

Khomych L.S., Andreeva T.I. Risk factors of adverse outcomes of pregnancies. Literature review (in Ukrainian). – Women’s health. – 2011. – №2(58). – P. 90-94.

Хомич Л. С. Фактори ризику небажаних результатів вагітностей. Оглядова стаття / Л. С. Хомич, Т. І. Андрєєва // Здоровье женщины. – 2011. – №2(58). – С. 90-94.

Authors copy

Risk factors for adverse outcomes of pregnancy

L.S. Khomych, T.I. Andreeva

Adverse outcomes of pregnancies are important public health problems worldwide. There are well recognized risk factors for miscarriages, premature births, low birth weight and small for gestational age fetus (maternal age, history of miscarriages and infertility), and controversial social and behavioral factors (alcohol use, smoking, caffeine consumption, BMI). This review is designed to examine risk factors of such adverse outcomes of pregnancies.

Key words: pregnancy, miscarriage, spontaneous abortion, premature birth, low birth weight, small for gestational age fetus, a risk factor.

Факторы риска неблагоприятных исходов беременности

Л.С. Хомич, Т.И. Андреева

Неблагоприятные исходы беременностей являются актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. Существуют как вполне признанные факторы риска самопроизвольных аборт, преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и малого для гестационного возраста плода (возраст матери, история выкидышей и бесплодия), так и не до конца установленные поведенческие и социальные факторы (потребление алкоголя, курение, потребление кофеина, индекс массы тела). Данная обзорная статья призвана рассмотреть факторы риска этих неблагоприятных исходов беременностей.

Ключевые слова: беременность, выкидыш, спонтанные аборты, преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, малая для гестационного возраста масса плода, фактор риска.

Фактори ризику небажаних результатів вагітностей

Оглядова стаття

Л.С. Хомич, Т.І. Андреева

Резюме. Негативні результати вагітностей є актуальною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Існують як цілком визнані фактори ризику спонтанних абортів, передчасних пологів, низької маси тіла при народженні та малого для гестаційного віку плоду (вік матері, історія викиднів та безпліддя), так і контроверсійні поведінкові та соціальні фактори (споживання алкоголю, паління, споживання кофеїну, індекс маси тіла). Дана оглядова стаття розглядає фактори ризику таких негативних результатів вагітностей.

Ключові слова: вагітність, викидень, спонтанні аборти, передчасні пологи, низька маса тіла при народженні, малий для гестаційного віку плід, фактор ризику.

Результати вагітностей посідають чільне місце серед найбільш актуальних проблем репродуктивного здоров'я в світі. Глобально, щорічно 600 000 жінок у віці 15–49 вмирають від пов'язаних з вагітністю причин, з них 99 % припадає на країни, що розвиваються [41; 54].

Результати вагітностей можуть підірвати стабільність сім'ї як соціального інституту, а також здоров'я та людські потреби суспільства на структурному рівні. Це може вплинути на індивідів, що проживають в таких суспільствах. Адже з однієї сторони змінюються демографічні показники держави, що тягне за собою певний економічний тягар, а з іншого це впливає на самопочуття батьків, що певною мірою може теж проявитись на популяційному рівні. Ще у 1998 році Світовим Банком було зазначено, що материнська та малюкова смертність залежить великою мірою від того, чи мають жінки доступ до

ресурсів з інформації, навчання та комунікації, необхідні для забезпечення належного догляду за собою та новонародженими. Це свідчить про те, що досягнення безпечного материнства серед жінок є результатом взаємодії багатьох факторів у відповідних соціумах. Крім послуг медичних центрів та факторів, що впливають на їх використання чи невикористання, соціоекономічний статус жінки є також сильно асоційованим з наслідками вагітності [55].

Добре відомими є сьогодні клініко-біологічні фактори ризику негативних результатів вагітності. Проте в українській медичній практиці меншою мірою використовуються знання щодо інших факторів: поведінкових, соціальних, які також є надзвичайно важливими в сфері громадського здоров'я. В даній статті ми спробували підсумувати наукові знання про фактори ризику викиднів, передчасних пологів, низької маси тіла при народженні та малого для гестаційного віку плоду. Метою роботи є виокремлення ризикованих факторів, на які можуть бути спрямовані зусилля на рівні медичних працівників, політики охорони здоров'я чи самих жінок для попередження негативних результатів вагітностей.

1. Фактори, що пов'язані з явищами передчасних пологів, низькою масою тіла при народженні та малим для гестаційного віку плодом. Передчасні пологи, низька маса тіла при народженні та затримка внутрішньоутробного розвитку плоду є проблемами охорони здоров'я в усьому світі, оскільки є основними причинами неонатальної, малюкової та дитячої смертності та розвитку порушень нервової системи та інвалідності [4]. Наслідки цих проблем також проявляються у фізичному, емоційному, психологічному та фінансовому впливах на суспільство. Тому дослідники чималу увагу приділяють дослідженню факторів, що зумовлюють ці наслідки, заради подальшого попередження їх.

