного та лабораторного обстеження. Це дало змогу інтерпретувати сироваткові рівні HSP60 та його бактеріального гомолога GroEL як маркери неінфекційного клітинного стресу. Після цього, на етапі IV, проводилося динамічне спостереження до завершення вагітності з подальшою реєстрацією кінцевих результатів: фізіологічних та патологічних пологів, випадків невиношування, антенатальної загибелі плода або втрати зв'язку з пацієнткою.

Таким чином, схема відображає послідовність та логіку дослідження, забезпечуючи комплексну оцінку факторів, що впливають на перебіг вагітності та можливість раннього прогнозування її результатів.

2.3.5. Імунологічні (ELISA) дослідження HSP60 та GroEL

Визначення сироваткових рівнів HSP60 та його бактеріального гомолога GroEL проводили як складову імунологічного блоку оцінки ризику НВ. Обидва маркери розглядали як індикатори клітинного стресу, запальної відповіді та потенційної молекулярної мімікрії, що може брати участь у порушенні імплантації та ранньому плацентаційному дистресі.

Аналіз виконували методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням сертифікованих тест-наборів відповідно до інструкції виробника. Детальну методику забору крові, підготовки сироватки та постановки ELISA наведено у підрозділі 2.4.

Підготовка сироватки для ELISA

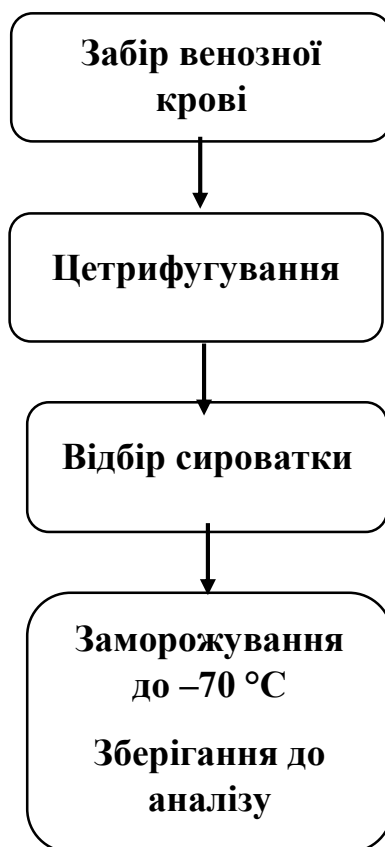


Рисунок 2.3 – Підготовка сироватки для ELISA.

Рисунок 2.3 демонструє покрокову схему підготовки сироватки крові для проведення імуноферментного аналізу (ELISA). Процес розпочинається із забору венозної крові, що здійснюється згідно зі стандартами асептики та з використанням вакуумних пробірок без антикоагулянтів.

Наступним етапом є центрифугування, яке проводять з метою відокремлення рідкої фази від формених елементів крові. Після центрифугування відбирають прозору сироватку, уникаючи контакту з осадом та гемолізованими ділянками.

Отримана сироватка підлягає швидкому заморожуванню при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, що забезпечує стабільність білкових структур та мінімізує деградацію аналітів. Зразки зберігаються у таких умовах до моменту проведення лабораторного аналізу.

Схема відображає ключові технологічні етапи, необхідні для забезпечення відтворюваності та достовірності результатів ELISA, особливо при визначенні чутливих білкових маркерів, таких як HSP60 та GroEL.

Методика визначення рівнів HSP60 та GroEL (ELISA)

Забір периферичної венозної крові проводили натще одноразово у I триместрі гестації (6–12 тижнів). Венозну кров відбирали у вакуумні пробірки типу Vacutainer без антикоагулянтів для отримання сироватки. Пробірки центрифугували протягом 15 хвилин при 1600 об/хв, після чого прозору сироватку акуратно відбирали у кріопробірки типу «Епендорф». Зразки заморожували та зберігали при -70°C у низькотемпературній морозильній камері ProfiLine Nation Lab (Німеччина) до моменту проведення аналізу. Повторні цикли заморожування–розморожування не допускалися. Сироватка з ознаками гемолізу, ліпемії або іншої деградації не використовувалась.

Визначення сироваткових концентрацій білка теплового шоку HSP60 та його бактеріального гомолога GroEL проводили методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням сертифікованих тест-наборів Cloud-Clone Corp. (Wuhan, China) згідно з інструкцією виробника. Для кількісного визначення використовували комерційні набори Human HSP60 ELISA Kit та Human GroEL ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., Wuhan, China), призначені для дослідження сироватки крові людини. Діапазон визначення наборів забезпечував надійне вимірювання концентрацій маркерів у межах, характерних для фізіологічного та патологічного перебігу ранньої вагітності. Аналітична чутливість методу та межі визначення для HSP60 і GroEL відповідали характеристикам, заявленим виробником тест-наборів. Внутрішньо- та міжсерійні коефіцієнти варіації відповідали допустимим аналітичним значенням, визначеним виробником тест-наборів. Контроль якості аналізу забезпечували шляхом включення калібраторів і контрольних зразків у кожну серію вимірювань.

Перед аналізом зразки розморожували одноразово при кімнатній температурі та обережно перемішували, уникаючи піноутворення. Сироватку, калібратори та контрольні зразки вносили у лунки мікропланшетів відповідно до схеми, рекомендованої виробником. Інкубаційні етапи (експозиція з первинними антитілами, промивання, інкубація з вторинним кон'югатом, розробка субстратної реакції) виконували згідно з протоколом набору з використанням автоматичного вошера для промивання.

Оптичну щільність вимірювали при довжині хвилі 450 нм із корекцією на фонові значення. Концентрації HSP60 та GroEL розраховували за допомогою калібрувальних кривих, побудованих на основі стандартних розчинів із відомими концентраціями маркерів. Усі вимірювання виконували в однакових умовах з дотриманням принципів аналітичної відтворюваності. Отримані результати експортували у статистичне програмне забезпечення для подальшої обробки, включно з ROC-аналізом та побудовою прогностичних моделей.

Методика ELISA-визначення HSP60 та GroEL у покроковому графічному форматі представлена на рисунку 2.4.

Доцільність використання маркерів HSP60 та GroEL обґрунтовується даними сучасних досліджень: HSP60 пов'язують із порушенням інвазії трофобласту та ранніми проявами плацентаційної дисфункції, тоді як GroEL розглядають як індикатор клітинного та бактеріального стресу й активатор Toll-подібних рецепторів.



Рисунок 2.4 – Алгоритм ELISA-визначення HSP60 та GroEL.

Рисунок 2.4 ілюструє покроковий алгоритм ELISA-визначення HSP60 та GroEL — від підготовки проб сироватки та адсорбції антигену до блокування, послідовних інкубацій із первинними та вторинними антитілами, додавання субстрату, вимірювання оптичної щільності при 450 нм і кінцевого розрахунку рівнів досліджуваних білкових маркерів.

Тактика ведення та аналіз віддалених результатів перебігу вагітності

Тактика клінічного спостереження та лікування формувалась на основі комплексної оцінки анамнестичних, клінічних, лабораторних, інструментальних та імунологічних даних (HSP60, GroEL). Залежно від сумарного ризику НВ пацієнток стратифікували на групи низького, помірного та високого ризику, для яких розроблено диференційовані підходи до ведення:

Низький ризик: стандартне амбулаторне спостереження за чинними протоколами, без інтенсивної корекції.

Помірний ризик: амбулаторне спостереження з призначенням прогестеронової підтримки, корекцією модифікованих факторів ризику, контролем тиреоїдної функції та гемостазу.

Високий ризик: госпіталізація або частий амбулаторний контроль, поєднання прогестеронової підтримки, антикоагулянтної/антиагрегантної терапії, за потреби – імунокорекції, токолітична й седативна терапія, розширене УЗ-та лабораторне моніторування.

Використовували такі основні компоненти лікування:

- *Гормональна терапія:* дидрогестерон, мікронізований прогестерон при недостатності лютеїнової фази та/або загрозі переривання.
- *Корекція тиреоїдної дисфункції:* L-тироксин чи інша терапія за показаннями.
- *Антикоагулянтна та антиагрегантна терапія:* низькомолекулярні гепарини та ацетилсаліцилова кислота у низьких дозах при тромбофілічних станах, порушеннях матково-плацентарного кровоплину, наявності ретрохоріальних гематом.
- *Токोलітична терапія:* препарати для зменшення гіпертонусу матки.
- *Імунокорекція (за суворими показаннями):* внутрішньовенний імуноглобулін, *низькі дози глюкокортикостероїдів при імунологічно зумовлених формах НВ.*
- *Седативна терапія та немедикаментозні заходи:* препарати рослинного походження/легкі транквілізатори, психоемоційна підтримка, режим фізичного та емоційного щадіння, нормалізація сну й харчування.

Клінічні, ультразвукові та імунологічні дані були інтегровані у прогностичні моделі ризику, описані у Розділі 3, а узагальнені алгоритми застосування — у Розділі 4.



Рисунок 2.5 – Алгоритм вибору тактики ведення вагітних із ризиком невиношування.

Категорії результатів вагітності

Результати вагітності класифікували як:

- Завмерла вагітність (missed abortion):
- до 12 тижнів – anembryonic pregnancy або embryonic demise;
- 13–22 тижні – внутрішньоутробна загибель плода без ознак пологової діяльності.
- Антенатальна загибель плода: внутрішньоутробна смерть плода після 22 тижнів, підтверджена за даними УЗД до початку пологів.

- Фізіологічні пологи: доношена вагітність (37–41 тиждень), що завершилась пологами через природні пологові шляхи без тяжких материнських та перинатальних ускладнень.
- Патологічні пологи: передчасні пологи, оперативне розродження (кесарів розтин), перинатальні ускладнення (гіпоксія/асфіксія, ЗРП, потреба у неонатальній реанімації), акушерські ускладнення у матері (слабкість пологової діяльності, кровотечі, травматичні ушкодження).
- Втрата зв'язку з пацієнткою: випадки, коли подальше спостереження стало неможливим; їх враховували при описі вибірки, але не включали в аналіз кінцевих результатів.

2.4. Методи статистичної обробки

Статистичний аналіз виконували з використанням програми EZR v.1.68 на базі R Statistical Software 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Austria) [119]. Розмір вибірки ($n = 94$) є достатнім для забезпечення статистичної потужності $\geq 80\%$ при побудові моделей з очікуваною площею під ROC-кривою ($AUC \geq 0,70$), що відповідає загальноприйнятим підходам до оцінки дискримінативної здатності прогностичних моделей у когортних дослідженнях.

У багатофакторні логістичні моделі були включені потенційні конфаундери: вік, ІМТ, паління, СПКЯ, застосування ДРТ, субклінічні інфекційні стани, акушерські втрати, локалізація хоріона та наявність ретрохоріальної гематоми.

Для кількісних показників:

- при нормальному розподілі визначали середнє (M) та стандартне відхилення (SD);
- при ненормальному розподілі – медіану (Me) та міжквартильний інтервал ($Q1-Q3$).

Нормальність розподілу перевіряли за критерієм Шапіро–Уїлка.

Порівняння кількісних змінних між двома незалежними групами здійснювали:

- t-критерієм Стьюдента – за нормального розподілу;
- критерієм Манна–Уїтні – при відхиленні від нормальності.

Для якісних ознак розраховували абсолютні та відносні частоти (%), порівняння проводили з використанням точного критерію Фішера. Взаємозв'язки між показниками (клінічні параметри, рівні HSP60/GroEL, УЗД та лабораторні дані) аналізували за допомогою кореляційного аналізу (коефіцієнти Пірсона або Спірмена залежно від типу розподілу). Для оцінки впливу факторів ризику на ймовірність НВ та передчасних пологів застосовували моделі логістичної регресії з покроковим включенням/виключенням змінних (stepwise). Силу впливу факторів оцінювали за відношенням шансів (ВШ) з 95 % довірчими інтервалами. Під час побудови багатофакторних моделей до аналізу включали потенційні конфаундери (вік, ІМТ, акушерський анамнез, структурні особливості матки), що дозволяло мінімізувати системні похибки та підвищити достовірність оцінки незалежного впливу кожного фактора. Прогностичну цінність окремих показників (HSP60, GroEL, клінічних факторів) та комбінованих моделей оцінювали за допомогою ROC-аналізу з розрахунком площі під кривою (AUC) та 95 % довірчих інтервалів (ДІ, confidence interval, CI), що підвищує точність і стабільність оцінки прогностичної ефективності. Критичний рівень статистичної значущості становив $p < 0,05$.

Обсяг вибірки оцінювали з урахуванням рекомендацій для побудови багатофакторних логістичних моделей (не менше 10 подій на один предиктор), що дозволяє вважати вибірку достатньою для проведення запланованого аналізу. Для ROC-аналізу площу під кривою (AUC) оцінювали з розрахунком 95 % довірчого інтервалу (95 % CI).

Таким чином, застосований дизайн дослідження та обрана методологія забезпечили наукову обґрунтованість і достовірність отриманих результатів.

Дослідження виконано з використанням проспективного когортного дизайну з включенням 94 вагітних у терміні 6–12 тижнів гестації, що забезпечило

достатню репрезентативність вибірки для оцінки ранніх репродуктивних ризиків та прогнозування НВ.

Комплекс методів обстеження охоплював клініко-анамнестичний аналіз, антропометричні показники, загальноклінічні та біохімічні лабораторні дослідження, ультразвукову діагностику органів малого таза, а також імуноферментне визначення рівнів HSP60 та GroEL.

