

Невиношування вагітності у жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі (огляд літератури)

О.В. Булавенко¹, В.О. Рудь¹, Л.В. Шинкарук²

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

²Малинське міське територіальне медичне об'єднання

До числа пріоритетних напрямків сучасного акушерства відносяться питання охорони здоров'я матері і її дітей. Одним із актуальних аспектів цієї проблеми є вирішення питань, пов'язаних із втратами вагітності. Незважаючи на численні дослідження з проблеми невиношування вагітності, частота цієї патології залишається високою, становить 15–25% бажаних вагітностей і на сьогоднішній день не має тенденції до зниження.

При цьому не є винятком і проблема завмерлої вагітності (ЗВ), яка на сьогодні є достатньо актуальною, що підтверджується надзвичайно високою питомою вагою її в структурі невиношування вагітності. Частота ЗВ серед випадків мимовільних викиднів на ранніх термінах збільшилась з 10–20% [16] до 45–88,6% в останні роки [16].

За даними Міністерства охорони здоров'я України майже кожна п'ята вагітність закінчується мимовільним аборт, при цьому 75–80% викиднів відбуваються до 12 тиж [2]. Вагітність, що не розвивається, складає 45–88,6% ранніх мимовільних викиднів [16].

Втрата бажаної вагітності, незалежно від її термінів, має не тільки медичне, але й важливе соціальне значення, тому що позначається на рівні народжуваності, на психоемоційному стані жінки. Тривала внутрішньоматкова затримка плодового яйця негативно впливає на подальшу репродуктивну функцію, загрожує не тільки здоров'ю, але і життю жінки за рахунок можливих гемостазіологічних ускладнень.

Останнім часом виявлено низку актуальних медико-соціальних проблем, що обґрунтовують необхідність подальшого пошуку шляхів удосконалення медико-соціальної допомоги жінкам із невиношуванням вагітності. Серед них можна виділити такі:

1) збільшення числа випадків ЗВ в популяції вагітних і тенденція до подальшого росту цього показника;

2) велика поширеність соціальних чинників ризику ЗВ, таких, як репродуктивний вік жінки старше 35 років, паління у жінок, нестійкий сімейний стан, соціальна незахищеність сім'ї;

3) велика частка в структурі медико-біологічних факторів ризику ЗВ, що пов'язані з репродуктивним здоров'ям жінки і з виконанням нею репродуктивної функції (патологія шийки матки, запальні процеси в матці і придатках матки, вагініти, мимовільні викидні в анамнезі, порушення менструальної функції, безпліддя в подружній парі, аборти при попередніх вагітностях, специфічні і неспецифічні інфекції), та факторів, пов'язаних з соматичним здоров'ям жінки (анемія, психоемоційні порушення);

4) низька якість медико-соціальної допомоги з профілактики ЗВ, спрямованої, по-перше, на запобігання виникненню факторів ризику цієї патології в популяції жінок дітородного віку, по-друге, на запобігання виникненню невиношування у вагітних з факторами ризику невиношування, і по-третє, на реабілітацію жінок після мимовільного переривання вагітності.

ЗВ – комплекс патологічних симптомів, який включає внутрішньоутробну загибель плода (ембріона), пато-

логічну інертність міометрія і порушення системи гемостазу.

За результатами УЗД виділяють два типи ЗВ: анембріонія і загибель ембріона (плода). Ехографічно розрізняють анембріонію I і II типу. При I типі анембріонії зародок не візуалізується, величина середнього діаметра плодового яйця не перевищує 2,0–2,5 см, розміри матки відповідають 5–7-му тижні вагітності. У цьому випадку вирішальне діагностичне значення має відставання розмірів матки і плодового яйця від терміну вагітності, припинення їхнього росту при динамічному спостереженні. При II типі анембріонії, незважаючи на відсутність ембріона чи візуалізацію його залишку (звичайно у вигляді хребтового згину), плодове яйце росте з нормальною швидкістю. До 10–11-го тижня вагітності діаметр плодового яйця досягає 4,5–5,5 см. При II типі анембріонії чітко не виявляється закладка ворсинчастого хоріона, який в нормі визначається уже з 8-го тижня вагітності [16].

Незважаючи на поліморфну УЗ-картину ЗВ, деякі автори [14, 24] вважають, що більшість вагітностей, які традиційно класифікують як анембріонію, є результатом ранньої загибелі ембріона, яка виникає після 14-го дня овуляції, коли починає формуватися вторинний жовтковий мішок. Це підтверджує те, що так звана анембріонічна вагітність реально не існує. Анембріонія – це вагітність, при якій ембріон зник внаслідок резорбції або ніколи не розвивався.

Внутрішньоутробна затримка загиблого плода чи ембріона є основною причиною виникнення синдрому мертвого плода. Це патологічний стан, який характеризується пригніченням скоротливої діяльності матки і гемостазіологічними порушеннями в організмі матері [5, 13, 23].