У декількох дослідженнях було показано, що коротший інтервал між вагітностями пов'язаний з передчасними пологами, низькою масою тіла при народженні та малим для гестаційного віку плодом [50; 57; 58], що також

справедливо і для популяцій з низьким доходом [25]. Lieberman E. et al. [31] виявили, що більший ризик малого гестаційного віку плоду є характерним для жінок з коротшим інтервалом між вагітностями (18 і менше місяців). Пізніше Zhu B.-P. et al. [58] показали, що інтервал 18–23 місяці між поточною вагітністю та попереднім народженням живої дитини асоційований з нижчим ризиком несприятливих результатів вагітності. В той же час короткий або довший інтервал між вагітностями був пов'язаний з вищими ризиками розвитку небажаних наслідків вагітності. Вагітність, що настала менше як 6 місяців після народження живої дитини, пов'язана з підвищеними шансами низької маси тіла при народженні (менше 2 500 г) (співвідношення шансів (OR – Odds Ratio) СШ 1,4, 95 % довірчій інтервал (ДІ) 1,3–1,6), передчасних пологів (менше 37 тижнів гестації) (СШ 1,4, 95 % ДІ 1,3–1,5) та малого для гестаційного віку плоду (СШ 1,3, 95 % ДІ 1,2–1,4) [58]. Вагітність, яка настає більше як через 120 місяців після народження живої дитини, також пов'язана з підвищеними шансами низької маси тіла при народженні (СШ 2,0, 95 % ДІ 1,7–2,4), передчасних пологів (СШ 1,5, 95 % ДІ 1,3–1,7) та малаго для гестаційного віку плоду (СШ 1,8, 95 % ДІ 1,6–2,0). Хоча фактично це може бути ризик пов'язаний з віком, який також належить до ризикованих факторів негативних результатів вагітностей. Пізніше Smith G. et al. [46; 50] встановили, що для жінок з коротким інтервалом між вагітностями є більш характерним ускладнення першої (попередньої) вагітності та наявність демографічних факторів ризику до акушерських ускладнень. Тобто існують певні інші асоційовані з цим фактори, можливо, не контрольовані у проведених дослідженнях, що зумовлюють як ускладнення вагітності, так і короткий інтервал між вагітностями. В той же час ними було показано, що навіть серед жінок з неускладненою першою (попередньою) вагітністю та після коректування на материнські демографічні фактори, короткий інтервал між вагітностями (менше 6 місяців) був асоційований з підвищеним ризиком неонатальної смерті (коректоване співвідношення шансів (AOR – Adjusted Odds Ratio) КСШ 3,6, 95 % ДІ 1,2–

10,7), надпередчасних пологів (24–32 тижні гестації) (КСШ 2,2, 95 % ДІ 1,3–3,6) та передчасних пологів (33–36 тижні гестації) (КСШ 1,6, 95 % ДІ 1,3–2,0).

Серед інших факторів, що мають потенційний вплив на передчасні пологи, Berkowitz G.S. et al. [3] виділили расову приналежність (латиноамериканська та негроїдна), вік матері (більше 30 років), індекс маси тіла (ІМТ) матері (менше 20,0), наявність попередніх передчасних пологів, цукровий діабет у матері, наявність вагінальних кровотеч під час вагітності, період початку антенатального спостереження (пізніше першого триместру вагітності), паління під час вагітності, споживання наркотиків під час вагітності, запліднення *in vitro*.

Систематичні огляди літератури та мета-аналізи також звітують про те, що вагітності, що були результатом екстракорпорального запліднення, мають підвищений ризик передчасних пологів (відносний ризик (RR – Relative Risk) ВР 1,84, 95 % ДІ 1,54–2,21), низької маси тіла при народженні (ВР 1,60, 95 % ДІ 1,29–1,98) та інші несприятливі перинатальні наслідки (затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ВР 1,45, 95 % ДІ 1,04–2,00)) у порівнянні з вагітностями, що були результатом спонтанного запліднення, навіть після врахування інших факторів [21; 35].

Дослідження, проведене у В'єтнамі [39], підтвердило зв'язки деяких із цих факторів (історія передчасних пологів, вагінальні кровотечі, неадекватне антенатальне спостереження впродовж перших 20 тижнів гестації) та дозволило розширити перелік таких чинників. Значущими предикторами передчасних пологів стали фізична праця впродовж вагітності, два і більше попередніх спонтанних абортів, історія використання внутрішньоматкової спіралі з видаленням за менше ніж 12 місяців перед поточною вагітністю, поточна прееклампсія, неправильне передлежання плода, аномалії матки та передлежання плаценти.