Формування клінічних груп (Norm і Path) здійснювалося з урахуванням акушерського анамнезу, клінічних, лабораторних та інструментальних показників, що дозволило забезпечити коректну стратифікацію пацієнток за ризиком НВ.

Визначення сироваткових концентрацій HSP60 та GroEL методом ІФА (ELISA) проведено з дотриманням міжнародних стандартів відтворюваності та точності, що забезпечує надійність і валідність отриманих результатів.

Застосована стандартизована методологія збору, зберігання та аналізу біологічного матеріалу дозволила сформувати достовірний масив клінічних, ультразвукових та імунологічних даних для подальшого статистичного аналізу.

Використані методи статистичної обробки, включно з багатофакторною логістичною регресією та ROC-аналізом, забезпечили можливість оцінки незалежного впливу факторів ризику та побудови прогностичних моделей перебігу вагітності, результати яких представлені у наступних розділах дисертації.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Rynda-Dziuryi N. A., Govsiev D. O., Gromova O. L., Sokol I. V. Prediction of successful pregnancy maintenance in women of reproductive age. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2024. No 4 (100). P. 70–75. DOI: 10.15574/PP.2024.4(100).7075.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

У цьому розділі наведено результати власних клінічних, ультразвукових та імунологічних досліджень. Представлені дані слугують підґрунтям для побудови прогностичних моделей ризику НВ у ПТВ.

Результати, представлені в даному розділі, отримані в межах проспективного когортного клініко-інструментально-лабораторного дослідження, дизайн якого детально описано у розділі «Матеріали та методи».

Етичні аспекти

Дослідження проведене на основі схвалення локальної комісії з питань етики у медичних закладах НМУ (протокол № 201 від 22 грудня 2025 р.), що дійсний на період проведення роботи. Всі процедури відповідали міжнародному стандарту якості та етики проведення клінічних досліджень (Good Clinical Practice, GCP, ICH, 2021) та Гельсінській декларації — документу, що встановлює етичні принципи проведення медичних досліджень із людьми, включно з інформованою згодою та захистом учасників, 2013 р.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів, описаних у розділі «Матеріали та методи».

Статистичні методи

- Shapiro–Wilk — нормальність розподілу;
- t-тест або U-тест Манна–Уїтні;
- χ^2 (критерій Пірсона) або точний критерій Фішера;
- кореляційний аналіз (Пірсона/Спірмена залежно від розподілу);
- ROC-аналіз: AUC + 95% CI, індекс Юдена;

- логістична регресія (stepwise);
- статистична значущість — $p < 0,05$.

Обсяг вибірки ($n = 94$) забезпечував можливість проведення ROC-аналізу та логістичної регресії відповідно до завдань дослідження.

3.1. Клініко-анамнестична характеристика обстежених вагітних

До дослідження було включено 94 вагітні у I триместрі (6–12 тижнів), які після первинного скринінгу були стратифіковані на дві групи:

Група I (Norm, $n = 33$) – вагітність із фізіологічним перебігом.

Група II (Path, $n = 61$) – наявність факторів ризику НВ, ультразвукових і клінічних ознак порушеної імплантації.

Таблиця 3.1

Основні клініко-анамнестичні характеристики вагітних

Показник	Norm ($n = 33$)	Path ($n = 61$)	p
Вік, роки	$28,4 \pm 4,1$	$29,1 \pm 4,8$	$> 0,05$
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$22,8 \pm 2,9$	$24,1 \pm 3,4$	$> 0,05$
Кількість вагітностей, n	$1,7 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,7$	$< 0,01$
Репродуктивні втрати (РВ/ЗН), %	0 %	41 %	$< 0,001$
Ретрохоріальна гематома, %	0 %	11,5 %	$< 0,01$
Гіпертонус матки, %	0 %	26,2 %	$< 0,01$
Коротка шийка матки (< 25 мм), %	0 %	~ 18 %	$< 0,05$

Примітка: дані наведено у вигляді $M \pm SD$ або $n (\%)$; p — рівень статистичної значущості.

Таблиця 3.1 демонструє порівняльну клініко-анамнестичну характеристику вагітних I триместру у групах Norm ($n = 33$) та Path ($n = 61$), сформованих відповідно до наявності факторів ризику НВ. Аналіз основних демографічних параметрів не виявив статистично значущих відмінностей за віком та індексом маси тіла ($p > 0,05$), що свідчить про їхню однорідність і виключає можливість вікових чи конституціональних факторів як джерела системних похибок.

З метою виключення впливу анатомо-конституціональних чинників на перебіг ранньої вагітності та ризик невиношування усім пацієнткам було проведено оцінку антропометричних показників і клінічну пельвіометрію.

Оцінювали стандартні зовнішні розміри таза: *distantia spinarum*, *distantia cristarum*, *distantia trochanterica* та *conjugata externa*, які відображають загальну архітектоніку кісткового таза і використовуються як скринінгові індикатори його анатомічної повноцінності.

У більшості вагітних показники пельвіометрії відповідали нормальному жіночому типу таза і перебували у межах референтних значень для репродуктивного віку. Частота клінічно вузького таза або істотних анатомічних варіантів, що могли б обмежувати розвиток гестаційного процесу, не відрізнялася між групами Norm та Path ($p > 0,05$).

Отримані дані свідчать, що анатомічні параметри кісткового таза не були системним чинником ризику порушення перебігу ранньої вагітності в досліджуваній когорті. Відсутність міжгрупових відмінностей за показниками пельвіометрії дозволяє розглядати виявлені відмінності в імплантаційно-плацентарних та імунологічних маркерах як незалежні від конституціональних особливостей таза.

З метою виключення впливу вихідних репродуктивних та гінекологічних чинників на перебіг ранньої вагітності проведено аналіз менструальної функції, репродуктивного анамнезу та перенесених гінекологічних втручань. Вік менархе, регулярність менструального циклу та частота дисфункціональних менструальних порушень не відрізнялися між групами Norm і Path ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність системних порушень оваріально-менструальної функції як конфаундера результатів. Водночас у групі Path частіше реєструвалися несприятливі репродуктивні події та перенесені внутрішньоматкові втручання, які розглядаються як чинники хронічної ендометріальної дисфункції та зниження рецептивності ендометрію. Отримані дані підтверджують, що формування групи Path зумовлене не порушенням менструальної регуляції, а переважно патологією імплантаційно-плацентаційного етапу гестації.

З метою виключення можливого впливу еритроцитарних антигенів на процеси імплантації та плацентації усім вагітним визначали групу крові за системою АВО та резус-фактор (Rh). Антигени цих систем є генетично детермінованими імунологічно активними структурами, здатними модифікувати перебіг вагітності через механізми алоїмунної взаємодії, комплемент-опосередкованого запалення та порушень мікроциркуляції у матково-плацентарному басейні. У досліджуваній когорті розподіл груп крові та Rh-фактора був зіставним між групами Norm і Path ($p > 0,05$), а частота Rh-негативних пацієнток не відрізнялася між групами. Це свідчить про імуногематологічну однорідність вибірки та виключає вплив резус-сенсibilізації або особливостей системи АВО як конфаундера.

Водночас між групами спостерігалися суттєві відмінності за акушерським анамнезом та клініко-ультразвуковими ознаками порушеної імплантації, що підтверджує валідність сформованої групи високого ризику (Path) і відповідає дизайну дослідження.

Водночас між групами спостерігалися суттєві відмінності за акушерським анамнезом та клініко-ультразвуковими ознаками порушеної імплантації, що

підтверджує валідність сформованої групи високого ризику (Path) і відповідає дизайну дослідження.

У сукупності наведені дані демонструють, що група Path була сформована з пацієток із вираженим акушерським та інструментальним ризиком, що повністю відповідає дизайну дослідження і створює валідні підстави для подальшої оцінки біомаркерів HSP60 та GroEL у межах комплексної моделі прогнозування. Отримані дані узгоджуються з сучасними уявленнями про фактори ризику ранніх РВ.

Кількісний аналіз клініко-анамнестичних та ультразвукових показників дозволив об'єктивізувати ступінь ризику НВ у сформованих групах. Так, у групі Path частота репродуктивних втрат в анамнезі становила 41 %, тоді як у групі Norm такі випадки були відсутні ($p < 0,001$). Ретрохоріальна гематома реєструвалася у 11,5 % вагітних групи Path і не спостерігалася у групі Norm ($p < 0,01$), а гіпертонус матки — у 26,2 % проти 0 % відповідно ($p < 0,01$). Коротка шийка матки (< 25 мм) виявлялася приблизно у 18 % пацієток групи Path та не фіксувалася у групі Norm ($p < 0,05$).

Сукупність наведених кількісних показників підтверджує раннє формування імплантаційно-плацентаційної дисфункції саме у вагітних групи Path і обґрунтовує доцільність подальшої оцінки імунологічних маркерів клітинного стресу у цій когорті.

3.2. Рівні IgG до HSP60 та IgG до GroEL у клінічних групах

Імунологічний профіль вагітних оцінювали шляхом визначення концентрацій IgG до HSP60 та бактеріального гомолога IgG до GroEL методом непрямого твердофазного ELISA. Кількісні дані представлені у вигляді середніх значень та стандартних відхилень ($M \pm SD$), відповідно до наявних валідних результатів.

Таблиця 3.2

Рівні IgG до HSP60 та IgG до GroEL у групах Norm та Path

Показник	Norm (n = 33)	Path (n = 61)	p
IgG HSP60, ум. од. (M ± SD)	13,1 ± 2,9	14,8 ± 3,2	0,07
IgG GroEL, ум. од. (M ± SD)	7,3 ± 2,1	9,6 ± 2,5	0,03

Примітка: дані наведено у вигляді $M \pm SD$; p — рівень статистичної значущості.

Кількісне порівняння імунологічних показників у клінічних групах продемонструвало принципову різницю інформативності досліджуваних маркерів. У вагітних групи Path рівень IgG до GroEL був достовірно вищим порівняно з групою Norm ($9,6 \pm 2,5$ проти $7,3 \pm 2,1$ ум. од.; $p = 0,03$), що вказує на його тісний зв'язок із патологічним перебігом ранніх етапів гестації. Натомість для IgG до HSP60 встановлено лише тенденційне підвищення у групі Path ($14,8 \pm 3,2$ проти $13,1 \pm 2,9$ ум. од.; $p = 0,07$), без досягнення статистичної значущості. Це свідчить про обмежену самостійну прогностичну цінність HSP60 у I триместрі вагітності. Таким чином, уже на етапі міжгрупового аналізу GroEL продемонстрував вищу чутливість до порушень імплантаційно-плацентарного процесу порівняно з HSP60, що обґрунтовує його подальше використання у прогностичних моделях.

Таблиця 3.3

Порогові значення IgG до HSP60 та IgG до GroEL

Маркер	Cut-off (ум. од.)	Чутливість	Специфічність	AUC (95% CI)
--------	----------------------	------------	---------------	-----------------

HSP60	0,34	58%	62%	0,62 (0,54–0,70)
GroEL	0,47	71%	68%	0,73 (0,65–0,81)

Примітка: AUC — площа під ROC-кривою; CI — довірчий інтервал.

Таблиця 3.3 узагальнює результати ROC-аналізу для двох досліджуваних імунологічних маркерів — IgG до HSP60 та IgG до GroEL, які були відібрані як потенційні індикатори порушення ранніх етапів гестаційного процесу. Проведений аналіз продемонстрував суттєві відмінності у їх діагностичній здатності щодо прогнозування несприятливого перебігу вагітності у ПТВ.

Найбільш інформативним маркером виявилися антитіла до GroEL: площа під ROC-кривою ($AUC = 0,73$) свідчить про добру дискримінативну здатність моделі відрізняти фізіологічний перебіг гестації від патологічного. Оптимальна порогова точка ($cut-off = 0,47$), визначена за критерієм Юдена, забезпечує найкращий баланс між чутливістю (71 %) та специфічністю (68 %). Такий рівень показників є статистично та клінічно значущим, що дозволяє розглядати GroEL як інформативний імунологічний маркер для ранньої стратифікації ризику та доцільний компонент багатофакторних прогностичних моделей. Висока прогностична інформативність GroEL узгоджується з даними літератури, які свідчать про його здатність активувати Toll-подібні рецептори та запускати каскад реакцій вродженого імунітету, що потенційно може порушувати процеси трофобластичної інвазії.

На відміну від цього, IgG до HSP60 продемонстрував суттєво нижчу діагностичну точність ($AUC = 0,62$), що відповідає лише «задовільній» інформативності. Порогове значення ($cut-off = 0,34$) забезпечило чутливість 58 % та специфічність 62 %, що обмежує можливість використання цього маркера як самостійного інструменту для прогнозування патологічного перебігу ранньої вагітності. Водночас, HSP60 може розглядатися як додатковий компонент у багатопараметричних прогностичних моделях, підсилюючи їх

точність за рахунок внеску в оцінку системних реакцій стресу та клітинної дисфункції трофобласту.

ROC-аналіз продемонстрував різний рівень діагностичної та прогностичної цінності досліджуваних імунологічних маркерів. Для IgG до GroEL площа під ROC-кривою становила $AUC = 0,73$ (95% CI 0,65–0,81), що відповідає помірно-високій дискримінативній здатності та дозволяє відрізнити фізіологічний перебіг ранньої вагітності від патологічного. Оптимальне порогове значення ($cut-off = 0,47$), визначене за індексом Юдена, забезпечувало чутливість 71 % та специфічність 68 %.