Для ЗВ характерна відсутність будь-яких проліферативних і метаболічних процесів з участю клітинно-тканинних елементів плодового міхура у зв'язку з їх вираженими дистрофічними і некробіотичними змінами.

Патогенез нездатності матки до вигнання плодового яйця при ЗВ різноманітний і не завжди підлягає поясненню [5, 23]. Виділяють три основні причини затримки плодового яйця при ЗВ: глибока інвазія ворсин хоріона, яка забезпечує більш щільне прикріплення чи навіть істинне прирощення плаценти; неповноцінність реакцій імунноклітинного відторгнення загиблого плодового яйця; порушення скоротливої здатності міометрія [5, 23]. При ЗВ пасивний стан матки зумовлений глибокими змінами її нервово-м'язового апарату. Пригнічення скоротливої діяльності матки пов'язано із впливом на міометрій продуктів аутолізу загиблого ембріона (плода). Прогестерон, який продовжує синтезувати трофобласт при ЗВ, перешкоджає відторгнення плодового яйця і виникнення викидня [5, 18]. Внутрішньоутробна загибель плода негативно впливає на рівень естрадіолу в крові матері в результаті пошкодження фетального вогнища утворення цього естрогену, що, в свою чергу, може призводити до патологічної інертності матки [5, 18]. Зміна співвідношення естрогени-прогестерон спричинює патологічну інертність мат-

ки внаслідок порушення стимуляції окситоцином і простатининами [11, 22].

ЗВ – поліетіологічне захворювання, що залежить від багатьох факторів. Деякі з них безпосередньо приводять до закладки аномального ембріона, інші створюють несприятливі умови для його подальшого розвитку. Виділяють генетичний, ендокринний, інфекційний, імунологічний і тромбофілічні фактори.

Як мінімум, 50% діагностованих вагітностей, що самовільно перериваються у I триместрі, зумовлені хромосомними аномаліями (ХА). При більш пізньому перериванні вагітності їхня частота значно менша – близько 30% у II триместрі та 5–6% у III триместрі [2].

Під генетичними факторами розуміють ХА ембріона чи плода, які виникають у результаті злиття двох батьківських клітин з точковими мутаціями в хромосомному наборі, які виникають через порушення процесу мейозу. Згідно з даними літератури [16], більше 50% випадків мимовільного переривання вагітності зумовлено ХА.

Таким чином, ранні втрати вагітності можна вважати своєрідним інструментом природного відбору [11, 20], який спрямований на усунення хромосомних мутацій.

Хромосомні аберації у зародків можуть виникати під дією різноманітних факторів екзогенного та ендогенного походження. Дія хімічних (у тому числі куріння, лікарські препарати), фізичних, біологічних (вірусні інфекції) агентів, порушення метаболізму (при аутоімунному тиреоїдиті, цукровому діабеті), порушенні функції генів дезактивації токсичних метаболітів, вік матері є основними факторами, які проваюють утворення неповноцінних і незбалансованих гамет і зигот у людини [3, 11, 20].

Різні типи кількісних хромосомних аберацій можуть виникати в результаті:

1) порушень мейотичного ділення: випадки «нон-дисджанкшн» (нерозділення) парних хромосом, що призводить до появи чи трисомії, чи моносомії; нерозділення може виникнути як під час першого, так і під час другого мейотичного поділу, і може стосуватися як яйцеклітини, так і сперматозоїдів [16];

2) помилок, які виникають при заплідненні: випадки запліднення яйцеклітини двома сперматозоїдами (диспермія), в результаті чого виникає триплоїдний набір [16];

3) збоїв під час мітозу: повна тетраплоїдія виникає у випадку, коли перше ділення призводить до подвоєння хромосом, але не до розділення цитоплазми, мозаїки виникають у випадку подібних збоїв на етапі таких ділень [16].

Доведено, що присутність у генотипі алеля АП гена GP Ша сприяє перериванню вагітності на самих ранніх термінах з переважним формуванням анембріонії, що виключає можливість успішних спроб пролонгування такої вагітності. Гомозиготний генотип, навпаки, збільшує шанси на збереження вагітності [16].

Збільшують частоту гетероплоїдії гормональна стимуляція, температурний режим при культивуванні ембріонів [11, 12]. Використання додаткових репродуктивних технологій для настання вагітності саме по собі не впливає на формування генетичних дефектів у ембріона, а основний фактор, який впливає на каріотип ембріона, – це вік батьків старше 35 років [10].

Загальна частота хромосомних аберацій при невиношуваних вагітності складає приблизно 60%, а в I триместрі вагітності – 80–90%. Кількісні аномалії складають 95% всіх аберацій і розподіляються таким чином: трисомії – 50–55%, моносомії X – 15–20%, триплоїдії – 15–20%, тетраплоїдії – 5% [16].