В той же час інше дослідження показало, що до професійних факторів, значущо асоційованих з передчасними пологами жінок, які працюють,

належать кількість робочих годин на день чи тиждень та несприятливі умови праці (шум, фізичні зусилля, професійна втома) [33].

Систематичний огляд досліджень факторів ризику несприятливих наслідків вагітностей серед жінок з різною кількістю попередніх вагітностей (parity) говорить про те, що відсутність попередніх вагітностей (nulliparity) пов'язано зі значущим підвищенням ризику низької маси тіла при народженні (СШ 1,41, 95 % ДІ 1,26 – 1,58) та малого для гестаційного віку (МГВ) плоду (СШ 1,89, 95 % ДІ 1,82 – 1,96), але не передчасних пологів (СШ 1,13, 95 % ДІ 0,96 – 1,34) [44].

Материнська депресія під час вагітності також почала визнаватися чинником, який може несприятливо впливати на результати вагітності. Депресивні розлади також можуть бути тісно пов'язані з такими відомими ризикованими факторами вагітності, як паління [28], споживання психотропних речовин [22], гіпертонія [47], преєклампсія та гестаційний діабет [26, 27], хоча причинно-наслідкові зв'язки між переліченими явищами потребують окремого розгляду, і депресія може бути як причиною, так і наслідком перелічених проблем. Оцінка поширення депресії під час вагітності показує, що від 8,3 % до 12,7 % американських жінок переживають цей розлад [43; 48]. Більше того, багато громадсько-орієнтованих досліджень виявляють, що для бідних міських жінок із числа меншин в двічі частіше, ніж для жінок середнього класу, є характерним діагностування слабких та сильних проявів депресії під час вагітності й у післяпологовому періоді (20–25 % проти 9–13 % відповідно) [13]. Ці висновки збігаються з епідеміологічними даними, що показують більш високі рівні депресії в бідних жінок молодого віку [24], і з даними про поширеність перинатальної депресії жінок у країнах, що розвиваються [42]. Мета-аналізи свідчать про те, що жінки з депресивними станами під час вагітності перебувають в групі ризику передчасних пологів та низької маси тіла новонародженого [16]. В той же час інтенсивність такої залежності варіює залежно від індикаторів депресивного стану, розташування країни та соціоекономічного статусу [13]. Так, ризик низької маси тіла при народженні,

асоційований з антенатальною депресією, був значущо більшим в країнах, що розвиваються (ВР 2,05, 95 % ДІ 1,43–2,93) у порівнянні з США (ВР 1,1, 95 % ДІ 1,01–1,21) чи Європейськими демократичними суспільствами (ВР 1,16, 95 % ДІ 1,92–1,47) [16].

Більша увага дослідників приділяється материнським детермінантам несприятливих наслідків вагітності. Однак, батьківські фактори (такі як старший батьківський вік та вплив хімічних речовин) також можуть бути пов'язаними з вродженими вадами розвитку [45]. De La Rochebrochard et al. [7] у міні-огляді дійшли висновку, що похилий батьківський вік (більше 40 років) був асоційований з викиднями та фетальною смертністю. Strobino et al. [52] досліджували зв'язок між батьківськими професійними факторами впливу та ефектом на потомство. Ними було показано, що батьківська професія не асоційована зі спонтанними абортами, та вказувалось на відсутність переконливих доказів впливу на інші результати вагітностей. Систематичні огляди звітують, що старший батьківський вік пов'язаний з вищим ризиком низької ваги тіла при народженні. Також серед малюків, народжених від високих батьків, маса тіла при народженні була в середньому на 125–150 г більша у порівнянні з масою малюків, народжених від низьких батьків [45]. Низька маса тіла при народженні батька була асоційована з низьким таким показником і у нащадків. Щодо споживання батьком алкоголю, то одне дослідження показало зменшення в середньому на 200 г маси тіла новонароджених при регулярному споживанні алкогольних напоїв [45]. В той же час результати інших досліджень свідчать про відсутність різниці у ризику низької маси тіла при народженні чи передчасних пологів при різних рівнях споживання алкоголю батьком [52]. Систематичні огляди висувають можливість існування зв'язку низької маси тіла при народженні із батьківськими професійними шкідливими факторами та низьким рівнем освіти [45]. Проте очевидно, що знайдений вплив залежить від варіабельності ризикового фактору у досліджуваної популяції, і подальші дослідження є необхідними для уточнення негативного впливу цих факторів.