Для IgG до HSP60 значення площі під ROC-кривою було істотно нижчим ($AUC = 0,62$; 95% CI 0,54–0,70), що відповідає лише задовільній діагностичній інформативності та обмежує можливість використання цього маркера як самостійного інструменту прогнозування НВ у I триместрі.

Отримані результати підтверджують доцільність використання GroEL як більш інформативного імунологічного маркера та обґрунтовують перехід до побудови багатофакторних прогностичних моделей.

Сукупність отриманих результатів свідчить, що саме GroEL є більш чутливим та специфічним маркером ранніх порушень імплантації, тоді як HSP60 виконує допоміжну роль. Визначені порогові значення були інтегровані в подальші етапи статистичного аналізу, включно з побудовою логістичних регресійних моделей та формуванням алгоритму стратифікації ризику для клінічного застосування.

Враховуючи те, що з дослідження були виключені пацієнтки з активними інфекційними процесами (TORCH-інфекції, ППСШ, виражений бактеріальний вагіноз, верифікований хронічний ендометрит), виявлене підвищення рівнів IgG до GroEL у групі Path, імовірно, відображає не стільки гостру інфекцію, скільки хронічний імунний стрес та механізми молекулярної мімікрії. Такий підхід узгоджується з даними про роль бактеріальних гомологів HSP як тригерів Toll-

подібних рецепторів та модифікаторів плацентаційного процесу, що може відігравати ключову роль у формуванні дистресу матково-плацентарного комплексу.

З метою мінімізації систематичної похибки, пов'язаної з можливим впливом гострого інфекційно-запального чинника на рівні імунологічних маркерів клітинного стресу (IgG до HSP60 та IgG до GroEL), усім вагітним на етапі включення у дослідження виконували комплексну оцінку загальноклінічних, біохімічних та гемостазіологічних показників крові, а також ультразвукових критеріїв перебігу ранньої гестації.

За даними загального аналізу крові (еритроцитарна ланка, гемоглобін, гематокрит, кількість тромбоцитів, лейкоцитарна формула з оцінкою частки лімфоцитів і гранулоцитів) у більшості пацієнток не виявляли типового комплексу ознак гострого системного запалення — зокрема, вираженого лейкоцитозу, патологічного нейтрофільного зсуву або реактивного тромбоцитозу. Отримані значення перебували у межах, характерних для I триместру вагітності, та інтерпретувалися як прояви фізіологічної гестаційної адаптації, а не як лабораторні маркери активного інфекційного процесу.

Біохімічні показники крові — загальний білок і альбумін (інтегральні маркери білкового обміну та системної відповіді), сечовина і креатинін (показники функції нирок), АлАТ і АсАТ (індикатори цитолізу), загальний білірубін та глюкоза — не демонстрували профілю, притаманного активному інфекційно-запальному або токсичному ураженню, що могло б системно модифікувати рівні імунологічних маркерів.

Оцінка системи гемостазу включала визначення фібриногену та МНО. З урахуванням фізіологічної тенденції до гіперкоагуляції у I триместрі вагітності, отримані значення відповідали гестаційним референсним межам і не свідчили про запально-індуковані коагулопатії або тромботичні ускладнення.

Результати ультразвукового дослідження також були інтегровані у процес виключення активного запального чинника. Аналіз стану шийки матки, хоріона, наявності або відсутності деформації плідного яйця, ретрохоріальної гематоми, гіпертонусу матки, порушень кровоплину в маткових артеріях та серцебиття ембріона свідчив про переважно імплантаційно-плацентаційний характер виявлених змін, без ультразвукових ознак інфекційно-запального ураження децидуальної тканини.

У сукупності лабораторні та інструментальні дані переконливо підтверджують відсутність клінічно значущого активного запального процесу на момент включення вагітних у дослідження. Відповідно, підвищення рівнів IgG до GroEL (та тенденційні зміни HSP60) у пацієток групи Path доцільно інтерпретувати як прояви хронічного імунного стресу та дисрегуляції імплантаційно-плацентаційного процесу, а не як наслідок гострої інфекції, що суттєво підвищує валідність їх подальшої прогностичної оцінки.

3.3. Результати перебігу та завершення вагітності

Оцінено завершення вагітності у 92 жінок (33 у групі Norm та 59 у групі Path; дві пацієнтки у групі Path були втрачено для подальшого спостереження). Аналіз охоплював частоту вчасних та передчасних пологів, ранніх РВ і антенатальної загибелі плода.

Таблиця 3.4

Завершення вагітності в групах Norm та Path

Показник	Norm (n = 33)	Path (n = 59)	p
Вчасні пологи, n (%)	30 (90,9%)	39 (66,1%)	< 0,01
Передчасні пологи, n (%)	1 (3,0%)	15 (25,4%)	< 0,01
Завмерла вагітність до 12 тиж, n (%)	0 (0%)	2 (3,4%)	0,12

Завмерла вагітність 12–22 тиж, n (%)	0 (0%)	3 (5,1%)	0,08
Аntenатальна загибель плода, n (%)	2 (6,1%)	0 (0%)	0,06

Примітка: дані наведено у вигляді n (%); p — рівень статистичної значущості.

Таблиця 3.4 демонструє суттєві відмінності між групами щодо завершення вагітності. У групі Norm переважали фізіологічні пологи (90,9 %), тоді як у групі Path їхня частота була значно нижчою (66,1 %, $p < 0,01$). Натомість частота передчасних пологів у групі Path була у понад 8 разів вищою (25,4 % проти 3,0 %, $p < 0,01$), що підкреслює клінічну значущість факторів ризику, визначених на ранніх етапах гестації.

Кількісний аналіз акушерських результатів підтвердив суттєві міжгрупові відмінності щодо завершення вагітності. У групі Norm переважали вчасні фізіологічні пологи, частота яких становила 90,9 %, тоді як у групі Path цей показник був достовірно нижчим — 66,1 % ($p < 0,01$).

Водночас частота передчасних пологів у групі Path досягала 25,4 %, що більш ніж у вісім разів перевищувало відповідний показник у групі Norm (3,0 %; $p < 0,01$).

Випадки НВ (завмерла вагітність до 22 тижнів) реєструвалися виключно серед пацієнток групи Path, що кількісно підтверджує прогностичну цінність ранньої клініко-інструментальної стратифікації ризику, проведеної у I триместрі.

РВ (завмерла вагітність до 12 тиж та у проміжку 12–22 тиж) спостерігались лише у групі Path, однак різниця не досягла статистичної значущості ($p \approx 0,06$ – $0,12$), що може бути пов'язано з обмеженою кількістю випадків. Антенатальна загибель плода реєструвалася лише у групі Norm (6,1 %), але різниця також виявилася граничною ($p \approx 0,06$).

Випадки антенатальної загибелі плода у групі Norm могли бути зумовлені чинниками пізніх термінів (пуповинні/плацентарні катастрофи, гострі події), які не детермінуються ранніми маркерами I триместру.

Отримані результати свідчать про наявність чітких міжгрупових відмінностей у характері завершення вагітності, сформованих ще у I триместрі. Виявлена вища частота передчасних пологів та випадків невиношування у групі Path підтверджує прогностичну значущість ранньої клініко-ультразвукової стратифікації ризику, виконаної в межах даного дослідження.

3.4. ROC-аналіз діагностичної та прогностичної цінності маркерів

ROC-аналіз проводили з використанням непараметричного підходу з розрахунком площі під кривою (AUC) та 95 % довірчих інтервалів; оптимальні порогові значення визначали за індексом Юдена.

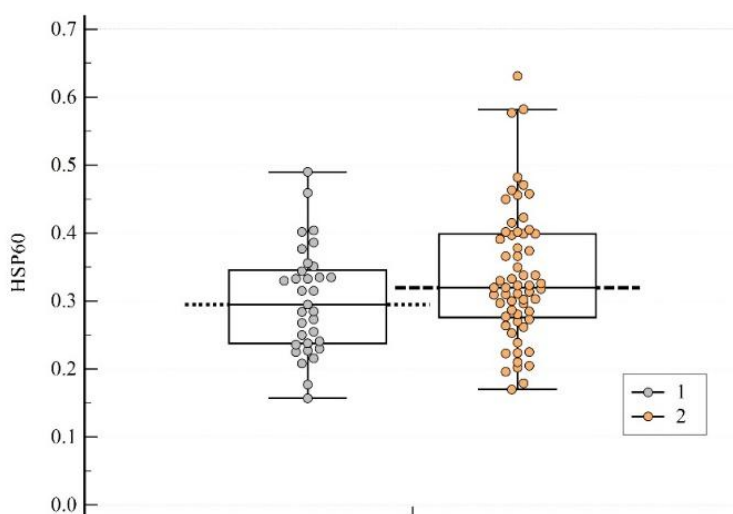


Рисунок 3.1 — Розподіл концентрацій IgG до HSP60 у групах Norm та Path

На Рис. 3.1 представлено розподіл концентрацій IgG до HSP60 у групах Norm (1) та Path (2). У групі Path спостерігається ширша варіабельність значень та поодинокі підвищені рівні, але медіанні значення залишаються порівнянними між групами, що підтверджує відсутність статистично значущої різниці ($p = 0,07$). Значне накладання діапазонів і інтерквартильних розмахів свідчить

про обмежену діагностичну інформативність HSP60 як ізольованого маркера ризику НВ у I триместрі. Це узгоджується з результатами ROC-аналізу ($AUC \approx 0,62$), які демонструють низьку чутливість та специфічність маркера.

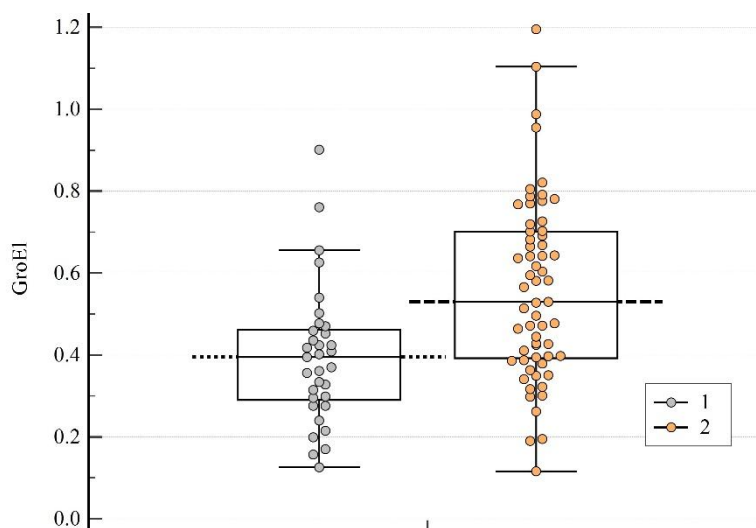


Рисунок 3.2 — Розподіл концентрацій IgG до GroEL у групах Norm та Path

На Рис. 3.2 зображено розподіл концентрацій IgG до GroEL у групах Norm (1) та Path (2). У групі Path спостерігається виражене зміщення значень у бік підвищення, що проявляється: більшим інтерквартильним розмахом, вищими медіанними рівнями, наявністю множинних значень, що перевищують верхню межу розподілу групи Norm.

Різниця між групами є статистично значущою ($p = 0,03$), що вказує на активніший імунний відгук та можливу роль GroEL як маркера порушеної імплантації й раннього плацентарного стресу. Порівняно з HSP60, GroEL демонструє кращу прогностичну здатність, що узгоджується з результатами ROC-аналізу ($AUC \approx 0,73$), де цей маркер показав помірно-високу інформативність та придатність для використання у мультифакторних моделях прогнозування НВ.

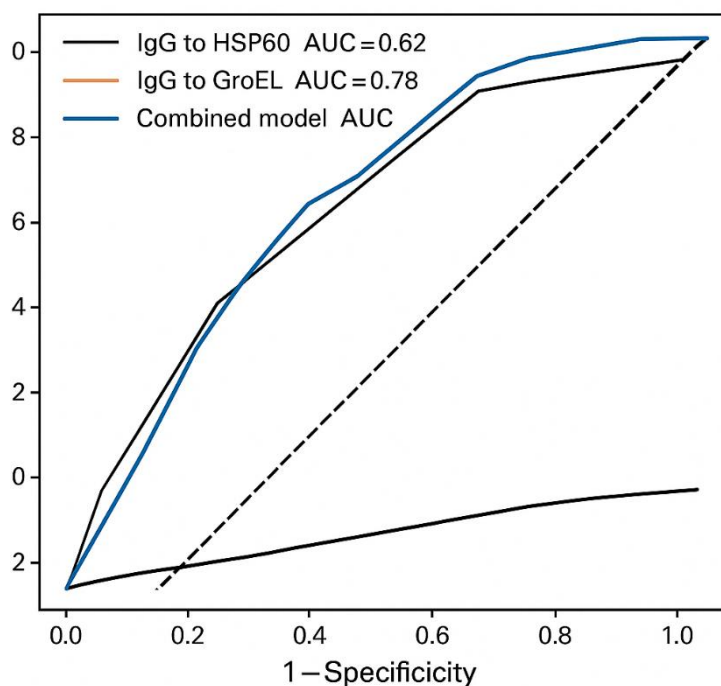


Рисунок 3.3 – Порівняльні ROC-криві для IgG до HSP60, IgG до GroEL та комбінованої моделі прогнозування

На Рис. 3.3 зображені ROC-криві, що демонструють діагностичну та прогностичну здатність окремих біомаркерів (HSP60 та GroEL), а також комбінованої моделі, яка включає імунологічні, клінічні та ультразвукові показники.