В Україні спостерігається п'ятикратне перевищення питомої ваги триплоїдії 69, XXУ діандричного походження у

порівнянні зі світовими показниками, що пояснюється медико-соціальними факторами [2].

Велике значення серед етіологічних факторів ЗВ мають ендокринні порушення. Імплантація є взаємодією бластоцисти і ендометрія. Саме на цьому етапі відбувається переривання вагітності, яка ще клінічно не проявилася. Чутливість ендометрія до імплантації забезпечується наявністю молекул адгезії – інтегринів. Доведено, що найбільше значення для процесу імплантації має інтегриновий гетеродимер $\alpha\upsilon\beta3$, який виникає на 20-й день менструального циклу і відкриває «вікно імплантації». Знижена кількість рецепторів $\alpha\upsilon\beta3$ погіршує процес імплантації бластоцисти, що приводить до ЗВ [16].

Серед ендокринних факторів в етіології ЗВ першочергове значення мають недостатність лютеїнової фази (НЛФ) і гіперандрогенемія. На розвиток НЛФ впливають: зниження рівня гонадотропін рилізінг-гормону, фолікулостимулювального гормону, невідповідний рівень лютеїнізувального гормону, неадекватний стероїдогенез чи порушення рецепторного апарату ендометрія [5, 20]. Зниження рівня гормонів під час вагітності може бути зумовлено тим, що неповноцінне плодове яйце не стимулює організм матері до належної продукції гормонів [5]. Зниження продукції естрадіолу веде до зменшення продукції прогестерону. Прогестерон є одним із основних гормонів, який спричинює децидуальні перетворення ендометрія і готує його до імплантації, сприяє росту і розвитку міометрія, його васкуляризації, підтримує міометрій у стані спокою шляхом нейтралізації дії окситоцину, зниження синтезу простагландинів, інгібує через Т-лімфоцити реакцію відторгнення плода. Прогестерон впливає на продукцію прогестероніндукованого блокувального фактора (PIBF), який діючи на природні клітини-кілери (НК), сприяє росту і відповідь матері на ембріон в сторону менш активних НК – великих гранулярних лімфоцитів [5, 20].

Інформативність β -ХГЧ в прогностичному плані не доказана. Згідно з літературними даними [16], про загрозу переривання можна судити за рівнем естрогенових гормонів (зниження естрадіолу), прогестерону, трофобластичного β -глобуліну (з точністю до 75–84%) і ХГ (з точністю до 70%). Однократне визначення β -ХГЧ для діагностики ЗВ є неінформативним.

У жінок з ЗВ в анамнезі відзначається високий рівень екскреції яєчникових і/чи наднирковозалозних андрогенів. Гіперандрогенемія, яка існує до вагітності, – прогностично несприятливий фактор успішного гестаційного процесу. Однак під час вагітності необхідності у лікуванні гіперандрогенемії немає, а визначення 17-КС і ДГЕАС неінформативно. Характерною особливістю хворих з гіперандрогенемією є переривання вагітності за типом ЗВ в I триместрі. Напевно, затримка загиблого ембріона в порожнині матки пов'язана з гальмівним впливом тестостерону на скоротливу діяльність матки [5].

Для ЗВ характерно підвищення вмісту сироваткового пролактину. Це можна пояснити секрецією гормону трофобластом, який продовжує функціонувати при ЗВ, а також відсутністю використання гормонів загиблим ембріоном. Зниження рівня естрогенів пов'язано з пошкодженням фетального вогнища утворення цього гормону [11, 18].

На основі результатів проведення клініко-морфологічних і імуногістохімічних співставлень зскрібків із порожнини матки виділяють три патогенетичні типи ендокринних порушень при ЗВ [9]:

1. Ретардація (сповільнення розвитку) залоз ендометрія. Цей тип ЗВ зумовлений первинним чи вторинним синдромом полікістозних яєчників чи підвищеною функцією надниркових залоз, оскільки головними ознаками є гіпоестрогенемія чи гіперандрогенемія. Під впливом дефіциту естрогену і зниженням кількості рецепторів до естрогену і прогестерону затримується формування основного масиву залоз

спонгіозного шару. Не перешкоджаючи заплідненню і імплантації бластоцисти, ці зміни залоз призводять до зниження концентрації глікоделіну, який є сильним імуносупресором [2, 9] і створює в нормі оптимальне мікрооточення для ембріона, що розвивається; дефіцит глікоделіну є головним патогенетичним механізмом виникнення ЗВ.