2. Предиктори спонтанних абортів. Викидні/невиношування плоду можна вважати однією з найбільш частих проблем, що трапляються під час вагітності у людей. Існує багато підходів до визначення цієї патології. Найбільш прийнятним серед них є визначення, запропоноване ВООЗ в 1977 році [56]. Згідно з ним, викидень/спонтанний аборт – це «самовільне переривання вагітності до 22 тижня гестації, коли маса ембріона становить не більше 500 г». Ризик такого переривання вагітності становить приблизно 12–15 % [59]. Якщо ж враховувати випадки ранньої втрати вагітності, що трапляються приблизно впродовж 14 днів після зачаття і які можна сплутати з менструальними кровотечами, то цей відсоток може бути значно збільшений. Досліджена частка цих ранніх втрат вагітностей становить близько 17–22 % [9].

Лише два етіологічних фактори вважаються надійно пов'язаними з викиднями: пороки розвитку матки та наявність хромосомних аберацій у батьків [40]. В той же час, багато досліджень присвячено вивченню інших факторів ризику викиднів.

Деякі дослідження вказують, що споживання кави під час вагітності може бути асоційоване з викиднями [8; 49]. Dominguez et al. [8] знайшли підвищений ризик викиднів при споживанні великих доз кофеїну. Srisuphan and Bracken [51] також показали, що ризик викиднів пов'язаний зі споживанням кофеїну, але вони також встановили, що ризик більший у пацієнтів, які отримують його з кави, у порівнянні з пацієнтами, які отримують його за рахунок чаю чи какао. В той же час, Mills et al. [38] не знайшли будь-яких зв'язків між споживанням кофеїну та викиднями, або ж цей зв'язок був неявним при розгляді інших факторів.

Багато досліджень також демонструють залежність між спонтанними абортами та палінням [8; 11]. А в дослідженні Meeker J. D. et al. [36] було показано, що існує також зв'язок між впливом тютюнового диму на матір в дитинстві та ризиком спонтанних абортів у дорослому віці.

Маловідомим залишається вплив алкоголю на викидні. Високий рівень абортів серед жінок, що страдають від алкоголізму, описаний вже давно, але

немає чіткого визначення чи це прямий ефект від споживання алкоголю, чи результат вторинного процесу, що розвивається на тлі алкоголізму, на зразок, цирозу. Abel [1] дослідив, що рівень алкоголю в крові вище 200 мг/дл може прямо призводити до спонтанних абортів. Masonochie et al. [34] в недавньому дослідженні також вказали на регулярне або у великих дозах споживання алкоголю як чинника, що провокує викидні. Henriksen et al. [18] теж отримали подібні результати: при споживанні алкоголю впродовж тижня зачаття більше 10 разів ризик спонтанного аборту значно підвищується. В той же час, зв'язок між помірним споживанням алкоголю та спонтанними абортами залишається незрозумілим. Kesmodel U. et al. [23] показали, що зі споживанням алкоголю більше ніж п'ять порцій на тиждень зростає ризик викидню в першому триместрі вагітності, хоча такого не спостерігається в другому триместрі вагітності. З іншого боку, попереднє дослідження Harlap [17] показало чітке дозо-залежне зростання ризику викидня на другому триместрі вагітності.

Фактором ризику викиднів є споживання кокаїну [5]. В той же час вживання марихуани не було показано як ризиковий чинник жодними дослідженнями [15].

Для жінок з історією принаймні хоч одного попереднього викидня є характерним більш ніж в чотири рази підвищений ризик повторного викидня і цей ризик збільшується зі зростанням числа попередніх викиднів [12]. Інші дослідники вказують на СШ 1,84 95 % ДІ 1,47–2,31 [42] та СШ 2,29 95% ДІ 1,53–3,42 [7] для наявності попередніх викиднів.

Неоднозначним залишається питання впливу наявності попередніх штучних абортів на ризик викиднів. Levin et al. [30] вказують на ризик у 2,3–3,3 вищий у жінок з двома попередніми абортами і у 8,1 раз вищий у жінок з трьома і більше абортами. Infante-Rivard та Gauthier [20] вказують на співвідношення шансів 1,41 у жінок, що мали попередні аборти, потерпати від викиднів. В той же час, інші дослідники вказують на відсутність зв'язку між попередніми штучними абортами та викиднями [7; 19].

Окреме місце серед факторів, що впливають на викидні, займає вік матері. Багато дослідників [2; 7; 14; 34] вказують на те, що пізній вік материнства (більше 30 років) прямопропорційно пов'язаний з ризиком мати викидень. Зі зростанням віку ризик дозо-залежно зростає: для жінок 30–32 річного віку ВР становить 2,1, для жінок старших 33 років – 2,8, а для жінок віком за 40 років досягає 20–40 порівняно з жінками віком 20-29 років. Також на сьогодні показано, що ризик викидня збільшується серед подружніх пар, де обидва партнери мають старший вік [7; 11; 34]. De La Rochebrochard et al. встановили, що в сімейних парах, де жінка у віці за 35 років, а чоловіку 40 і більше років, СШ становить 6,73, 95 % ДІ 3,50–12,95 [34].

