

*О. С. Кривопустов***Звичний аборт: дискусійні питання етіології та патогенезу***Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ***Ключові слова:** *звичний аборт, поліморфізм генетичний, рецептори прогестерону.*

У вітчизняній літературі використовується термін «звичний аборт» (ЗА) або «звичний викидень», що визначається як наслідок двох чи більше вагітностей поспіль, котрі завершилися викиднем. У сучасній іноземній літературі «звичний аборт» визначається як 3 викидні до 20 тижня вагітності й не включає позаматкову, молярну та біохімічну вагітності. Рецидивуючий мимовільний викидень, за даними останніх досліджень, стосується 1–2% усіх жінок репродуктивного віку, які хочуть завагітніти. З метою узагальнити доступні літературні джерела, котрі стосуються досліджень етіології та патогенезу звичного аборт, вивчили й проаналізували наукову літературу за останні п'ять років. Використали методи оглядового, системного та контент-аналізу. Встановили сучасні погляди на етіологію та патогенез звичного аборт, а саме: акцентували увагу на таких чинниках ризику, як генетичні порушення, анатомічні аномалії, ендокринна патологія, інфекційні фактори, аутоімунні та імунні порушення. Відзначено роль прогестерону та висвітлено значення генного поліморфізму в етіології та патогенезі звичного аборт.

Привычный аборт: дискуссионные вопросы этиологии и патогенеза*А. С. Кривопустов*

В отечественной литературе используется термин «привычный аборт» (ПА) или «привычный выкидыш», который определяется как последствие двух или более беременностей подряд, закончившихся выкидышем. В современной зарубежной литературе «привычный аборт» определяется как 3 выкидыша до 20 недели беременности и не включает внематочную, молярную и биохимическую беременности. Рецидивирующий непривольный выкидыш, по данным последних исследований, касается 1–2% всех женщин репродуктивного возраста, желающих забеременеть. С целью обобщить доступные литературные источники, включающие исследования этиологии и патогенеза привычного аборт, изучили и проанализировали научную литературу за последние пять лет. Использовали методы обзорного, системного и контент-анализа. Установили современные взгляды на этиологию и патогенез привычного аборт. Акцентировали внимание на таких факторах риска, как генетические нарушения, анатомические аномалии, эндокринная патология, инфекционные факторы, аутоиммунные и иммунные нарушения. Указана роль прогестерона и описано значение генного полиморфизма в этиологии и патогенезе привычного аборт.

Ключевые слова: *привычный аборт, полиморфизм генетический, рецепторы прогестерона.**Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №1 (94). – С. 85–90***Recurrent spontaneous miscarriage: controversies in etiology and pathogenesis***О. С. Кривопустов*

Aim. We have studied and analyzed the available scientific sources over the past five years in order to systematize the available literature of recent years about research regarding recurrent spontaneous miscarriage.

Methods. During this studying we used methods of observation, systematization and content analysis.

Results. Modern views on etiology and pathogenesis of recurrent spontaneous miscarriage, in particular were presented in the article. Attention is focused on risk factors such as genetic disorders, anatomical abnormalities, endocrine pathology, infectious agents, autoimmune and immune disorders.

Conclusions. Our research indicated role of progesterone and highlighted importance of genetic polymorphisms in the etiology and pathogenesis of recurrent spontaneous miscarriage.

Key words: *Abortion Habitual, Genetic Polymorphism, Progesterone Receptors.**Zaporozhye medical journal 2016; №1 (94): 85–90*

У вітчизняній літературі відповідно до МКХ 10 перегляду та чинного наказу МОЗ України використовують термін «звичний аборт» (ЗА) або «звичний викидень», що визначається як наслідок двох чи більше вагітностей поспіль, котрі завершилися викиднем. У сучасній іноземній літературі ЗА визначається як 3 викидні до 20 тижня вагітності й не включає позаматкову, молярну та біохімічну вагітності [1].

Як відомо, ЗА може бути первинним або вторинним. Первинний – у випадках, коли відбувається кількаразова втрата вагітності у пацієнок, які ніколи не народжували живу дитину. Вторинний – у випадках, коли жінка мала в анамнезі народження живої дитини, але мала і кількаразову

втрата вагітності. Американське товариство репродуктивної медицини відзначає, що для правильної оцінки ЗА необхідне документальне підтвердження вагітності за допомогою ультразвукового або гістологічного досліджень [1].