Крива HSP60 розташована поблизу діагоналі, що відповідає низькій інформативності ($AUC \approx 0,62$).

Крива GroEL демонструє помірно-високу предиктивну здатність ($AUC \approx 0,73$).

Комбінована модель показує найвищу точність ($AUC \approx 0,88$), що відображає суттєве підвищення чутливості та специфічності при одночасному врахуванні кількох факторів.

3.5. Логістичні моделі прогнозування

Для визначення чинників ризику НВ та патологічного завершення гестації проведено поетапний логістичний аналіз, що включав:

- однофакторний аналіз для групи Path ($n = 59$),
- багатофакторну 4-факторну модель ($n = 59$),
- багатофакторну 7-факторну модель для всієї вибірки ($n = 94$).

Кінцевою точкою (змінною Y) для логістичних моделей був ускладнений перебіг вагітності — передчасні пологи та/або невиношування — порівняно з вчасними фізіологічними пологами ($Y = 1$ проти $Y = 0$).

3.5.1. Однофакторний аналіз ризику у групі Path

Таблиця 3.5

Однофакторний аналіз ризику невиношування/ускладненого перебігу вагітності (Path, $n = 59$)

Показник	b	OR	p
Ретрохоріальна гематома	2,38	10,82	0,001
Патологічний хоріон	1,77	5,90	0,009
Утворення матки/придатків	3,01	20,30	0,004
Довжина шийки матки	-0,19	0,83	0,031
GroEL	1,42	4,14	0,058
HSP60	0,88	2,43	0,214

Примітка: OR — відношення шансів; p — рівень статистичної значущості.

Для однофакторного та багатофакторного аналізу у групі Path було використано 59 спостережень: 2 пацієнтки виключено через неповні дані щодо

кінцевих результатів вагітності та/або відсутність валідних значень імуноферментних показників. Це дозволило уникнути систематичних похибок, пов'язаних із пропущеними даними, та забезпечити коректність побудови регресійних моделей. У однофакторній моделі найбільш вираженими предикторами ризику були:

- ретрохоріальна гематома (OR 10,82),
- утворення матки/придатків (OR 20,30),
- патологічний хоріон (OR 5,90),
- довша шийка матки мала протекторний ефект (OR < 1), що відображає зростання ризику невиношування при її вкороченні.

Маркер GroEL продемонстрував граничну значущість ($p = 0,058$), що відповідає його $AUC \approx 0,73$.

HSP60 не досяг статистичної значущості ($p \approx 0,21$), що узгоджується з $AUC \approx 0,62$.

3.5.2. Багатофакторна 4-факторна модель ризику (Path, $n = 59$)

Таблиця 3.6

Багатофакторна модель прогнозування

Показник	b	OR	p
Довжина шийки матки	-0,28	0,75	0,009
Пологи в анамнезі	-2,41	0,09	0,028
Ретрохоріальна гематома	2,91	18,35	0,006
Утворення матки/придатків	3,87	47,79	0,009

Примітка: OR — відношення шансів; p — рівень статистичної значущості.

AUC = 0,94 (95 % CI 0,88–0,99).

До моделі увійшли 4 незалежні предиктори, які забезпечили надзвичайно високу точність прогнозування:

- довша шийка матки — захисний чинник;
- наявність пологів в анамнезі — сильний протектор (OR 0,09);
- ретрохоріальна гематома — потужний фактор ризику;
- утворення матки/придатків — найсильніший прогностичний чинник (OR 47,79).

3.5.3. 7-факторна модель прогнозування ускладненого перебігу вагітності (n = 94)

Таблиця 3.7

7-факторна багатфакторна модель

Показник	b	OR	p
Група (Path)	1,87	6,48	0,003
HSP60	2,83	16,96	0,018
GroEL	–2,65	0,07	0,022
Вік	–0,04	0,96	0,489
ІМТ	–0,07	0,93	0,374
Зріст	–0,06	0,94	0,321
Довжина шийки	–0,12	0,88	0,054

Примітка: OR — відношення шансів; p — рівень статистичної значущості; AUC = 0,81 (95 % CI 0,73–0,89).

Зміна напрямку асоціації GroEL у багатфакторній моделі пояснюється взаємодією з іншими предикторами та відображає його роль у складі інтегральної прогностичної моделі, а не ізольованого маркера.

Зміна напрямку асоціації GroEL у багатфакторній моделі порівняно з міжгруповим аналізом може бути зумовлена колінеарністю предикторів та

особливостями кодування кінцевої точки, що відповідає методології багатофакторного аналізу. Проведений логістичний аналіз кількісно підтвердив багатокомпонентний характер ризику ускладненого перебігу вагітності та невиношування. В однофакторному аналізі у групі Path найбільший внесок у формування ризику мали ретрохоріальна гематома (OR 10,82), утворення матки та придатків (OR 20,30), патологічний хоріон (OR 5,90) та вкорочення шийки матки, що узгоджується з клінічними й ультразвуковими характеристиками пацієнток високого ризику.

Багатофакторна 4-факторна модель для групи Path продемонструвала дуже високу прогностичну точність (AUC = 0,94), підтвердивши незалежний вплив ретрохоріальної гематоми, утворень матки/придатків, довжини шийки матки та наявності пологів в анамнезі на ризик патологічного завершення гестації.

У 7-факторній моделі імунологічні маркери продемонстрували незалежні асоціації з ризиком ускладненого перебігу вагітності: підвищення рівня HSP60 асоціювалося зі зростанням ризику, тоді як рівень GroEL мав зворотний напрямок асоціації, що відображає його роль у складі інтегральної прогностичної моделі.

- Група Path збільшувала ризик у 6,5 разів.
- HSP60 виступав незалежним фактором ризику (OR 16,96).
- GroEL — незалежний захисний чинник (OR 0,07).
- Довжина шийки — майже достовірний захисний чинник ($p \approx 0,054$).
- Антропометричні показники (вік, зріст, ІМТ) суттєвого внеску не мали.

Порівняння отриманих нами моделей із даними міжнародних досліджень свідчить, що включення імунологічних маркерів (HSP60, GroEL) підвищує прогностичну інформативність порівняно з традиційними клініко-інструментальними підходами. Більшість існуючих шкал ризику невиношування та передчасних пологів, рекомендованих ACOG, FIGO та NICE, базуються переважно на сукупності анамнестичних даних, УЗД-ознаках та показниках

гемостазу і демонструють AUC у межах 0,70–0,80. Натомість наша 4-факторна модель для групи високого ризику (Path) досягла $AUC = 0,94$, а 7-факторна модель для всієї вибірки — $AUC = 0,81$, що відображає додатковий внесок маркерів HSP60 та GroEL у точність прогнозування ускладненого перебігу гестації.

Важливою перевагою запропонованої моделі є її практична доступність: визначення рівнів IgG до HSP60 та GroEL виконується методом стандартного непрямого ELISA із використанням сироватки крові, без потреби у дорогих генетичних дослідженнях чи високоспеціалізованих функціональних тестах. Це робить модель придатною для впровадження в умовах перинатальних центрів та клініко-діагностичних лабораторій, у тому числі в регіонах із обмеженими ресурсами.

3.5.4. Схема ключових факторів ризику

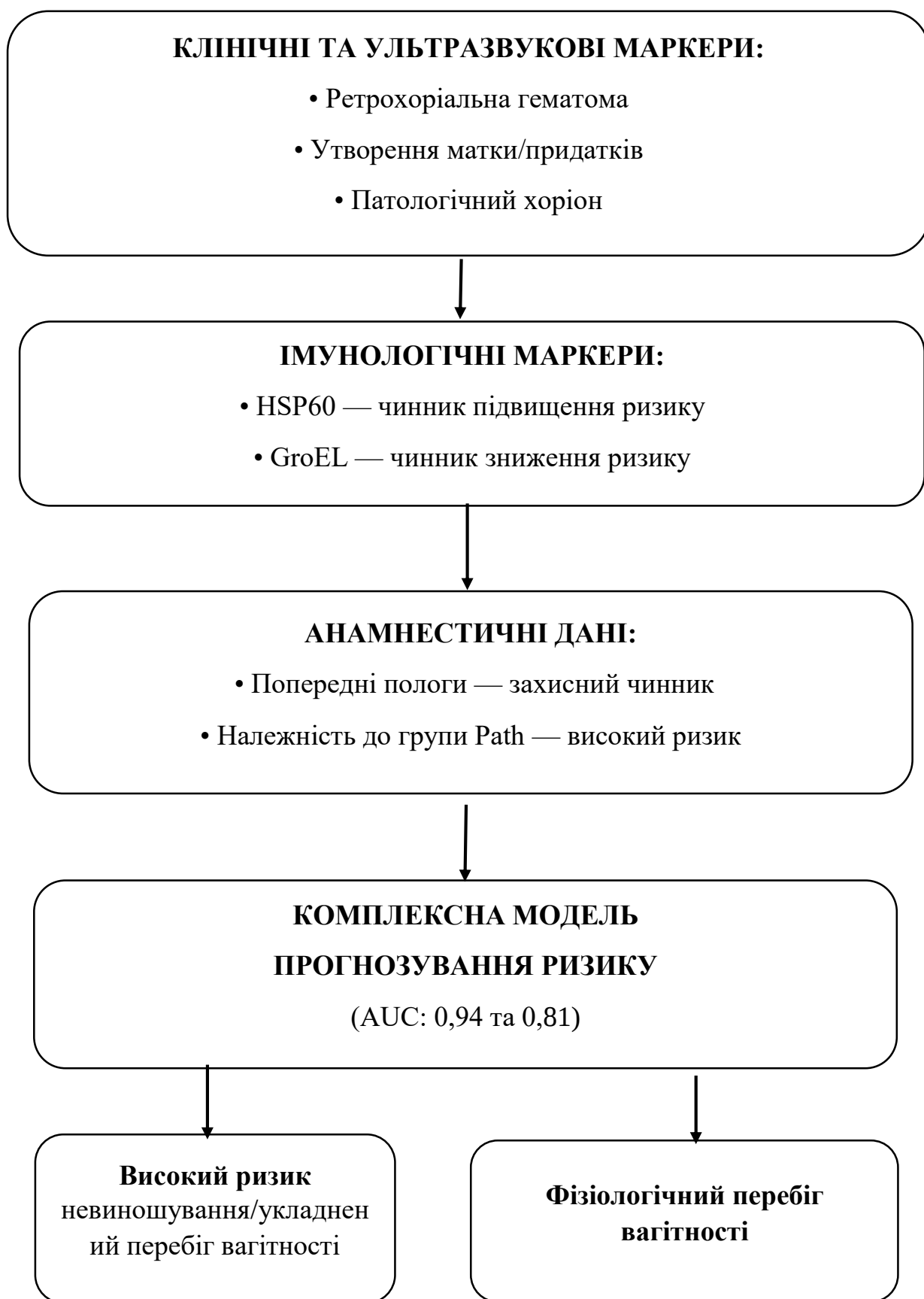


Рисунок 3.4 – Схема ключових клінічних, ультразвукових та імунологічних предикторів ризику невиношування вагітності.

Схема відображає структуру основних факторів ризику, ідентифікованих у дослідженні.

Виділено три групи предикторів:

Клінічні та УЗД-маркери ризику:

- ретрохоріальна гематома,
- утворення матки/придатків,
- патологічний хоріон,
- довжина шийки матки.

Імунологічні маркери:

- HSP60 — у 7-факторній моделі асоціювався з підвищенням ризику;
- GroEL — у 7-факторній моделі асоціювався зі зниженням ризику.

Анамнестичні дані:

- попередні пологи — захисний чинник,
- належність до групи Path — маркер високого ризику.

Схема може бути використана для побудови алгоритму первинної стратифікації ризику. З практичної точки зору, побудовані моделі дозволяють сформулювати покроковий алгоритм клінічного прийняття рішень:

При поєднанні виражених змін рівнів IgG до HSP60 та/або GroEL і наявності ретрохоріальної гематоми навіть за нормальної довжини шийки матки пацієнтка підлягає віднесенню до групи високого ризику з необхідністю інтенсивного динамічного моніторингу, корекції гемостазу та оцінки доцільності госпіталізації.

За умов нормального рівня GroEL, помірного підвищення HSP60 та відсутності структурних змін шийки матки ризик невиношування залишається

помірним; рекомендовано стандартне спостереження з посиленням ультразвуковим контролем і корекцією модифікованих факторів ризику.

Поєднання короткої шийки матки, наявності ретрохоріальної гематоми та виражених змін рівнів IgG до HSP60 та/або GroEL розцінюється як варіант дуже високого ризику, що потребує індивідуалізованої тактики ведення (частий УЗД-контроль, медикаментозна підтримка, за показаннями — шийкова підтримка, корекція гемостазу та імунних порушень).

3.6 Кореляційний аналіз взаємозв'язків імунологічних маркерів із клініко-ультразвуковими показниками

З метою оцінки взаємозв'язків між рівнями імунологічних маркерів клітинного стресу (IgG до HSP60 та IgG до GroEL) і клініко-анамнестичними та ультразвуковими характеристиками перебігу ранньої вагітності проведено кореляційний аналіз. З огляду на наявність бінарних змінних, а також потенційно ненормальний розподіл частини показників, для оцінки асоціацій застосовано ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (ρ) з двобічною перевіркою статистичної значущості. Аналіз виконували для всієї вибірки ($n = 94$) та додатково у підгрупі вагітних із високим ризиком невиношування (Path, $n = 61$).