В дослідженні Srisuphan and Bracken [51] було показано підвищений ризик викиднів для вагітностей, які були зачаті через менше як 6 місяців після останньої попередньої вагітності. Оскільки такий короткий інтервал між вагітностями є також одним із факторів ризику для надпередчасних та передчасних пологів, можна припускати про спільні механізми дії цього фактору на такі негативні результати вагітності. Хоча іншими дослідниками не було показано важливості інтервалу між вагітностями як чинника викиднів [34].

Важливу роль серед чинників викиднів відіграє індекс маси тіла матері у превагітний період. Один із мета-аналізів, присвячених питанню впливу ожиріння на ризик викиднів, показав, що жінки з ІМТ ≥ 25 мають значущо вищий ризик мати викидні, незалежно від способу зачаття (СШ 1,67, 95 % ДІ 1,25–2,25) [37]. Одне дослідження також вказало на більший ризик повторних викиднів серед жінок з ожирінням (СШ 4,68, 95 % ДІ 1,21–18,13) [29]. З іншого боку, показано також підвищений ризик викиднів для жінок з низьким превагітним ІМТ ($< 18,5$) [34] та ІМТ < 20 [2], а для жінок з ІМТ ≥ 25 відсутність такого зв'язку. Будь-які відхилення від норми ІМТ можуть стати причиною підвищеного ризику мати викидні. Проте для ствердної відповіді потрібно провести подальші додаткові дослідження.

До ризикованих факторів, пов'язаних з повторюваними викиднями, можна віднести вік матері ≥ 35 років та ≤ 24 років, паління, споживання

кофеїну, наявність попередніх викиднів, тривалий час спроб завагітніти та наявність міоми [12].

Таким чином, існують як цілком визнані фактори викиднів (вік матері, історія викиднів та безпліддя), так і контроверсійні поведінкові та суспільні фактори (споживання алкоголю, паління, споживання кофеїну, ІМТ), на які варто звернути увагу у подальших дослідженнях.

3. Ефект інтервалу між вагітностями на результат вагітності, якій передував викидень. Будь-який викидень/невиношування дитини тягне за собою психологічну травму, а також необхідність вирішення жінкою питання, як довго сімейна пара повинна чекати, щоб спробувати знову завагітніти. Оптимальний період до наступної вагітності після перенесеного викидня є досить контроверсійним питанням. Існуючі рекомендації ВООЗ [53] стверджують, що жінки повинні чекати щонайменше 6 місяців аби знову спробувати завагітніти, в той час як інші рекомендують відкласти вагітність на 18 місяців, базуючись на висновках, що інтервал між вагітностями 18–23 місяці після народження живої дитини може покращити материнські та перинатальні наслідки вагітності [6; 10; 57; 58]. Тому питання оптимального періоду між вагітностями для позитивних наслідків вагітності залишається невизначеним.

Одне з досліджень [32] показало, що у порівнянні з жінками, що мали інтервал між вагітностями 6–12 місяців, жінки, які завагітніли впродовж перших шести місяців після викидня, мали меншу ймовірність знову мати викидень (КСШ 0,66, 95 % ДІ 0,57–0,77), штучне переривання вагітності (КСШ 0,43, 95 % ДІ 0,33–0,57) чи ектопічну вагітність (КСШ 0,48, 95 % ДІ 0,34–0,69). Жінки, які завагітніли через більше як 24 місяці після викидня, були більш піддані ризику ектопічної вагітності (КСШ 1,97, 95 % ДІ 1,42–2,72) чи штучного переривання вагітності (КСШ 2,40, 95 % ДІ 1,91–3,01). Також для жінок, які завагітніли впродовж шести місяців після викидня, було менш характерним практикування кесаревого розтину (КСШ 0,90, 95 % ДІ 0,83–0,98), передчасних пологів (КСШ 0,89, 95 % ДІ 0,81–0,98) чи низької маси тіла при народженні (КСШ 0,84, 95 % ДІ 0,71–0,89). Це дозволяє зробити висновки про

те, що для жінки, яка пережила викидень, краще знову завагітніти впродовж перших шести місяців для кращих репродуктивних результатів і нижчого рівня ускладнень. Але для впровадження такого підходу в гінеколого-акушерську практику варто провести подальші дослідження цього питання.