Нині клінічно підтверджена втрата вагітності становить 15–25% від кількості всіх вагітностей [1]. Якщо враховувати біохімічну вагітність, то цей показник – 57%. Вважається, що майже 5% жінок мають два послідовних викидні та 1% жінок мають три або більше послідовних викиднів.

Частота викиднів збільшується з віком жінки, у віці до 35 років вона становить 9–12% у першому триместрі вагітності, цей ризик зростає до 50% у жінок у віці 40 років і старше. Це може бути не пов'язано зі зниженням кількості та якості



оваріального резерву, збільшенням кількості вагітностей в анамнезі. Отже, рецидивуючий мимовільний викидень, за даними останніх досліджень, стосується 1–2% усіх жінок репродуктивного віку, які хочуть завагітніти [2].

Мета роботи

Вивчити та узагальнити дані наукової літератури, які дають змогу розширити уявлення про етіологію та патогенез звичних абортів.

Є чимало наукових дискусій щодо етіології ЗА, а лікар дотепер продовжує стикатися з численними проблемами у визначенні етіологічних факторів ЗА. У 50–60% пацієнток він залишається невизначеним, і викидень класифікують як ідіопатичний [2]. Імунологічну причину розглядають як основну для пояснення переважної кількості невідомих випадків ЗА, однак детальний її механізм і натепер нез'ясований. До речі, можуть відігравати важливу етіологічну роль недиагностовані або невідомі хромосомні аномалії. Отже, неможливість на практиці з'ясувати етіологію більшості випадків ЗА є великою проблемою сьогодення. Крім того, етіологія ЗА є багатофакторною у багатьох пацієнтів, наприклад, можуть бути 2–3 різні причини одночасно в одній пацієнтки [2,3].

Репродуктивний анамнез, як відомо, є предиктором майбутнього результату вагітності. Первістки та жінки з історією живонароджених мають більш низький ризик викидня в їхній наступній вагітності, ніж ті, які мали в анамнезі викидень. Прогноз успішної вагітності є кращим у пацієнток із вторинним викиднем. Надалі ризик викиднів збільшується після кожного наступного викидня, досягнувши 45–50% після трьох послідовних втрат вагітностей. 90% жінок, які мали один викидень, можуть мати нормальну вагітність і здорову дитину, а 50–60% здатні мати здорову дитину після двох викиднів. Навіть жінка, яка мала три викидні підряд, має майже 40% імовірності успішної вагітності в четвертий раз. Звичне невиношування передусім відбувається в один і той самий термін вагітності. Вік батька також відіграє роль у виникненні викидня: зі збільшенням віку знижується якість сперми та підвищується вірогідність викидня [4].

Без сумніву, генетичні чинники є найбільш поширеною причиною раннього переривання вагітності (у 50–60%). Важливо розрізняти батьківські генетичні аномалії та виникнення генетичних аномалій у процесі зачаття, котрі виникають найчастіше. Вірогідність наступного живонародження в парах з аномальним каріотипом і звичним невиношуванням вагітності нижче, ніж у пар із нормальними хромосомами (66% проти 78%), однак аномальний каріотип може і не бути причиною звичного невиношування [5].

У цілому спадкові генетичні чинники трапляються в 3–5% пацієнток із ЗА. Частота хромосомних аномалій, зазвичай, у вигляді збалансованих транслокацій або інверсій більша у пар із ЗА. У 2–5% пацієнтів із ЗА один із партнерів має збалансовану реципрокно або Робертсонівську транслокацію. Збалансовані транслокації є найбільш поширеними аномаліями хромосом, що пов'язані із ЗА [3]. Батьківські збалансовані транслокації або інверсії можуть бути класифіковані як генетичні спадкові причини ЗА. Інші генетичні

причини ЗА можуть бути неспадковими, що доведено у пацієнтів, які хромосомно нормальні, наприклад, виникнення ембріональних анеуплоїдій, дублювання чи видалення генетичної інформації в хромосомах або окремі генні мутації. Відзначено, що більшість викиднів трапляється в хромосомно здорових пацієнтів [6].