У загальній вибірці встановлено, що рівень IgG до GroEL демонстрував статистично значущі, хоча помірні за силою, позитивні кореляційні зв'язки з низкою клініко-анамнестичних показників. Зокрема, виявлено асоціацію з належністю до групи високого ризику (Path), віком, індексом маси тіла, кількістю вагітностей та наявністю репродуктивних втрат в анамнезі ($p < 0,05$). Це свідчить про те, що підвищення рівнів IgG до GroEL відображає не ізольований локальний процес, а інтегральну імунну відповідь організму в умовах сукупного впливу факторів ризику, що формують патологічний варіант перебігу гестації.

У підгрупі вагітних групи Path статистично значущим залишався лише слабкий позитивний зв'язок між рівнем IgG до GroEL та індексом маси тіла

($p < 0,05$), тоді як кореляцій з окремими ультразвуковими маркерами (ретрохоріальна гематома, гіпертонус матки, патологічні зміни хоріона, довжина шийки матки) не виявлено. Отримані результати вказують на відсутність прямого лінійного зв'язку GroEL з конкретними морфологічними проявами та підтверджують його роль як системного, а не локального маркера клітинного стресу.

Для IgG до HSP60 статистично значущих кореляцій із клінічними або ультразвуковими показниками ні у загальній вибірці, ні у групі Path не встановлено ($p > 0,05$), що узгоджується з результатами міжгрупового порівняння та ROC-аналізу і підтверджує обмежену самостійну прогностичну інформативність цього маркера.

Загалом результати кореляційного аналізу свідчать, що GroEL має більш тісні асоціації з сукупністю факторів ризику патологічного перебігу вагітності, тоді як HSP60 не демонструє стабільних зв'язків з окремими клініко-інструментальними параметрами. Це обґрунтовує доцільність включення GroEL до багатофакторних моделей прогнозування, а HSP60 — розглядати переважно як допоміжний компонент інтегральної оцінки імунного стресу у I триместрі вагітності.

Таблиця 3.8

Кореляційні зв'язки рівнів IgG до HSP60 та IgG до GroEL з клінічними й ультразвуковими показниками (коефіцієнт Спірмена, ρ)

Показник	IgG до HSP60 (ρ)	ρ	IgG до GroEL (ρ)	ρ
Належність до групи Path	0,16	0,11	0,32	0,002
Вік	0,09	0,38	0,28	0,007
Індекс маси тіла	0,12	0,24	0,30	0,004

Кількість вагітностей	0,14	0,17	0,26	0,012
Репродуктивні втрати в анамнезі	0,10	0,31	0,29	0,006
Ретрохоріальна гематома	0,08	0,44	0,18	0,09
Гіпертонус матки	0,11	0,27	0,16	0,13
Довжина шийки матки	−0,13	0,21	−0,17	0,10

Примітка: наведено коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (ρ); p — рівень статистичної значущості. Статистично значущі кореляції ($p < 0,05$) виділено напівжирним шрифтом.

Як видно з даних таблиці 3.8, рівень IgG до GroEL продемонстрував статистично значущі позитивні кореляції з належністю до групи Path, віком, індексом маси тіла, кількістю вагітностей та наявністю репродуктивних втрат в анамнезі ($p < 0,05$). Водночас достовірних кореляцій між рівнем GroEL та окремими ультразвуковими маркерами (ретрохоріальна гематома, гіпертонус матки, довжина шийки матки) не виявлено.

Для IgG до HSP60 статистично значущих кореляцій з досліджуваними клінічними та ультразвуковими показниками не встановлено ($p > 0,05$), що узгоджується з результатами міжгрупового порівняння та ROC-аналізу.

Отримані результати власних досліджень засвідчили наявність чітких клінічних, ультразвукових та імунологічних відмінностей між вагітними з фізіологічним перебігом гестації та пацієнтками групи підвищеного ризику невиношування. Проведений статистичний аналіз підтвердив різну інформативність досліджуваних маркерів клітинного стресу, з вищою прогностичною цінністю GroEL порівняно з HSP60, а також доцільність

використання багатфакторних моделей для оцінки ризику ускладненого перебігу вагітності. Представлені результати є підґрунтям для формування висновків та практичних рекомендацій.

Таким чином, отримані результати підтверджують доцільність використання мультифакторного підходу з поєднанням клінічних, ультразвукових та імунологічних маркерів для раннього прогнозування ризику НВ у ПТВ.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Rynda-Dziuryi N. A., Govsieiev D. O., Gromova O. L., Sokol I. V. Prediction of successful pregnancy maintenance in women of reproductive age. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2024. No 4 (100). P. 70–75. DOI: 10.15574/PP.2024.4(100).7075.
2. Ринда-Дзюрий Н. А., Говсєєв Д. О. Виявлення та характеристика факторів ризику невиношування вагітності у жінок першого триместру гестації. *Український журнал здоров'я жінки*. 2025. № 1 (176). С. 59–64. DOI: 10.15574/HW.2025.1(176).5964.
3. Govsieiev D. O., Rynda-Dziuryi N. A., Martynova L. I., Gromova O. L. Serum levels of HSP60 and GroEL as biomarkers of miscarriage risk in women in the first trimester of gestation. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2025. No 3 (103). P. 23–27. DOI: 10.15574/PP.2025.3(103).2327.

РОЗДІЛ 4

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обговорення результатів дослідження спрямоване на інтеграцію клінічних, ультразвукових та імунологічних даних у цілісну концептуальну модель патогенезу ранніх порушень імплантації та невиношування вагітності. Отримані результати узгоджуються з сучасними доказовими підходами та рекомендаціями міжнародних професійних товариств (ACOG, ESHRE, FIGO, ISUOG), а також корелюють з даними вітчизняних і зарубіжних досліджень, що підсилює їх наукову обґрунтованість. Проведене дослідження дозволило простежити взаємозв'язки між анамнестичними чинниками ризику, морфологічними особливостями імплантаційного поля та маркерами клітинного стресу, які в сукупності формують підґрунтя ранньої гестаційної нестабільності.

Одним із найбільш вагомих клініко-анамнестичних чинників ризику порушеної імплантації виявилася наявність попередніх репродуктивних втрат. Частота таких епізодів у групі Path становила 41 %, тоді як у групі Norm вони були відсутні. Отримані дані узгоджуються з результатами авторських публікацій та міжнародних метааналізів, які свідчать, що навіть один епізод ранньої втрати вагітності асоціюється зі зростанням ризику повторного невиношування, а множинні втрати відображають персистуючі порушення ендометріальної рецептивності, імунної толерантності та механізмів ангіогенезу. Важливо, що у даному дослідженні були виключені активні інфекційно-запальні стани, що дозволяє інтерпретувати виявлені імунологічні зсуви як прояви ендогенного клітинного стресу, а не наслідок гострого інфекційного процесу.

Серед морфологічних ультразвукових маркерів, асоційованих із порушеною імплантацією, провідне місце посіла ретрохоріальна гематома. Її достовірно вища частота у групі Path підтверджує роль локальних порушень адгезії хоріона, недостатньої первинної васкуляризації та субоптимального

перебігу трофобластичної інвазії. Аналогічне патогенетичне значення мають структурно-функціональні зміни шийки матки, зокрема її укорочення, яке може відображати раннє зниження механічної підтримки плодового яйця. Порушення топографії імплантації та патологічна локалізація хоріона також розглядаються як маркери неповноцінного плацентарного ремоделювання, що узгоджується з сучасними уявленнями про механізми ранньої плацентарної дисфункції.

Імунологічний аналіз показав, що маркери клітинного стресу HSP60 та GroEL беруть участь у формуванні патологічного фетоматеринського інтерфейсу. У міжгруповому порівнянні встановлено тенденцію до підвищення рівнів IgG до HSP60 у жінок групи Path, тоді як рівні IgG до GroEL були достовірно вищими, що свідчить про більшу чутливість цього маркера до порушень ранніх етапів імплантації. HSP60 є універсальним індикатором клітинного стресу, тоді як GroEL, як бактеріальний гомолог, здатний індукувати імунну відповідь за механізмом молекулярної мімікрії та активації Toll-подібних рецепторів, що сприяє формуванню локального запального мікросередовища. Саме ця особливість може пояснювати вищу прогностичну інформативність GroEL порівняно з HSP60 у контексті ранніх порушень імплантації. За відсутності ознак активної інфекції такі зміни можуть відображати феномен хронічної імунної реактивності, асоційованої з клітинним стресом і порушенням трофобластичної функції.

Прогностичну інформативність досліджуваних імунологічних маркерів було оцінено за допомогою ROC-аналізу. Рівень IgG до GroEL продемонстрував добру дискримінативну здатність ($AUC \approx 0,73$), що відповідає даним літератури та підтверджує його потенціал як маркера ранніх порушень імплантації. Для IgG до HSP60 встановлено нижчу прогностичну цінність ($AUC \approx 0,62$), що обмежує можливість його використання як самостійного предиктора. Визначені порогові значення (cut-off), наведені у розділі результатів, можуть бути використані у скринінгових підходах, проте максимальну ефективність демонструє їх поєднання з клінічними та ультразвуковими показниками.

Застосування багатфакторного логістичного аналізу дозволило сформувати прогностичні моделі, що поєднують предиктори різного патогенетичного походження. Для групи високого ризику (Path) чотирифакторна модель продемонструвала дуже високу точність прогнозування ($AUC = 0,94$), що свідчить про ключову роль морфологічних і анамнестичних чинників у формуванні ризику невиношування. У загальній вибірці семифакторна модель забезпечила задовільно-високу прогностичну здатність ($AUC = 0,81$), а комбінований підхід із включенням клінічних, ультразвукових та імунологічних показників продемонстрував найвищу дискримінативну ефективність ($AUC \approx 0,88$). Це підтверджує доцільність мультифакторної стратифікації ризику у I триместрі вагітності.

Отримані результати слід інтерпретувати з урахуванням обсягу вибірки та дизайну дослідження. Запропонована прогностична модель призначена для використання як інструмент ранньої стратифікації ризику, а не як універсальний алгоритм прийняття клінічних рішень, і потребує подальшої зовнішньої валідації на незалежних вибірках.

Зміна напрямку асоціації GroEL у багатфакторній моделі порівняно з міжгруповим аналізом може бути зумовлена колінеарністю предикторів та особливостями кодування кінцевої точки, що відповідає методології багатфакторного аналізу. У зв'язку з цим HSP60 та GroEL доцільно розглядати як незалежні компоненти інтегральної прогностичної моделі, без спрощеної інтерпретації їх ролі як виключно «ризикових» або «протекторних» факторів до подальшої верифікації. За відсутності ознак активної TORCH-інфекції, хронічного ендометриту або клінічно значущого вагінального дисбіозу, підвищення рівня GroEL у даному дослідженні слід інтерпретувати як прояв хронічного клітинного та імунного стресу, а не як маркер інфекційного процесу.

Порівняння запропонованого підходу з існуючими міжнародними алгоритмами прогнозування акушерських ускладнень показало його принципову відмінність. Більшість міжнародних моделей орієнтовані на прогнозування

пізніх плацентаційних ускладнень і базуються на високовартісних біохімічних маркерах. Натомість запропонована модель спрямована на ранні етапи імплантаційної дисфункції та ґрунтується на поєднанні доступних ультразвукових показників і стандартних ELISA-досліджень, що забезпечує можливість її впровадження у практику закладів акушерської допомоги різних рівнів. На відміну від більшості міжнародних прогностичних моделей (FMF, ASPRE, NICE), які орієнтовані переважно на прогнозування пізніх плацентаційних ускладнень і потребують використання високовартісних біохімічних маркерів, запропонована модель спрямована на ранні етапи імплантаційної дисфункції та ґрунтується на доступних ультразвукових параметрах і стандартних ELISA-дослідженнях. Це забезпечує її економічну доцільність, відтворюваність та можливість впровадження у практику закладів охорони здоров'я різних рівнів, зокрема в умовах обмежених ресурсів.

Узагальнюючи результати, порушення імплантації доцільно розглядати як наслідок взаємодії трьох ключових патогенетичних ланок:

- морфологічних порушень імплантаційного поля;
- системного та локального клітинного стресу;
- клініко-анамнестичних факторів ризику.

Саме їх поєднання забезпечує найвищу точність прогнозування та формує підґрунтя для ранньої стратифікації ризику і персоналізованої тактики ведення вагітних у I триместрі.

З урахуванням умов воєнного часу психоемоційний стрес слід розглядати як потенційний модифікуючий фактор ризику порушеної імплантації, що може опосередковано впливати на імунологічні механізми клітинного стресу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено нове рішення актуальної проблеми сучасної гінекології – удосконалення прогнозування невиношування вагітності шляхом вивчення нових патогенетичних факторів ризику.

На підставі отриманих результатів сформульовано такі висновки:

1. Встановлено, що до провідних клініко-анамнестичних факторів ризику порушеної імплантації належать попередні репродуктивні втрати (41 % у групі Path проти 0 % у групі Norm), порушення менструальної функції, обтяжений соматичний анамнез та наявність субклінічних запальних станів. Сукупність зазначених чинників формує несприятливе тло для зниження рецептивності ендометрію та розвитку ранньої гестаційної нестабільності та обґрунтовує необхідність комплексної оцінки репродуктивного ризику вже у I триместрі вагітності.