Таким чином, існують як фізіолого-біологічні, так і соціально-економічні та поведінкові фактори ризику негативних результатів вагітностей. Доречним є вивчення таких факторів (особливо поведінкових та процесуальних) передчасних пологів, низької маси тіла при народженні та викиднів по відношенні до української нації. А це в свою чергу дозволить розробити більш ефективні рекомендації провайдерам медичних послуг з метою попередження виникнення таких станів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Abel E.L.* Maternal alcohol consumption and spontaneous abortion / *Abel E.L.* // *Alcohol and Alcoholism.* – 1997. – V.32, No.3. – P. 211–219.
2. *Arck P.C.* Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women / *Arck P.C., Rücke M., Rose M., Szekeres-Bartho J., Douglas A.J., Pritsch M., Blois S.M., Pincus M.K., Bärenstrauch N., Dudenhausen J.W., Nakamura K., Sheps S., Klapp B.F.* // *Reprod Biomed Online.* – 2008. – Vol. 17(1). – P. 101-113.
3. *Berkowitz G.S.* Risk factors for preterm birth subtypes / *Berkowitz G.S., Blackmore-Prince C., Lapinski R.H., Savitz D.A.* // *Epidemiology.* – 1998. – No. 9. – P. 279 – 285.
4. Center for Disease Control. Infant mortality. United States, 1992, *MMWR* 1994; 43: 905 – 909.
5. *Chasnoff I.J.* Cocaine use in pregnancy / *Chasnoff I.J., Burns W.J., Schnoll S.H., Burns K.A.* // *N Engl J Med.* – 1985. – № 313. P. 666–669.

6. *Conde-Agudelo A.* Maternal morbidity and mortality associated with interpregnancy interval: cross sectional study / Conde-Agudelo A, Belizan JM. // *BMJ*. – 2000. – № 321. – P. 1255-1259.
7. *De La Rochebrochard E.* Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; result of multicentre European study / De La Rochebrochard E., Thonneau P. // *Human Reproduction*. – 2002. – Vol. 17, No.6. – P. 1649-1656.
8. *Dominguez-Rojas V.* Spontaneous abortion in a hospital population: are tobacco and coffee intake risk factors? / Dominguez-Rojas V., de Juanes-Pardo J.R., Astasio-Arbiza P., Ortega-Molina P., Gordillo-Florencio E. // *Eur J Epidemiol*. – 1994. – № 10. – P. 665–668.
9. *Ellish N.J.* A prospective study of early pregnancy loss / Ellish N.J., Saboda K., O'Connor J.O., Nasca P.C., Stanek E.J., Boyle C. // *Hum Reprod*. – 1996. – № 11. – P. 406–412.
10. *Fuentes-Afflick E.* Interpregnancy interval and the risk of premature infants / Fuentes-Afflick E., Hessol N.A. // *Obstet Gynecol*. – 2000. – № 95. – P. 383–390.
11. *Garcia-Enguidanosa A.* Risk factors in miscarriage: a review / Garcia-Enguidanosa A., Calleb M.E., Valeroc J., Lunaa S., Dominguez-Rojasb V. // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2002. – № 102. – P. 111–119.
12. *George L.* Risks of repeated miscarriage / George L., Granath F., Johansson A.L., Olander B., Cnattingius S. // *Paediatric Perinat Epidemiol*. – 2006. – № 20(2). – P. 119-126.
13. *Gotlib I.H.* Prospective investigation of postpartum depression: factors involved in onset and recovery / Gotlib I.H., Whiffen V.E., Wallace P.M., Mount J.H. // *J Abnorm Psychol*. – 1991. – № 100(2). – P. 122-132.
14. *Gracia C. R.* Risk Factors for Spontaneous Abortion in Early Symptomatic First-Trimester Pregnancies / Gracia C.R., Sammel M.D., Chittams J., Hummel A.C., Shaunik A., Barnhart K.T. // *Obstet Gynecol*. – 2005. – №106. – P. 993–999.
15. *Greenland S.* The effects of marijuana use during pregnancy: a study in a low risk home delivery population / Greenland S., Richwald G.A., Honda G.D. // *Drug Alcohol Depend*. – 1983. – № 11. – P. 359.
16. *Grote N.K.* A Meta-analysis of Depression During Pregnancy and the Risk of Preterm Birth, Low Birth Weight, and Intrauterine Growth Restriction / Grote N.K., Bridge J.A., Gavin A.R., Melville J.L., Iyengar S., Katon W.J. // *Arch Gen Psychiatry*. – 2010. – № 67(10). P. 1012-1024.