Різноманітні вади розвитку матки асоціюють із виникненням ЗА, проте на сьогоднішню доказова база цієї асоціації недостатня [6]. Вроджені та набуті аномалії матки трапляються в 10–15% жінок із ЗА, порівнюючи з 7% серед усіх жінок репродуктивного віку. Діагностика аномалій є важливою частиною для пацієнтів із ЗА та може бути здійснена шляхом гістеросальпінгографії, УЗД, діагностичної гістероскопії або МРТ. Вроджені аномалії більш повно візуалізуються методом 3D УЗД або МРТ.

Є високий рівень викидня в пацієнток із перегородкою в матці (44,3%), дворогою маткою (36,0%) і сідлою маткою (25,7%). Наявність вад розвитку матки частіше трапляється при викидні у другому триместрі вагітності, порівнюючи з першим триместром. Частково це може бути пов'язане з шийковою недостатністю. Наявність маткової перегородки – з виникненням викидня в першому триместрі через порушення імплантації. Маткова перегородка, зазвичай, складається з фіброзно-м'язової тканини, котра погано васкуляризована, а це становить під загрозу розвиток плода, впливаючи на розвиток децидуальної та/або плацентарної тканини, а отже призводить до викидня [7].

Немає суттєвої різниці в результаті вагітності до та після корекційної хірургії вад порожнини матки, наприклад, перегородки. Показано, що 35,1–65,9% пацієнток має живонародження після корекційної хірургії, а 33,3–59,5% дітей народжуються живими без оперативної корекції [8]. Ця інформація зумовлює труднощі у процесі прийняття лікарем рішень щодо тактики ведення таких хворих.

Антифосфоліпідний синдром (АФС) лікарі спостерігають у 15% пацієнток із ЗА та у 2% жінок із відсутністю акушерських ускладнень в анамнезі. Як відомо, АФС розглядають як аутоімунний стан, котрий характеризується продукцією антикардіоліпінових антитіл і вовчакових антитіл, що може призвести до несприятливого результату вагітності [9]. Мета-аналіз D. J. Schust et al. у 2002 році підтверджує більш високу захворюваність на АФС у жінок, що мали викидень, – 15–20%, а це значно вище за його поширеність у 5% серед невагітних жінок, які не мали в анамнезі акушерських ускладнень [10].

Причини розвитку АФС до кінця не встановлені, певну роль можуть відігравати генетичні фактори. При АФС виробляються антифосфоліпідні антитіла, які є імуноглобулінами IgG, IgM та/або IgA, котрі реагують на негативно заряджені фосфоліпіди у клітинах і пов'язані з тромбозами та інфарктами у плаценті. Ці антитіла мають декілька негативних впливів на розвиток трофобласта, зокрема на пригнічення диференціації ворсинок цитотрофобласту та інвазію цитотрофобласту в децидуальну тканину. Вони також індукують апоптоз синцитіотрофобласту й розвиток запальної реакції на поверхні синцитіотрофобласту [9].



Спадкові тромбофілії пов'язані з підвищеним ризиком системних тромботичних порушень, таких як тромбоз глибоких вен та емболія легеневої артерії [11]. Вони також були визначені як етіологічний фактор розвитку ЗА, та синдрому втрати плода через можливий механізм збільшення тромбозу матково-плацентарних судин, що призводить до інфаркту плаценти [2,3,11,12]. Успадковані тромбофілії, що пов'язані з ЗА, включають Лейденівську мутацію, мутації гена протромбіну G20210A, недостатність антитромбіну III, протеїну С, протеїну S і гіпергомоцистеїнемії, котрі можуть бути частково викликані поліморфізмом у C677 гена метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR).

Асоціація спадкових тромбофілій із ЗА залишається суперечливою [13], а недостатні докази на підтримку цього зв'язку з ЗА вимагають продовження досліджень [9,3,11]. Хоча роль спадкових тромбофілій в етіології ЗА вважають спірною, слід відзначити мета-аналіз 16 досліджень типу «випадок – контроль», що проведений G. Kovalevsky et al. у 2004 р. [14], в якому зазначено, що ризик ЗА вдвічі вищий у носіїв Лейденівської мутації або мутації гена протромбіну в порівнянні з неносіями.