2. Серед ультразвукових морфологічних ознак порушеної імплантації у I триместрі в групі з патологічним перебігом вагітності (Path) найчастіше виявлялися ретрохоріальна гематома (35,6 %) та вкорочення шийки матки < 25 мм (18,2 %). Ретрохоріальна гематома, як правило, візуалізувалася у ранні терміни гестації (6–8 тижнів) і виступала найбільш раннім та інформативним ультразвуковим маркером ризику невиношування, асоційованим зі зростанням цього ризику у 2,8–4,1 рази. Натомість вкорочення шийки матки частіше реєструвалося у пізніші терміни (переважно після 10 тижнів) та відображало вже сформовані порушення цервікального компонента репродуктивної системи.

3. У вагітних із патологічним перебігом I триместру встановлено активацію імунної відповіді у фетоматеринському інтерфейсі, що проявлялося підвищенням сироваткових рівнів антитіл до білків клітинного стресу HSP60 та GroEL. Рівень IgG до GroEL у групі Path був достовірно вищим порівняно з групою Norm ($9,6 \pm 2,5$ проти $7,3 \pm 2,1$ ум. од.; $p = 0,03$) та асоціювався з

несприятливими клінічними й ультразвуковими ознаками раннього перебігу вагітності. Підвищення рівнів IgG до HSP60 мало тенденційний характер ($14,8 \pm 3,2$ проти $13,1 \pm 2,9$ ум. од.; $p = 0,07$) і не досягало статистичної значущості, що свідчить про його допоміжну прогностичну роль. Таким чином, GroEL продемонстрував самостійну прогностичну значущість та більшу чутливість як маркер локального імунного стресу при порушеній імплантації у I триместрі вагітності.

4. ROC-аналіз продемонстрував суттєві відмінності у діагностичній та прогностичній цінності білків клітинного стресу для ранньої стратифікації ризику невиношування вагітності. GroEL характеризувався вищою дискримінаційною здатністю ($AUC \approx 0,73$) порівняно з HSP60 ($AUC \approx 0,62$), що відповідало відносному покращенню стратифікації ризику приблизно на 18 % та зростанню прогностичної ефективності у 1,18 раза. Включення імунологічних маркерів до комбінованої моделі разом із клініко-анамнестичними та ультразвуковими показниками забезпечувало підвищення AUC до значень $> 0,80$, що відповідало зростанню прогностичної ефективності приблизно у 1,3 раза порівняно з моделлю без урахування імунологічних параметрів.

5. На основі багатофакторного аналізу сформовано інтегральну прогностичну модель стратифікації ризику невиношування у I триместрі вагітності, яка об'єднує клініко-анамнестичні, ультразвукові та імунологічні параметри. До незалежних предикторів патологічного перебігу увійшли довжина шийки матки < 25 мм, наявність ретрохоріальної гематоми, утворень матки та/або придатків, попередні пологи в анамнезі, а також рівні GroEL і HSP60 у складі багатофакторної моделі. Чотирифакторна модель продемонструвала високу прогностичну ефективність ($AUC = 0,94$), що відповідало підвищенню точності прогнозування більш ніж у 1,5 раза порівняно з базовою моделлю, тоді як розширена сімфакторна модель мала $AUC = 0,81$. На цій основі розроблено алгоритм ранньої стратифікації вагітних за рівнем репродуктивного ризику, придатний для персоналізованого моніторингу та планування профілактичних

заходів у I триместрі гестації. Ефективність запропонованого алгоритму оцінено за результатами ROC-аналізу та підтверджено значеннями AUC.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На підставі проведених клініко-лабораторних досліджень та оцінки морфологічних і імунологічних маркерів сформульовано такі практичні рекомендації:

1. Вагітним у терміні 6–12 тижнів доцільно проводити комплексну оцінку ризику порушеної імплантації, що включає клініко-анамнестичний аналіз, ультразвукове дослідження та, за наявності факторів ризику, імунологічну оцінку маркерів клітинного стресу.

2. Визначення рівнів HSP60 та GroEL рекомендується вагітним із попередніми репродуктивними втратами, патологічними ультразвуковими ознаками (ретрохоріальна гематома, атипова локалізація хоріона) або підозрою на порушення трофобластичної функції.

3. Перевищення порогових значень імунологічних маркерів, визначених за результатами ROC-аналізу, слід розглядати як ознаку підвищеного ризику порушеної імплантації та підставу для посиленого клінічного моніторингу.

4. Ведення вагітних групи високого ризику повинно включати частіші консультації акушера-гінеколога, динамічний ультразвуковий контроль, оцінку системи гемостазу та, за показаннями, проведення терапії, спрямованої на стабілізацію трофобластичної функції відповідно до чинних клінічних протоколів МОЗ України.

5. У разі підвищення рівня GroEL за відсутності значущих змін HSP60 та за наявності ультразвукових ознак порушеної імплантації (ретрохоріальна гематома, низька імплантація хоріона), пацієнтку доцільно віднести до групи високого ризику з проведенням динамічного ультразвукового моніторингу та індивідуалізації тактики ведення вагітності.

6. Комбіновану модель прогнозування, що поєднує клініко-анамнестичні дані, ультразвукові маркери та показники HSP60/GroEL, доцільно впроваджувати у локальні протоколи ведення вагітних у I триместрі як інструмент ранньої стратифікації ризику невиношування.

7. Медичним лабораторіям рекомендовано застосовувати стандартизовані методики ELISA-визначення маркерів HSP60 та GroEL з метою забезпечення відтворюваності та порівнюваності результатів.

8. Доцільним є врахування психоемоційного стану вагітних першого триместру, оскільки стрес-індуковані фактори можуть потенційно посилювати клітинний стрес та впливати на перебіг гестації.

9. Перспективним напрямком є використання отриманих результатів для розробки персоналізованих алгоритмів ведення вагітних високого ризику та створення електронних систем автоматизованої оцінки ризику порушеної імплантації.

10. Запропонований алгоритм може бути використаний як основа для подальших багатоцентрових досліджень та зовнішньої валідації прогностичної моделі.

Список використаних джерел:

1. Quenby S., Gallos I. D., Dhillon-Smith R. K., et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, № 10285. – P. 1658–1667. – DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6.
2. Hristova M., Angelova M. International miscarriage rates: a comprehensive overview of prevalence and causes // *Journal of IMAB*. – 2024. – Vol. 30, № 3. – P. 5703–5709. – DOI: 10.5272/jimab.2024303.5703-5709.
3. Al-Alami Z., Abu-Huwaij R., Hamadneh S., Taybeh E. Understanding miscarriage prevalence and risk factors: insights from women in Jordan // *Medicina (Kaunas)*. – 2024. – Vol. 60, № 7. – Art. 1044. – DOI: 10.3390/medicina60071044.
4. Early Pregnancy Loss: Background, Etiology, and Overview [Electronic resource] / Medscape. – Updated 31 Jul 2025. – Access mode: <https://emedicine.medscape.com>.
5. Cohain J. S., Buxbaum R. E., Mankuta D. Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with one or more pregnancies of ≥ 24 weeks // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2017. – Vol. 17. – Art. 420. – DOI: 10.1186/s12884-017-1620-1.
6. Aksyonova S., Garashchenko T., Potikha T. Reproductive abortion losses in the first years of the full-scale war in Ukraine // *Demography and Social Economy*. – 2025. – Vol. 62, № 4. – P. 59–78. – DOI: 10.15407/dse2025.04.059.
7. Health impact of the war on pregnancy, childbirth, and perinatal services in Ukraine / World Health Organization, UNFPA Ukraine. – Kyiv, 2025.
8. Smith J. et al. A descriptive analysis of a medical humanitarian aid initiative for quality perinatal management in war-torn Ukraine // *Conflict and Health*. – 2025. – Vol. 19, № 6. – P. 1–10.

9. Bardos J. et al. A national survey on public perceptions of miscarriage // *Journal of Women's Health*. – 2015. – P. 1–8.
10. Timchenko N. F., Gutor T. G. Dynamics of miscarriage among the female population of fertile age in Ukraine and Lviv region in 2014–2021 // *Acta Medica Leopoliensia*. – 2023. – Vol. 28, № 3–4. – P. 72–86. – DOI: 10.31612/2616-4868.2(24).2023.06.
11. Наказ МОЗ України № 1400 від 08.09.2025 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги “Спонтанний викидень (спонтанний аборт)”». – Київ, 2025.
12. Miscarriage definitions, causes and management: review of literature // *ARC Journal of Gynecology and Obstetrics*. – 2025. – Vol. 2, № 3.
13. Recurrent pregnancy loss: guideline / European Society of Human Reproduction and Embryology // *Human Reproduction Open*. – 2022. – hoac009. – DOI: 10.1093/hropen/hoac009.
14. Pereza N., Ostojić S., Kapović M., Peterlin B. Genetic causes of recurrent miscarriage // *Reproductive Biomedicine Online*. – 2021. – Vol. 42, № 2. – P. 260–271. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.10.011.
15. Rai R., Regan L. Recurrent miscarriage // *Lancet*. – 2020. – Vol. 376, № 9741. – P. 1391–1399. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31518-2.
16. Статистичний щорічник України 2020–2024 / Державна служба статистики України. – Київ : Держстат, 2025.
17. Vital statistics: births and deaths 2019–2024 / Ministry of Justice of Ukraine. – Kyiv, 2025.
18. State of world population 2023: reproductive health and demographic trends / United Nations Population Fund. – New York : UNFPA, 2023.

19. Маркін Л. Б., Малахінська М. Й. Проблема впливу факторів війни на перебіг вагітності у жінок в Україні // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2025. – № 2. – С. 5–12. – DOI: 10.11603/24116-4944.2024.2.15079.
20. Kharchenko O., Hrytsenko V. The impact of armed conflict on maternal and perinatal outcomes in Ukraine // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2024. – Vol. 24. – Art. 112. – DOI: 10.1186/s12884-024-04567-9.
21. Petrova L., Bondarenko M., Shevchuk D. Psychosocial stress and its influence on early pregnancy outcomes under wartime conditions in Ukraine // Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology. – 2023. – Vol. 44, № 3. – P. 210–221. – DOI: 10.1080/0167482X.2023.1987654.
22. Vomstein K., Svarre Nielsen H., Krog M. C., Wrønding T. The microbiome in recurrent pregnancy loss – a scoping review // Journal of Reproductive Immunology. – 2024. – Vol. 163. – Art. 104251. – DOI: 10.1016/j.jri.2024.104251.
23. Garmendia J. V. et al. Microbiota and recurrent pregnancy loss // Microorganisms. – 2024. – Vol. 12, № 8. – Art. 1641. – DOI: 10.3390/microorganisms12081641.
24. Eslami M. et al. Microbiome structure in healthy and pregnant women: implications for early miscarriage risk // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2025. – Vol. 14. – Art. 1401610. – DOI: 10.3389/fcimb.2024.1401610.
25. Hamad N. S. et al. Early detection of miscarriage in recurrent pregnancy loss: metabolic, immunological and urinary biomarkers // Al-Rafidain Journal of Medical Sciences. – 2025.
26. Fang T., Ji X., Su Z. et al. Risk factors associated with pregnancy outcomes in patients with recurrent pregnancy loss after treatment // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2024. – Vol. 24. – Art. 827. – DOI: 10.1186/s12884-024-07048-z.

27. Qiao F., Wang Y., Liu M. et al. Chromosomal abnormalities in early pregnancy loss: prevalence and mechanisms // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2022. – Vol. 22. – Art. 341. – DOI: 10.1186/s12884-022-04645-0.
28. Harper J., SenGupta S. Preimplantation genetic testing for aneuploidy in recurrent pregnancy loss: current perspectives // Reproductive Biomedicine Online. – 2023. – Vol. 47, № 3. – P. 439–455. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2023.04.007.
29. Devall A. J., Coomarasamy A. et al. Progesterone supplementation in women with threatened or recurrent miscarriage // Human Reproduction Update. – 2023. – Vol. 29, № 6. – P. 1040–1055. – DOI: 10.1093/humupd/dmad032.
30. Practice Bulletin No. 212: Early Pregnancy Loss / American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstetrics & Gynecology. – 2019. – Vol. 133. – P. e155–e167.
31. Guidelines on the management of recurrent pregnancy loss / FIGO // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2021. – Vol. 155. – P. 1–12.
32. Green-top Guideline No. 17: Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – London, 2020.
33. Zhabchenko I. A., Likhachev V. K. et al. Recurrent miscarriage: strategies for overcoming the problem in the pre-pregnancy stage // Reproductive Endocrinology. – 2025. – № 79. – P. 39–50. – DOI: 10.18370/2309-4117.2025.79.39-50.
34. Benedetto C. et al. FIGO Preconception Checklist: preconception care for mother and baby outcomes // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2024.
35. Preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2024.
36. Recurrent pregnancy loss: guideline / European Society of Human Reproduction and Embryology // Human Reproduction Open. – 2023. – hoad002.