17. *Harlap S.* Alcohol, smoking and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester / Harlap S., Shiono P.H. // *Lancet.* – 1980. – ii. –P. 173–176.
18. *Henriksen T.B.* Alcohol Consumption at the Time of Conception and Spontaneous Abortion / Henriksen T.B., Hjollund N.H., Jensen T.K., Bonde J.P., Andersson A.-M., Kolstad H., Ernst E., Giwercman A., ErikSkakkebak N., Olsen J. // *Am J Epidemiol.* – 2004. – № 160. – P. 661–667.
19. *Hogue C.J.R.* The effects of induced abortion on subsequent reproduction / Hogue C.J.R., Cates W., Tietze C. // *Epidemiol Rev.* – 1982. – № 4. – P. 66–94.
20. *Infante-Rivard C.* Induced abortion as a risk factor for subsequent fetal loss / Infante-Rivard C., Gauthier R. // *Epidemiology.* – 1996. – № 7. – P. 540–542.
21. *Jackson R.A.* Perinatal Outcomes in Singletons Following In Vitro Fertilization: A Meta-Analysis / Jackson R.A., Gibson K.A., Wu Y.W., Croughan M.S. // *Obstetrics & Gynecology.* – 2004. – Vol. 103, Issue 3 – P. 551 – 563.
22. *Kelly R.H.* Psychiatric and substance use disorders as risk factors for low birth weight and preterm delivery / Kelly R.H., Russo J., Holt V.L., Danielsen B.H., Zatzick D.F., Walker E., Katon W. // *Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 100, I.2. – P. 297-304.
23. *Kesmodel U.* Moderate alcohol intake in pregnancy and risk of spontaneous abortion / Kesmodel U., Wisborg K., Olsen S.F., Henriksen T.B., Secher N.J. // *Alcohol and Alcoholism.* – 2002. – № 37. – P. 87–92.
24. *Kessler R.C.* Lifetime and 12-month prevalence of *DSM-III-R* psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey / Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S., Nelson C.B., Hughes M., Eshleman S., Wittchen H.U., Kendler K.S. // *Arch Gen Psychiatry.* – 1994. – Vol. 51(1). – P. 8-19.
25. *Klerman L.V.* The Impact of Short Interpregnancy Intervals on Pregnancy Outcomes in a Low-Income Population / Klerman L.V., Cliver S.P., Goldenberg R.L. // *American Journal of Public Health.* – 1998. – Vol. 88, No. 8. – P. 1182 – 1185.
26. *Kozhimannil K.B.* Association between diabetes and perinatal depression among low-income mothers / Kozhimannil K.B., Pereira M.A., Harlow B.L. // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301(8). – P. 842-847.
27. *Kurki T.* Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia / Kurki T., Hiilesmaa V., Raitasalo R., Mattila H., Ylikorkala O. // *Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 95 (4). – P. 487-490.
28. *Kyrklund-Blomberg N.B.* Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery / Kyrklund-Blomberg N.B., Cnattingius S. // *Am J Obstet Gynecol.* – 1998. – Vol. 179(4). – P.1051-1055.

29. *Lashen H.* Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study / Lashen H., Fear K., Sturdee D.W. // *Hum Reprod.* – 2004. – № 19. – P. 1644–1646.
30. *Levin A.A.* Association of induced abortion with subsequent pregnancy loss / Levin A.A., Schoenbaum S.C., Monson R.R., Stubblefield P.G., Ryan K.J. // *JAMA.* – 1980. – № 243. – P. 2495–2499.
31. *Lieberman E.* The association of inter-pregnancy interval with small for gestational age births / Lieberman E., Lang J.M., Ryan K.J., Monson R.R., Schoenbaum S.C. // *Obstetrics and Gynecology.* – 1989. – Vol.74, No.1.–P.1–5.
32. *Love E.R.* Effect of interpregnancy interval on outcomes of pregnancy after miscarriage: retrospective analysis of hospital episode statistics in Scotland / Love E.R., Bhattacharya S., Smith N.C., Bhattacharya S. // *BMJ.* – 2010. 341.c3967. – Access mode: <http://www.bmj.com/content/341/bmj.c3967.full.pdf>
33. *Luke B.* The association between occupational factors and preterm birth: A United States nurses' study / Luke B., Mamelle N., Keith L., Munoz F., Minogue J., Papiernik E., Johnson T.R.B. // *Am J Obstet Gynecol.* – 1995. – Vol. 173, No. 3 Part 1. – P. 849–862.
34. *Maconochie N.* Risk factors for first trimester miscarriage—results from a UK-population-based case–control study / Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. // *BJOG.* – 2007. – № 114. – P. 170–186.
35. *McDonald S.D.* Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: A systematic review and meta-analyses / McDonald S.D., Han Z., Mulla S., Murphy K.E., Beyene J., Ohlsson A. // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2009. – № 146. – P. 138–148.
36. *Meeker J.D.* Risk of Spontaneous Abortion in Women with Childhood Exposure to Parental Cigarette Smoke / Meeker J.D., Missmer S.A., Vitonis A.F., Cramer D.W., Hauser R. // *Am J Epidemiol.* – 2007. – № 166(5). – P. 571-575.
37. *Metwally M.* Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence / Metwally M., Ong K.J., Ledger W.L., Li T.Ch. // *Fertility and Sterility.* – 2008. – Vol. 90, No. 3. – P. 714 – 726.
38. *Mills J.L.* Moderate caffeine use and the risk of spontaneous abortion and intrauterine growth retardation / Mills J.L., Holmes L.B., Aarons J.H., et al // *JAMA.* – 1993. – № 269. – P. 593–597.