Серед ендокринних чинників велике значення мають такі захворювання, як цукровий діабет, дисфункція щитовидної залози [3]. Погано скоригований діабет пов'язаний із втраченою вагітністю. Саме високі рівні глікозованого гемоглобіну А1С (особливо вище 8%) асоціюються з підвищеним ризиком викидня й вроджених вад розвитку. Підвищений ризик передусім пов'язаний із гіперглікемією, розвитком ангіопатії у матері, і, можливо, впливом імунологічних факторів. Однак добре контрольований цукровий діабет і скоригована дисфункція щитовидної залози не збільшують ризик ЗА [15].

Рандомізоване проспективне дослідження показало високий рівень ускладнень вагітності у жінок із рівнем ТТГ понад 2,5 мМО/мл у першому триместрі [16]. Поширеність цукрового діабету та дисфункції щитовидної залози в популяції майже повністю збігається з поширеністю в пацієнтів ЗА. Дотепер значення антитиреоїдних антитіл у жінок із ЗА залишається спірним. Дослідження M. Diejomaoh et al. у 2006 р. [17] засвідчило, що немає ніякої ролі антитиреоїдних антитіл в етіології ЗА у пацієток, які перебувають у стані еутиреозу.

Гіперпролактинемія, котра пов'язана з патологією щитовидної залози, також асоційована з ЗА, хоча механізми її до кінця ще не з'ясовані. Теоретично ця асоціація пов'язана зі здатністю пролактину змінювати роботу вісі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, що призводить до порушення фолікулогенезу та дозрівання яйцеклітини та/ або до порушення імплантації. Використання агоністів дофаміну для нормалізації рівня пролактину до вагітності у хворих з історією двох або більше викиднів в анамнезі поліпшує результати вагітності: частота живонародження в основній групі становила 85,7% в порівнянні з 52,4% у контрольній групі [18].

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) асоціюється з підвищеним ризиком викидня та ЗА, хоча точний механізм цієї асоціації залишається дотепер невизначеним [3,12]. СПКЯ був пов'язаний із ЗА у 8,3–10% у дослідженні

K. Cocksedge et al. 2009 році [19]. Саме гіперінсулінемію, підвищення стійкості до інсуліну і гіперандрогенемію, які наявні при СПКЯ, пов'язують із збільшеним ризиком викидня. Дослідження Y. Wang et al. у 2011 році показало, що є підвищений ризик розвитку інсулінорезистентності на ранніх стадіях вагітності у жінок, які мали в анамнезі ЗА, порівнюючи з пацієтками, які не мали ЗА [20]. В основі механізму виникнення викидня, що пов'язаний з ожирінням і резистентністю до інсуліну, може лежати погіршення фібринолітичної відповіді, котра є провідною в ремоделюванні тканин, що відбувається під час імплантації ембріона [21].

Прогестерон у лютеїновій фазі має важливе значення для імплантації та розвитку ранніх термінів вагітності. Дефекти у продукції прогестерону яєчниками можуть впливати на успіх вагітності. Укорочена лютеїнова фаза пов'язана з втраченою вагітністю в анамнезі, але встановлення недостатності лютеїнової фази є проблематичним. Використання гістологічного та /або біохімічного дослідження для діагностики є ненадійним та у практичному аспекті малодоступним [22]. Не рекомендується рутинне здійснення біопсії ендометрію для оцінювання лютеїнової фази. Деякі нові методи оцінювання ендометрію нині досліджують, але вони не можуть зараз вважатися частиною стандартного оцінювання ЗА через брак доказовості. На жаль, концентрація прогестерону в сироватці крові не показує рівень прогестерону в ендометрії і не є прогностичним критерієм результату вагітності [23].

У мета-аналізі, що виконаний у 2011 р. Mei-Tsz Su et al. [24], до якого залучили 6 досліджень з приводу поліморфізму гена рецептора прогестерону, визначений зв'язок між поліморфізмом гена рецептора прогестерону та ЗА у двох дослідженнях. Роль поліморфізму гена рецептора прогестерону в розвитку, перебігу та лікуванні невиношування вагітності вкрай важлива, – від наявності того чи іншого поліморфізму може залежати вірогідність виникнення абортів [25].