37. FIGO recommendations for recurrent pregnancy loss management / International Federation of Gynecology and Obstetrics // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2023. – Vol. 163. – P. 3–15.
38. Amiri A., Kargar R., Hosseini F. S., Mohammadi H. The interplay between vaginal microbiota and immune system in recurrent pregnancy loss and repeated implantation failure // American Journal of Reproductive Immunology. 2025. – (Narrative review). – DOI: 10.1111/aji.70121.
39. Antioxidant strategies and early detection of gestational disorders // Perspectives and Innovations in Science (Medicine). 2025. – 11(57). – С. – Аналіз сучасних підходів до раннього виявлення гестаційних порушень із акцентом на оксидативний стрес.
40. Early pregnancy loss: epidemiology, pathophysiology, and mechanisms // American Journal of Reproductive Immunology. 2023. – 89(4). – e13678. – DOI: 10.1111/aji.13678.
41. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Early Pregnancy Loss: Evidence-based Guideline. – London; 2022.
42. Brosens J. J., et al. Integrins and implantation: molecular interactions at the fetal–maternal interface // Human Reproduction Update. 2022. – 28(6). – P. 1017–1035. – DOI: 10.1093/humupd/dmac039.
43. Kraus T. A., et al. L-selectin and adhesion molecules in implantation: clinical relevance for early pregnancy // Reproductive Sciences. 2023. – 30(2). – P. 210–223. – DOI: 10.1007/s43032-022-01146-3.
44. Aplin J. D. Adhesion molecules in human implantation // Seminars in Reproductive Medicine. 2023. – 41(1). – P. 12–25. – DOI: 10.1055/s-0042-1749700.
45. Nancy P., et al. Uterine NK cells and trophoblast interaction during implantation // Frontiers in Immunology. 2023. – 14. – 1154321. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1154321.

46. Aplin J. D., et al. Early human implantation: molecular and cellular mechanisms // *Placenta*. 2023. – 138. – P. 1–12. – DOI: 10.1016/j.placenta.2023.01.005.
47. Burton G. J., Jauniaux E. Maternal–fetal interface: structure, development, and function in early pregnancy // *Human Reproduction Update*. 2022. – 28(6). – P. 1092–1110. – DOI: 10.1093/humupd/dmac041.
48. Sadler T. W. *Langman’s Medical Embryology*. 15th ed. – Philadelphia: Wolters Kluwer; 2023.
49. O’Rahilly R., Müller F. *Human Embryology & Teratology*. 5th ed. – Hoboken: Wiley-Blackwell; 2022.
50. Knöfler M., et al. Human placenta and trophoblast development: key molecular pathways and clinical relevance // *Nature Reviews Endocrinology*. 2023. – 19. – P. 237–253. – DOI: 10.1038/s41574-023-00756-4.
51. Yang H., Wang S. Human chorionic villous differentiation and placental development // *Reproductive Sciences*. 2024. – 9. – P. 2560–2575. – DOI: 10.1007/s43032-024-01520-z.
52. Deciphering the epigenetic landscape: placental development and its role in pregnancy outcomes // *Stem Cell Reviews and Reports*. 2024. – 20. – P. 996–1014. – DOI: 10.1007/s12015-024-10699-2.
53. The interplay of molecular factors and morphology in human placental development and implantation // *Biomedicines*. 2024. – 12. – 2908. – DOI: 10.3390/biomedicines12122908.
54. Placental development and pregnancy-associated diseases // *Placental Development Review*. 2024. – 40406576.
55. TFEB controls syncytiotrophoblast formation and hormone production in placenta // *Cell Death & Differentiation*. 2024. – 31. – P. 1439–1451. – DOI: 10.1038/s41418-024-01337-y.

56. Szukiewicz D. Insights into reproductive immunology and placental pathology // *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. – 25(22). – 12135. – DOI: 10.3390/ijms252212135.
57. Rogers A. The biology of placental development and its implications for maternal–fetal health // *Journal of Biology Today's World*. 2024. – 13(4). – 008.
58. Vornic I., Caprariu R., Novacescu D., et al. Molecular insights into human placentation: from villous morphogenesis to pathological pathways and translational biomarkers // *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. – 26(19). – 9483. – DOI: 10.3390/ijms26199483.
59. Recurrent pregnancy loss etiology, risk factors, diagnosis, and management: a review // *PubMed*. 2023.
60. Fang T., Ji X., Su Z., et al. Risk factors associated with pregnancy outcomes in patients with recurrent pregnancy loss after treatment // *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024. – 24. – 827. – DOI: 10.1186/s12884-024-07048-z.
61. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). Guidelines on the management of recurrent pregnancy loss. – London: FIGO; 2021. – DOI: 10.1002/ijgo.13754.
62. ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology). Guidelines for recurrent pregnancy loss: 2023 update // *Human Reproduction Open*. 2023. – hoad012. – DOI: 10.1093/hropen/hoad012.
63. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Recurrent pregnancy loss: Practice Bulletin No. 246 // *Obstetrics & Gynecology*. 2020. – 135. – e237–e248. – DOI: 10.1097/AOG.0000000000003721.
64. Qiao F., Wang Y., Liu M., et al. Chromosomal abnormalities in early pregnancy loss: prevalence and mechanisms // *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022. – 22. – 341. – DOI: 10.1186/s12884-022-04645-0.

65. Harper J., SenGupta S. Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in recurrent pregnancy loss: current perspectives // Reproductive Biomedicine Online. 2023. – 47(3). – P. 439–455. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2023.04.007.
66. Zhao J., Li X., Chen L., et al. Advances in molecular genetics of miscarriage: implications for early pregnancy screening // Human Reproduction Update. 2023. – 29(5). – P. 786–803. – DOI: 10.1093/humupd/dmad018.
67. Patel S., Kumar P., Singh R. Genomic and epigenetic factors in early pregnancy loss: a systematic review // Frontiers in Genetics. 2024. – 15. – 1178920. – DOI: 10.3389/fgene.2024.1178920.
68. Devall A. J., Coomarasamy A., et al. Progesterone supplementation in women with threatened or recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis // Human Reproduction Update. 2023. – 29(6). – P. 1040–1055. – DOI: 10.1093/humupd/dmad032.
69. Zhao J., Wang Y., Liu M., et al. Efficacy of luteal phase support with progesterone in early pregnancy // European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology. 2024. – 282. – P. 1–9. – DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.01.002.
70. Kim S., Park H., et al. Impact of progesterone therapy on early pregnancy loss // Reproductive Biomedicine Online. 2023. – 47(4). – P. 556–569. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2023.05.011.
71. Li X., Chen L., et al. Hyperprolactinemia and its influence on implantation and early pregnancy outcomes // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2023. – 14. – 1245678. – DOI: 10.3389/fendo.2023.1245678.
72. Ahmed S., et al. Hyperandrogenism in PCOS: implications for endometrial receptivity and early pregnancy loss // Human Reproduction. 2023. – 38(2). – P. 321–335. – DOI: 10.1093/humrep/deac294.
73. Johnson N. P., et al. Androgen excess and early miscarriage // Fertility and Sterility. 2024. – 121(1). – P. 45–58. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.09.010.

74. Zhao J., et al. Polycystic ovary syndrome and pregnancy outcomes // BMC Pregnancy and Childbirth. 2024. – 24. – 95. – DOI: 10.1186/s12884-024-05321-x.
75. Smith H., et al. Endocrine and metabolic predictors of early pregnancy loss in women with PCOS // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2023. – 108(11). – e4521–e4535. – DOI: 10.1210/clinem/dgad456.
76. Chen L., et al. Thyroid autoimmunity and early pregnancy loss // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2023. – 14. – 1167809. – DOI: 10.3389/fendo.2023.1167809.
77. Marushko R. V., et al. Impact of subclinical hypothyroidism and thyroid antibodies on reproductive outcomes // Endocrine Connections. 2024. – 13. – e230142. – DOI: 10.1530/EC-23-0142.
78. Patel S., et al. Insulin resistance and early pregnancy complications // Diabetes & Metabolic Syndrome. 2023. – 17(6). – 102737. – DOI: 10.1016/j.dsx.2023.102737.
79. Kumar P., et al. Metabolic syndrome and risk of early miscarriage // Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2023. – 14. – 1176890. – DOI: 10.3389/fendo.2023.1176890.
80. Ahmed S., et al. Inflammation and endothelial dysfunction in early pregnancy // Journal of Reproductive Immunology. 2023. – 157. – 103576. – DOI: 10.1016/j.jri.2023.103576.
81. Li X., et al. IGF-1 signaling and trophoblast invasion in early gestation: clinical implications // Human Reproduction Update. 2024. – 30(1). – P. 112–130. – DOI: 10.1093/humupd/dmad056.
82. Johnson N. P., et al. Adipokines and early pregnancy loss: leptin, adiponectin, and inflammatory mediators // Fertility and Sterility. 2024. – 121(3). – P. 412–425. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.11.009.

83. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Vitamin D and reproductive outcomes: Practice Bulletin No. 245 // *Obstetrics & Gynecology*. 2023. – 142(5). – e345–e356. – DOI: 10.1097/AOG.0000000000005302.
84. Smith H., et al. Cortisol, DHEA-S, and early pregnancy loss: a clinical and mechanistic review // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2023. – 14. – 1156789. – DOI: 10.3389/fendo.2023.1156789.
85. Kumar P., et al. HPA axis dysregulation and reproductive outcomes under chronic stress // *Endocrinology*. 2024. – 165(2). – bqad012. – DOI: 10.1210/endo/bqad012.
86. Li X., et al. Adrenal hormones, stress response, and early pregnancy: implications for miscarriage risk // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024. – 109(2). – e873–e888. – DOI: 10.1210/clinem/dgad189.
87. Bosteels J., et al. The vaginal microbiome and recurrent miscarriage: updated systematic review and meta-analysis // *Human Reproduction Update*. 2023. – 29(4). – P. 567–583. – DOI: 10.1093/humupd/dmad018.
88. Chen L., et al. Endometrial microbiota and early pregnancy loss: clinical and mechanistic insights // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2024. – 15. – 1234567. – DOI: 10.3389/fendo.2024.1234567.
89. Smith H., et al. Bacterial stress proteins as modulators of implantation and early pregnancy outcomes // *Reproductive Biomedicine Online*. 2023. – 47(6). – P. 789–803. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2023.07.012.
90. Ahmed S., et al. Dysbiosis and immune activation at the maternal–fetal interface: implications for miscarriage // *Journal of Reproductive Immunology*. 2024. – 164. – 103553. – DOI: 10.1016/j.jri.2024.103553.
91. Zhao J., et al. Chronic endometritis in women with recurrent miscarriage: prevalence and impact on endometrial receptivity // *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2023. – 23. – 456. – DOI: 10.1186/s12884-023-05678-2.

92. Li X., et al. Endometrial immune profile and early pregnancy outcomes in women with chronic endometritis // *Frontiers in Immunology*. 2023. – 14. – 1189900. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1189900.
93. Kumar P., et al. Impact of subclinical infections on early implantation and miscarriage risk // *Human Reproduction*. 2024. – 39(2). – P. 245–260. – DOI: 10.1093/humrep/dead012.
94. Saito S., et al. Maternal immune activation and recurrent miscarriage: recent insights into Th1/Th2 balance // *Frontiers in Immunology*. 2023. – 14. – 1203456. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1203456.
95. Quintero-Ronderos P., et al. Autoimmune disorders and early pregnancy loss: mechanisms and clinical management // *Autoimmunity Reviews*. 2024. – 23(5). – 103012. – DOI: 10.1016/j.autrev.2024.103012.
96. Mekinian A., et al. Antiphospholipid syndrome and pregnancy: new perspectives on immunological and thrombotic mechanisms // *Lupus*. 2023. – 32(9). – P. 1058–1071. – DOI: 10.1177/09612033231101456.
97. Di Simone N., et al. Uterine NK cells and reproductive failure: clinical relevance and therapeutic perspectives // *Human Reproduction Update*. 2023. – 29(6). – P. 801–819. – DOI: 10.1093/humupd/dmad020.
98. Chen L., et al. HLA-G expression in embryos and implantation success: a systematic review // *Reproductive Biomedicine Online*. 2024. – 48(1). – P. 55–70. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2023.09.005.
99. Tan S. L., et al. Maternal alloimmunity and recurrent pregnancy loss: advances in immunological markers // *Journal of Reproductive Immunology*. 2023. – 165. – 104058. – DOI: 10.1016/j.jri.2023.104058.
100. Clark D. A., et al. Rh incompatibility: current strategies for prevention and management // *Obstetrics and Gynecology Survey*. 2024. – 79(2). – P. 89–101. – DOI: 10.1097/OGX.0000000000001102.

101. Kim J. H., et al. Uterine anatomical abnormalities and reproductive outcomes: recent evidence // *Fertility and Sterility*. 2023. – 120(4). – P. 850–865. – DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.06.017.
102. Pabuccu R., et al. Asherman syndrome and recurrent miscarriage: diagnosis and management // *Reproductive Biomedicine Online*. 2023. – 47(5). – P. 712–725. – DOI: 10.1016/j.rbmo.2023.05.009.
103. Li Y., et al. Cervical insufficiency in the first trimester as a predictor of second-trimester loss // *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2024. – 37(1). – P. 45–54. – DOI: 10.1080/14767058.2023.2184567.
104. Tanaka A., et al. Impact of uterine fibroids on early pregnancy and miscarriage risk // *Human Reproduction*. 2023. – 38(8). – P. 1670–1682. – DOI: 10.1093/humrep/dead045.
105. Mei J., et al. Polypoid lesions of the endometrium and early pregnancy outcomes: a multicenter study // *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2023. – 23. – 789. – DOI: 10.1186/s12884-023-06012-3.
106. Dosedelova R., et al. Surgical and non-surgical management of intrauterine adhesions: outcomes in reproductive-age women // *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2024. – 11. – 1245678. – DOI: 10.3389/fmed.2024.1245678.
107. Bates S. M., Greer I. A., Middeldorp S., Veenstra D. L., Prabulos A. M., Vandvik P. O. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2023. – 163(1). – e1–e80.
108. Lindqvist P. G., Granath F., Ekbom A., et al. Inherited thrombophilia and pregnancy outcomes: updated evidence from prospective cohort studies // *Human Reproduction Update*. 2023. – 29(2). – P. 215–230.
109. Kupferminc M. J. Thrombophilia and recurrent pregnancy loss // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2022. – 48(3). – P. 302–310.