39. *Nguyen N.* Risk factors for preterm birth in Vietnam / Nguyen N., Savitz D.A., Thorp J.M. // *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* – 2004. – Vol. 86, No.1. – P. 70-78.
40. *Plouffe Jr.L.* Etiologic factors of recurrent abortion and subsequent reproductive performance of couples: have we made any progress in the past 10 years? / Plouffe Jr.L., White E.W., Tho S.P. et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 1992. – № 167. – P. 313–321.
41. Population Reference Bureau. 2002. *Making Motherhood Safer: Overcoming Obstacles on the Pathway to Care.* Washington: Population Reference Bureau.
42. *Rahman A.* Life events, social support and depression in childbirth: perspectives from a rural community in the developing world / Rahman A, Iqbal Z, Harrington R. // *Psychol Med.* – 2003. – № 33(7). – P. 1161-1167.
43. *Scholle S.H.* Addressing depression in obstetrics/gynecology practice / Scholle S.H., Haskett R.F., Hanusa B.H., Pincus H.A., Kupfer DJ... // *Gen Hosp Psychiatry.* – 2003. – № 25(2). – P. 83-90.
44. *Shah P.S.* Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses / Shah P.S. // *Acta Obstetricia et Gynecologica.* – 2010. – № 89. – P. 862–875.
45. *Shah P.S.* Paternal factors and low birthweight, preterm, and small for gestational age births: a systematic review / Shah P.S. // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2010. – № 202(2). – P. 103-123.
46. *Shah P.S.* Induced Termination of Pregnancy and Low Birthweight and Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analyses / Shah P.S., Zao J. // *BJOG.* – 2009. – No.116. – P. 1425-1442.
47. *Sibai B.M.* Preterm delivery in women with pregestational diabetes mellitus or chronic hypertension relative to women with uncomplicated pregnancies / Sibai B.M., Caritis S.N., Hauth J.C., MacPherson C., VanDorsten J.P., Klebanoff M., Landon M., Paul R.H., Meis P.J., Miodovnik M., Dombrowski M.P., Thurnau G.R., Moawad A.H., Roberts J. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2000. – № 183(6). – P. 1520-1524.
48. *Siefert K.* Social and environmental predictors of maternal depression in current and recent welfare recipients / Siefert K., Bowman P.J., Heflin C.M., Danziger S., Williams D.R. // *Am J Orthopsychiatry.* – 2000. – № 70(4). – P. 510-522.
49. *Signorello L.B.* Maternal Caffeine Consumption and Spontaneous Abortion: A Review of the Epidemiologic Evidence / Signorello L.B., McLaughlin J.K. // *Epidemiology.* – 2004. – Vol. 15, No. 2. – P. 229-239.

50. *Smith G.C.S.* Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study / Smith G.C.S., Pell J.P, Dobbie R. // *BMJ*. – 2003. – 327(7410):313. – Access mode: <http://www.bmj.com/content/327/7410/313.full.pdf>
51. *Srisuphan W.* Caffeine consumption during pregnancy and association with late spontaneous abortion / Srisuphan W, Bracken M.B. // *Am J Obstet Gynecol*. – 1986. – № 154. – P. 14–20.
52. *Strobino B.R.* Chemical and physical exposures of parents: effects on human reproduction and offspring / Strobino B.R., Kline J., Stein Z. // *Early Hum Dev*. – 1978. – № 1. – P. 371-399.
53. WHO. Report of a WHO technical consultation on birth spacing. 2005. www.who.int/making_pregnancy_safer/documents/birth_spacing.pdf.
54. WHO. 2000. *Safe Motherhood: A Newsletter of World Wide Activity*. Issue 28(1).
55. WHO and World Bank. 1997. *Maternal Health around the World: Facts and Figures*. Geneva: WHO.
56. WHO recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period. // *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56:247–53.
57. *Zhu B.P.* Effect of interpregnancy interval on infant low birth weight: a retrospective cohort study using the Michigan Maternally Linked Birth Database / Zhu B.P, Le T. // *Matern Child Health J*. – 2003. – № 7. – P. 169-178.
58. *Zhu B.P.* Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes / Zhu B.P, Rolfs R.T., Nangle B.E., Horan J.M. // *N Engl J Med*. – 1999. – № 340(8). – P. 589-594.
59. *Zinaman M.J.* Estimates of human fertility and pregnancy loss / Zinaman M.J., Clegg D.E., Brown C.C., O'Connor J., Selevan S.G. // *Fertil Steril*. – 1996. – № 65. – P. 503–509.