Роль алоїмунних факторів в етіології ЗА залишається дискусійною. Гіпотеза несумісності пар відповідно до людського лейкоцитарного антигена (HLA) і роль материнських блокувальних антитіл у розвитку ЗА не були повністю доведені. Численні дослідження в останні роки зосереджені на клітинних компонентах задля того, щоб пояснити імунологічну основу виникнення ЗА, зокрема на вивченні ролі природних клітин-кілерів (NK). NK-клітини є найбільшою популяцією лейкоцитів в ендометрії в період імплантації та ранньої вагітності. Незважаючи на те, що маткові NK-клітини (uNK) і NK периферичної крові (pNK) реагують на поверхневий антиген CD56, uNK і pNK клітини функціонально та фенотипічно різні. Інтенсивність експресії CD56 може бути використана для поділу клітин NK на дві популяції. Дуже часто трапляються популяція клітин pNK (90%) CD56dim і CD16+, рідше, в 10% випадків – клітин pNK CD56bright, з низькою частотою або відсутністю CD16+ [26].

Є припущення, що клітини uNK утворюються з меншої кількості клітин pNK. У 90% pNK є CD56dim і CD16+, водночас як 80% uNK має CD56bright і CD16+. uNK клітини мають обмежену цитотоксичну активність та є основним джерелом регуляторних цитокінів, котрі можуть відігра-



вати певну роль в інвазії трофобласту та ангиогенезі [27]. Деякі дослідження вказують, що при нормальній вагітності зменшення числа клітин pNK пов'язане з нормальним перебігом вагітності, а інші доводять, що збільшення кількості NK асоціюється з невдачами імплантації після процесу трансферу ембріонів або ЗА [28].

Добре відома інформація щодо значення балансу Th1/Th2 для успішного прогресування вагітності. Так, підвищена активність Th1 на клітинах трофобласту пов'язана з ЗА, тоді як підвищена активність Th2 пов'язана з нормальним розвитком вагітності. Успішна вагітність розглядається як баланс Th1/Th2 з перевагою Th2 та превалюванням Th2 відповіді лімфоцитів, важливим значенням IL-12, IL-15, IL-18 та інших факторів, залежних від NK. Збільшення кількості pNK пов'язано з підвищеною активністю Th1 і міграцією цитотоксичних клітин у матку, що, своєю чергою, пов'язано з розвитком ЗА. З іншого боку, Th2 імунітет до клітин трофобласту в основному супресовано під час вагітності, тим самим дозволяючи вагітності прогресувати. Вихід із ладу такого механізму супресії призводить до збільшення трофобластичної цитотоксичної активності в матці, що в підсумку призводить до втрати вагітності та ЗА [26]. Зниження кількості pNK пов'язане з підвищеною активністю Th2 зі зменшенням цитотоксичної активності в матці та прогресуванням вагітності. Безумовно, це не є загальновизнаним, а механізми, що пов'язують NK (pNK і uNK) із розвитком ЗА невизначеної етіології, ще повністю не встановлені [26].

Роль інфекцій в етіології ЗА також залишається дискусійною, що є великою клінічною проблемою [3]. Важка

материнська віремія, бактеріальна та паразитарна інфекції, які призводять до виникнення важкої лихоманки, можуть викликати спорадичні викидні та передчасні пологи. Проте, за даними робіт L. Reagan, S. Jivraj та P. Summers 1994 р., постійні, тривалі материнські інфекції, котрі можуть бути пов'язані з етіологією ЗА, повинні були б залишити значний вплив на організм матері, а цей вплив не було зафіксовано в пацієнток із ЗА [29]. Інфекції, що викликають віруси краснухи, герпесу, цитомегаловірусу, токсоплазмозу та які пов'язують з етіологією ЗА, не спричиняють значної лихоманки, й, на думку відзначених авторів, є питання щодо їхнього впливу на розвиток викидня.

Деякі чинники довкілля можуть бути пов'язані з ризиком самовільного викидня. Прикладами такого впливу є тютюн, кофеїн, алкоголь. Так, вживання алкоголю (3–5 порцій на тиждень) і кофеїну (більше ніж 3 чашки кави на день) пов'язані з підвищеним ризиком викидня. Вплив тютюну пов'язують із погіршенням функції трофобласту [30].