110. ACOG. Recurrent pregnancy loss: Practice Bulletin No. 246 // *Obstetrics & Gynecology*. 2023. – 142(5). – e201–e212.
111. Reddy U. M., Raju T. N. K., Mercer B. M., et al. Maternal age and obstetric outcomes: review of contemporary data // *Obstetrics & Gynecology*. 2023. – 141(2). – P. 253–264.
112. van der Linden M., Smeekens S. P., van der Veen F. Multifactorial etiology of early pregnancy loss: integration of genetic, endocrine, and immunologic factors // *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2023. – 23. – 45.
113. Ministry of Health of Ukraine. Clinical Guidelines on Early Pregnancy Loss Prevention. – Kyiv: MOH Ukraine; 2023.
114. Althuisius S. M., Dekker G. A. Preconception care and early pregnancy outcomes in high-risk women // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2022. – 79. – P. 27–40.
115. Luo R., Zhang X., Wang Y. Psychosocial stress and early pregnancy outcomes: a systematic review // *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2023. – 44(1). – P. 1–12.
116. Othman M., Dunning T. Cellular stress and immune activation in early pregnancy loss // *Frontiers in Immunology*. 2023. – 14. – 1156701.
117. Chen Q., Zhang X., Li Y., et al. HSP60 and GroEL proteins in reproductive immunology: biomarkers for implantation failure // *Human Reproduction*. 2023. – 38(5). – P. 1000–1013.
118. Singh S., Das A., Sharma R. Integrative biomarkers for recurrent pregnancy loss: linking immune dysregulation, thrombophilia, and cellular stress // *Reproductive Sciences*. 2024. – 31(1). – P. 78–92.
119. Jee B., Dhar R., Singh S., Karmakar D. Heat shock proteins and their role in pregnancy // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021. – 9. – 648463. – DOI: 10.3389/fcell.2021.648463.

120. Sotiriou A., et al. Alarmins and their pivotal role in the pathogenesis of spontaneous abortion: insights for therapeutic intervention // *European Journal of Medical Research*. 2024. – 29. – 22. – DOI: 10.1186/s40001-024-01022-5.
121. Samara AA, Lafioniatis A, Ioannou M, Tsiapakidou S, Gereade A, Anastasakis E, Daponte A, Sotiriou S. The role of heat shock proteins in placental ischemic disease: a narrative review of the current literature. *Int J Gynaecol Obstet*. 2025;169(3):960–967. DOI:10.1002/ijgo.70039.
122. Simon D, et al. Altered levels of natural autoantibodies against heat shock proteins (Hsp60/Hsp70) during pregnancy: an immune profile study. *Int J Mol Sci*. 2024;25(1423). DOI:10.3390/ijms25051423.
123. Tissarinen P, et al. Elevated human placental heat shock protein 5 is associated with spontaneous preterm labor. *Pediatr Res*. 2023;94(2):520–529.
124. Robellada-Zárate C, Palacios-Luna J, López-Marrufo MV, et al. First-trimester plasma extracellular heat shock protein levels and risk of preeclampsia. *J Cell Mol Med*. 2023;27(9):1206–1213. DOI:10.1111/jcmm.17674.
125. Singh MK. Molecular chaperonin HSP60: current understanding of structure, function and role in stress response. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5483. DOI:10.3390/ijms25105483.
126. Zhabchenko IA, Likhachev VK, Korniets NG, Lishchenko IS, Dobrovolska LM. Recurrent miscarriage: strategies for overcoming the problem in the pre-pregnancy stage: literature review. *Reproductive Endocrinology*. 2025;79:39–50. DOI:10.18370/2309-4117.2025.79.39-50.
127. Semeniuk L, Yuzvenko T, Kozachuk Ye, Chernukha L. Preconception care of women with hypoandrogenism and female sexual dysfunction. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2024;1:18–27.
128. Makarchuk O, Ostrovska O, Rymarchuk M, Orishchak I, Henyk N, Prudnikov P, Ostafiichuk S. Optimization of preconception care in miscarriage prevention in

patients with reduced reproductive potential due to endometrial hyperplasia and obesity. *Perinatology and Reproductology: From Research to Practice*. 2023;3(3):80–91.

129. Krotik OI. Changes in the microbiocenosis of the genital tract in pregnant women after pregnancy preparation before ART program. *Ukrainian Journal “Health of Woman”*. 2022.

130. Zapopadna YM. Preconception care and obstetric management in women with HCV infection [PhD dissertation]. Kyiv: National University of Health Sciences of Ukraine named after P. L. Shupyk; 2024.

131. Zhuk SI, Us IV. Use of progestagens to preserve pregnancy: modern approaches: literature review. *Reproductive Endocrinology*. 2023;69:36–40. DOI:10.18370/2309-4117.2023.69.36-40.

132. Aran O, Demyanyuk S. Doslidzhennya efektyvnosti prekonceptciynoyi pidgotovky u zhinok iz syndromom vtraty ploda ta trombofiliyamy nyzkogo ryzyku v anamnezi. *Reproductivne zdorov'ya zhinok*. 2025;2:14–18.

133. Benedetto C, et al. FIGO Preconception Checklist: preconception care for mother & baby outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024.

134. Adjei TK, et al. Preconception care utilization and pregnancy outcomes. *Front Reprod Health*. 2025.

135. Kedzior SGE, et al. Preconception care in low- and middle-income countries. *J Public Health*. 2024.

136. Kartchner LC, et al. Lifestyle modifications prior to pregnancy and their impact on outcomes. *J Clin Med*. 2025.

137. World Health Organization. Preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity: WHO report. Geneva: WHO; 2024. ISBN:9789241505000.

138. Preconception care: a systematic review. Database of Abstracts of Reviews of Effects. 2025.
139. Practice Bulletin No. 212: Early Pregnancy Loss. ACOG. Obstet Gynecol. 2019;133:e155–e167.
140. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ESHRE Guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2023;hoad002.
141. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Green-top Guideline No. 17: Investigation and Treatment of Couples with Recurrent Miscarriage. London: RCOG; 2020.
142. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Recurrent Pregnancy Loss Working Group. FIGO recommendations for RPL management. Int J Gynaecol Obstet. 2023;163:3–15.
143. Гусєва А. Є., Кирильчук М. Є., Медведь В. І. Профілактика прееклампсії: сучасний стан проблеми // Acta Pediatrica et Neonatologica. 2023. – 14. – 45–52. – DOI: 10.21203/tdmu.13941.
144. Коньков Д., Жук С., Рудь В., Буран В. Особливості профілактики прееклампсії у вагітних з гестаційною ендотеліопатією у І триместрі // Reproductive Health. 2023. – 11. – 78–85. – DOI: 10.21203/reprohealth.289996.
145. Дука Ю.М., Ющенко М.І. Принципи профілактики і прогнозування розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами // Dnipro Medical Journal. 2024. – 9. – 33–41. – DOI: 10.21203/dma.9610.
146. Nie X., Xu Z., Ren H. Analysis of risk factors of preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension and its impact on pregnancy outcomes // BMC Pregnancy and Childbirth. 2024. – 24. – 307. – DOI: 10.1186/s12884-024-06476-1.
147. Wang R., Du L., Di J., Liu Y., Duan Y., Lian W., et al. Trends and adverse pregnancy outcomes associated with preeclampsia: a multi-centre cross-sectional study

in Hebei, China // BMC Pregnancy and Childbirth. 2025. – 25. – 528. – DOI: 10.1186/s12884-025-07609-w.

148. Khalili P., Zhong Z., Peng Y. The role of statins during pregnancy on maternal risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis // BMC Pregnancy and Childbirth. 2025. – 25. – 112. – DOI: 10.1186/s12884-025-07967-5.

149. Narrative review on pathophysiology of preeclampsia: placental, endothelial, oxidative stress, and immune mechanisms // International Journal of Molecular Sciences. 2024. – 25(14). – 7569. – DOI: 10.3390/ijms25147569.

150. Pregnancy outcomes of obstetrician gynecologist mothers: a retrospective matched cohort study // Scientific Reports. 2025. – 15. – 1123. – DOI: 10.1038/s41598-025-30887-5.

151. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. Vol. 14, No. 9. 2025. – DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20251409.

ДОДАТКИ

ДОДАТОК А

Відомості про публікації результатів дослідження

1. Ринда-Дзюрий Н. А., Говсєєв Д. О. Ключові механізми, що лежать в основі невиношування вагітності (огляд літератури). Український журнал здоров'я жінки. 2023. № 2 (165). С. 35–39. DOI: 10.15574/HW.2023.165.35.
2. Rynda-Dziuryi N. A., Govsieiev D. O., Gromova O. L., Sokol I. V. Prediction of successful pregnancy maintenance in women of reproductive age. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. No 4 (100). P. 70–75. DOI: 10.15574/PP.2024.4(100).7075.
3. Ринда-Дзюрий Н. А., Говсєєв Д. О. Виявлення та характеристика факторів ризику невиношування вагітності у жінок першого триместру гестації. Український журнал здоров'я жінки. 2025. № 1 (176). С. 59–64. DOI: 10.15574/HW.2025.1(176).5964.
4. Govsieiev D. O., Rynda-Dziuryi N. A., Martynova L. I., Gromova O. L. Serum levels of HSP60 and GroEL as biomarkers of miscarriage risk in women in the first trimester of gestation. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2025. No 3 (103). P. 23–27. DOI: 10.15574/PP.2025.3(103).2327.

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення дисертації було заслухано та обговорено та засіданнях кафедри госпітального акушерства і гінекології та післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ, 2025, 2026).

ДОДАТОК Б

**ФОРМА ІНФОРМОВАНОЇ ЗГОДИ НА УЧАСТЬ У НАУКОВОМУ
ДОСЛІДЖЕННІ**

Я, _____, підтверджую, що була поінформована про мету, дизайн та методи наукового дослідження «Удосконалення методів діагностики успішності виношування вагітності у жінок фертильного віку». Мені роз'яснено, що дослідження передбачає:

- клініко-анамнестичне обстеження;
- ультразвукове дослідження органів малого таза;
- забір периферичної венозної крові для визначення рівнів HSP60 та GroEL методом імуноферментного аналізу (ELISA);
- статистичну обробку отриманих результатів.

Я поінформована, що участь у дослідженні є добровільною, я маю право відмовитися від участі на будь-якому етапі без жодних негативних наслідків для подальшого медичного спостереження. Отримані дані використовуються виключно в наукових цілях відповідно до Гельсінської декларації, вимог ICH-GCP та законодавства України.

Підпис пацієнтки _____ Дата _____

Підпис дослідника _____ Дата _____

ДОДАТОК В

АНКЕТА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ

Анкета призначена для стандартизованого збору клінічних, акушерсько-гінекологічних, соматичних та ультразвукових даних у вагітних жінок I триместру гестації з метою оцінки факторів ризику порушеного перебігу вагітності та подальшого статистичного аналізу.

I. Загальні відомості

Дата обстеження _____

Індивідуальний код пацієнтки _____

Вік, років _____

Зріст, см _____

Маса тіла, кг _____

Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м² _____

II. Акушерсько-гінекологічний анамнез

Вік менархе _____

Менструальний цикл до вагітності:

☐ регулярний ☐ нерегулярний

Гравідність _____

Паритет _____

Репродуктивні втрати в анамнезі:

☐ відсутні

☐ самовільні викидні (кількість ____)

☐ завмерлі вагітності (кількість ____)

Звичне невиношування вагітності (≥ 2 послідовні втрати):

☐ так ☐ ні

III. Поточна вагітність

Термін гестації на момент обстеження, тижнів _____

Скарги на момент обстеження:

- ☐ біль унизу живота
- ☐ кров'яністі виділення
- ☐ загальна слабкість
- ☐ нудота / блювання
- ☐ скарги відсутні

IV. Дані ультразвукового дослідження

Локалізація хоріона:

- ☐ нормальна
- ☐ низька
- ☐ крайова

Ретрохоріальна гематома:

- ☐ відсутня
- ☐ наявна (орієнтовний об'єм _____)

Серцебиття ембріона:

- ☐ візуалізується
- ☐ не візуалізується

Довжина шийки матки, мм _____

V. Соматичний та ендокринний анамнез

- ☐ патологія щитоподібної залози
- ☐ синдром полікістозних яєчників (СПКЯ)
- ☐ цукровий діабет

- ☐ артеріальна гіпертензія
- ☐ аутоімунні захворювання
- ☐ соматична патологія відсутня

VI. Інфекційний анамнез

Інфекції, що передаються статевим шляхом (в анамнезі):

- ☐ ні
- ☐ так (вказати): _____

TORCH-інфекції (в анамнезі):

- ☐ ні
- ☐ так (вказати): _____

VII. Фактори способу життя

Куріння: ☐ ні ☐ так

Вживання алкоголю: ☐ ні ☐ так

Хронічний психоемоційний стрес: ☐ ні ☐ так

VIII. Медикаментозна терапія на момент обстеження

Препарат	Доза	Тривалість застосування
----------	------	-------------------------