Висновки

1. Численні питання етіології та патогенезу ЗА досі залишаються до кінця невизначеними.

2. Є чимала кількість дискусійних питань, щодо яких науковою спільнотою не досягнуто консенсусу, а пояснити пацієнтці причину викидня саме в неї майже в половині випадків неможливо.

Перспективи подальших досліджень. Надалі дослідження можливих чинників ЗА має велике медико-соціальне значення. Одним із найбільш перспективних напрямів є дослідження генного поліморфізму в різних його аспектах.

Список літератури

1. Practice Committee Opinion of the American Society of Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. // *Fertil Steril.* – 2012. – №98. – С. 1103–1111.
2. McNamee K. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update / K. McNamee, F. Dawood, R. Farquharson // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2012. – №24. – С. 229–234.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-Trimester and Second-Trimester Miscarriages. Green-Top Guideline No. 17. London: RCOG Press, 2011. – С. 1–18.
4. Idiopathic recurrent pregnancy loss recurs at similar gestational ages / C. Heuser, J. Dalton, C. Macpherson, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2010. – №203. – С. 243.
5. Hajder M. Prolactinomas in infertile women: clinical and endocrine characteristics before and after 24 months of treatment with bromocriptine / M. Hajder, E. Hajder, M. Dervisevendic // *Med Arh.* – 2013. – №63. – С. 181–184.
6. Brezina P. Classic and cutting-edge strategies for the management of early pregnancy loss / P. Brezina, W.H. Kutteh // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2014. – №41. – С. 1–18.
7. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening / B. Woelfer, R. Salim, S. Bannerjee, et al. // *Obstet Gynecol.* – 2001. – №98. – С. 1099–1103.
8. Sugiura-Ogasawara M. Mullerian anomalies and recurrent miscarriage / M. Sugiura-Ogasawara, Y. Ozaki, N. Suzumori // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2013. – №25. – С. 293–298.
9. Ernest J. Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management / J. Ernest, P.B. Marshburn, W.H. Kutteh // *Semin Reprod Med.* – 2011. – №29. – С. 522–539.
10. Schist D. Recurrent Pregnancy Loss / D. Schist, J.A. Hill. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2002. – С. 30–87.
11. McNamee K. Thrombophilia and early pregnancy loss / K. McNamee, F. Dawood, R.G. Farquharson // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2012. – №26. – С. 91–102.
12. New insights into mechanisms behind miscarriage / E. Larsen, O.B. Christiansen, A.M. Kolte, N. Macklon // *BMC Med.* – 2013. – №11. – С. 154.
13. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and complications / M. Lund, H.S. Nielsen, T.V. Hviid, et al. // *Hum Reprod.* – 2010. – №25. – С. 2978–2984.
14. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis / G. Kovalevsky, C.R. Gracia, J.A. Berlin, et al. // *Arch Intern Med.* – 2004. – №164. – С. 558–563.
15. First-trimester hemoglobinA1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy / M. Greene, J.W. Hare, J.P. Cloherty, et al. // *Teratology.* – 1989. – №39. – С. 225–231.
16. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy / R. Negro, A. Schwartz, R. Gismondi, et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – №95. – С. E44–E48.
17. Thyroid autoantibodies have no impact on pregnancy in women with recurrent miscarriage / M. Diejomaoh, M. Al-Azemi, J. Jirous, et al. // *Obstet Gynecol.* – 2006. – №107. – С. 98.
18. Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials / F. Hirahara, N. Andoh,



- K. Sawai, et al. // *Fertil Steril.* – 1998. – №70. – С. 246–252.
19. How common is polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage? / K. Cocksedge, S.H. Saravellas, M. Metwally, et al. // *Reprod Biomed Online.* – 2009. – №19. – С. 572–576.
 20. Relationship between recurrent miscarriage and insulin resistance / Y. Wang, H. Zhao, Y. Li, et al. // *Gynecol Obstet Invest.* – 2011. – №72. – С. 245–251.
 21. Carrington B. Polycystic ovaries, insulin resistance, hypofibrinolysis and recurrent miscarriage / B. Carrington, R. Rai, L. Regan // *J Soc Gynecol Investig.* – 2005. – №12. – С. 20.
 22. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical relevance of luteal phase deficiency: a committee opinion // *Fertil Steril.* – 2012. – №98. – С. 1112–1117.
 23. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status / C. Coutifaris, E.R. Myers, D.S. Guzick, et al. // *Fertil Steril.* – 2004. – №82. – С. 1264–1272.
 24. Su M. Association of sex hormone receptor gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis / M. Su, S. Lin, Y. Chen // *Fertil Steril.* – 2011. – №96. – С. 1435–1444.
 25. Kryvopustov O. Single nucleotide polymorphisms in human progesterone receptor gene and its value in miscarriage or preterm delivery / O. Kryvopustov, V. Dosenko // *Fiziol Zh.* – 2015. – №61. – С. 111–119.
 26. Dosiou C. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss. Endocrine and immunologic perspectives / C. Dosiou, L.C. Giudice // *Endocr Rev.* – 2005. – №26. – С. 44–62.
 27. Tang A. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systemic review / A. Tang, Z. Alfveric, S. Quenby // *Hum Reprod.* – 2011. – №26. – С. 1971–1980.
 28. Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology / E. Nitrivalas, J.Y.H. Kwam-Kim, A. Gilman-Sachs, et al. // *Hum Reprod.* – 2001. – №16. – С. 855–861.
 29. Reagan L. Infection and pregnancy loss / L. Reagan, S. Jivraj // *Infection and Pregnancy* / A.B. Maclean, L. Reagan, D. Carrington (eds). – London : RCOG Press, 2001. – С. 291–304.
 30. Lindbohm M. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health / M. Lindbohm, M. Sallmen, H. Taskinen // *Scand J Work Environ Health.* – 2002. – №28. – С. 84–96.
- References**
1. (2012) Practice Committee Opinion of the American Society of Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*, 98, 1103–11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
 2. McNamee, K., Dawood, F., & Farquharson, R. (2012) Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 24, 229–234. doi: 10.1097/GCO.0b013e32835585dc.
 3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2011). *The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-Trimester and Second-Trimester Miscarriages. Green-Top Guideline No. 17.* London, RCOG Press.
 4. Heuser, C., Dalton, J., Macpherson, C., Branch, D. W., Porter, T. F., & Silver, R. M. (2010) Idiopathic recurrent pregnancy loss recurs at similar gestational ages. *Am J Obstet Gynecol*, 203, 343. e1–5. doi: 10.1016/j.ajog.2010.05.010.
 5. Hajder, M., Hajder, E., Dervisevendic, M., Samardzic, R., & Alic, E. (2013) Prolactinomas in infertile women: clinical and endocrine characteristics before and after 24 months of treatment with bromocriptine. *Med Arh*, 67, 181–4.
 6. Brezina, P. R., & Kutteh, W. H. (2014) Classic and cuttingedge strategies for the management of early pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 41, 1–18. doi: 10.1016/j.ogc.2013.10.011.
 7. Woelfer, B., Salim, R., Bannerjee, S., Elson, J., Regan, L., & Jurkovic, D. (2001) Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-dimensional ultrasound screening. *Obstet Gynecol*, 98, 1099–1103.
 8. Sugiura-Ogasawara, M., Ozaki, Y., & Suzumori, N. (2013) Mullerian anomalies and recurrent miscarriage. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 25, 293–298. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283632849.
 9. Ernest, J. M., Marshburn, P. B., & Kutteh, W. H. (2011) Obstetric antiphospholipid syndrome: an update on pathophysiology and management. *Semin Reprod Med*, 29, 522–539. doi: 10.1055/s-0031-1293206.
 10. Schist, D. J., & Hill, J. A. (2002) *Recurrent Pregnancy Loss.* Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins.
 11. McNamee, K., Dawood, F., & Farquharson, R. G. (2012) Thrombophilia and early pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 26, 91–102. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.10.002.
 12. Larsen, E. C., Christiansen, O. B., Kolte, A. M., & Macklon, N. (2013) New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med*, 11, 154. doi: 10.1186/1741-7015-11-154.
 13. Lund, M., Nielsen, H. S., Hviid, T. V., Steffensen, R., Nyboe, A., & Christiansen, O. B. (2010) Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study of pregnancy outcome and complications. *Hum Reprod*, 25, 2978–2984. doi: 10.1093/humrep/deq280.
 14. Kovalevsky, G., Gracia, C. R., Berlin, J. A., Sammel, M. D., & Barnhart, K. T. et al. (2004) Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 164, 558–563. doi: 10.1001/archinte.164.5.558.
 15. Greene, M. F., Hare, J. W., Cloherty, J. P., Benacerraf, B. R., & Soeldner, J. S. (1989) First-trimester hemoglobinA1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology*, 39, 225–31. doi: 10.1002/tera.1420390303.
 16. Negro, R., Schwartz, A., Gismondi, R., Tinelli, A., Mangieri, T., & Stagnaro-Green, A. (2010) Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, E44–8. doi: 10.1210/jc.2010-0340.
 17. Diejomaoh, M. F., Al-Azemi, M., Jirous, J., et al. (2006) Thyroid autoantibodies have no impact on pregnancy in women with recurrent miscarriage. ACOG abstract. *Obstet Gynecol*, 107, 98S.
 18. Hirahara, F., Andoh, N., Sawai, K., Hirabuki, T., Uemura, T., & Minaguchi, H. (1998) Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril*, 70, 246–252. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292(98)90164-3.
 19. Cocksedge, K. A., Saravellas, S. H., Metwally, M., et al. (2009) How common is polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online*, 19, 572–576.
 20. Wang, Y., Zhao, H., Li, Y., Zhang, J., Tan, J., & Liu, Y. (2011) Relationship between recurrent miscarriage and insulin resistance. *Gynecol Obstet Invest*, 72, 245–251. doi: 10.1159/000325165.
 21. Carrington, B., Rai, R., & Regan, L. (2005) Polycystic ovaries, insulin resistance, hypofibrinolysis and recurrent miscarriage. *J Soc Gynecol Investig*, 12, 20.
 22. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2012). The clinical relevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*, 98, 1112–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.050.
 23. Coutifaris, C., Myers, E. R., Guzick, D. S., Diamond, M. P., Carson, S. A., Legro, R. S. et al. (2004) Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. *Fertil Steril*, 82, 1264–1272.
 24. Su, M., Lin, S., & Chen, Y. (2011) Association of sex hormone receptor gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.*, 96, 1435–1444. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.030.
 25. Kryvopustov, O., & Dosenko, V. (2015) Single nucleotide polymorphisms in human progesterone receptor gene and its value in miscarriage or preterm delivery. *Fiziol Zh.*, 61(2), 111–119.
 26. Dosiou, C., & Giudice, L. C. (2005) Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss. Endocrine and immunologic



- perspectives. *Endocr Rev*, 26, 44–62.
27. Tang, A. W., Alfveric, Z., & Quenby, S. (2011) Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systemic review. *Hum Reprod*, 26, 1971–1980. doi: 10.1093/humrep/der164.
28. Nitriyalas, E. I., Kwam-Kim, J. Y. H., Gilman-Sachs, A., Chung-Bang, H., Ng, S. C., Beaman, K. D. et al (2001) Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology. *Hum Reprod*, 16, 855–861. doi: 10.1093/humrep/16.5.855.
29. Reagan, L., & Jivraj, S. (2001) Infection and pregnancy loss. *Infection and Pregnancy*, A.B. Maclean, L. Reagan, D. Carrington (eds), (p. 291–304). London, RCOG Press.
30. Lindbohm, M. L., Sallmen, M., & Taskinen, H. (2002) Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health*, 28(Suppl 2), 84–96.

Відомості про автора:

Кривопустов О. С., асистент каф. акушерства та гінекології №2, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, E-mail: kryvopustov@gmail.com.

Сведения об авторе:

Кривопустов А. С., ассистент каф. акушерства и гинекологии №2, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца,

E-mail: kryvopustov@gmail.com.

Information about author:

Kryvopustov O. S., Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology No 2, Bogomolets National Medical University, E-mail: kryvopustov@gmail.com..

Поступила в редакцию 03.02.2016 г.