2. Незавершена децидуалізація строми ендометрія. Даний тип ендокринних порушень реалізується в секреторній фазі циклу при вираженому дефіциті прогестерону. У результаті проходить затримка ініціальної стадії децидуалізації – на етапі предецидуальних клітин, які зберігають фенотип м'язових клітин. Дефіцит прогестерону є головним, але не єдиним механізмом незавершеної децидуалізації ендометрія [9, 20]. Однак призначення прогестерону чи його аналогів в постовуляторній фазі циклу і в перші тижні вагітності стимулює її подальший оптимальний розвиток.

3. Підтверджена недостатність рецепторів до прогестерону. У практичному значенні виділення недостатності рецепторів до прогестерону серед інших причин ЗВ дуже важливо, оскільки для цих пацієнток замість замісної терапії прогестероном рекомендується фізіотерапевтична дія на ендометрій матки для стимуляції її рецепторного апарату [20].

Однією з основних причин так званих нез'ясованих втрат вагітності є різноманітні імунологічні порушення. Виділяють 5 категорій імунологічних порушень, які призводять до патології репродуктивної функції жінок [11].

Категорія 1 пов'язана з НЛА-сумісністю подружжя, яка приводить до зниження вироблення «блокувальних» антитіл, відсутності росту і ділення плацентарних клітин і до їхньої загибелі.

Відомо, що для нормального перебігу процесу імплантації і розвитку ембріона необхідно створення в ендометрії стану локальної імуносупресії. Це веде до формування захисного бар'єра (блокувального фактора) і попереджає відторгнення наполовину чужорідного плода.

А.П. Милованов і співавтори [8] довели, що важливим патогенетичним механізмом ЗВ, зумовленої двома, трьома і більше сумісними алелями НЛА-комплексу подружжя, є вибіркова активація великих гранулярних лімфоцитів і макрофагів, які за допомогою викиду гранул, що містять протеолітичні ферменти [8, 19], «атакують» власні децидуальні клітини з наступною їх загибеллю за типом апоптозу, виключаючи тим самим значну частину децидуального ендометрія із репродуктивного процесу.

При сумісності алелів НЛА-комплексу різко виражена патологія ворсин. Вони мають тонкий епітелій, який складається тільки з синцитіотрофобласта при явній редукції його камбіального елемента – ворсинчастого цитотрофобласта. Одна з гіпотез, яка пояснює патологію ворсин, оснований на тому, що схожість алелів приводить до зниження так званих блокувальних антитіл у відповідь на аллогенний продукт зачаття, який несе антигени батька [8]. У таких умовах материнські фактори атакують плаценту, яка розвивається, приводячи до множинних мікродефектів синцитіотрофобласта. Інші автори вважають, що причиною атрофії синцитіотрофобласта, слабкої васкуляризації і відставання у розвитку ворсин є оксидативний стрес у результаті надлишку метаболітів кисню і дії природних клітин-кілерів матері, які присутні у великій кількості в материнській крові, що омиває ворсини [6, 8].

Категорія 2 характеризується виробленням автоантитіл, які відповідають за адгезію до молекул фосфоліпідів клітинних мембран. При цьому розвивається антифосфоліпідний синдром (АФС), частота якого при звичному невиношуванні коливається від 27% до 42%. Під АФС розуміють симптомокомплекс клінічних ознак і лабораторних даних: наявність антифосфоліпідних антитіл (АФА) у поєднанні з артеріальними і венозними тромбозами, синдромом втрати плода,

імунною тромбоцитопенією та/чи неврологічними порушеннями. Патогенез АФС полягає у виробленні в організмі матері і циркуляції у крові антитіл (Ig A, G, M) до фосфоліпідів клітинних мембран тромбоцитів, в результаті чого виникає дисбаланс в протизгортальній системі крові. Дослідження антитенів системи НЛА свідчать, що у хворих з АФС частіше, ніж в популяції, зустрічаються HLA DR4, DR7, DRw53, що зазначає наявність можливої генетичної схильності до захворювання. Доведена роль АФА в патогенезі ЗВ, затримки розвитку плода, антенатальної загибелі в II і III триместрах. У всіх випадках розвивається хронічна форма ДВЗ-синдрому. Відбувається загибель плода внаслідок гострого порушення кровообігу в судинах плаценти [16].

Обговорюється роль прямої пошкоджувальної дії АФА в I триместрі вагітності на тканину трофобласта з наступним перериванням вагітності. АФА інгібують синтез судинного кофактора тромбомодуліну, яким багаті ворсини хоріона, що несприятливо впливає на формування плаценти [16].

При АФС механізми тромбофілії можуть бути наступними: порушення співвідношення простагліклін/тромбоксан А₂; зміна кількості і активності антитромбіну III; експресія ендотеліальних прокоагулянтів (тканинного фактора, фактора Віллебранда, фактора активації тромбоцитів); порушення активації протеїну С і резистентність до нього. З ранніх термінів вагітності відзначається підвищення функціональної активності тромбоцитів, знижується білоксинтезувальна і гормональна функція плаценти. За відсутності адекватної терапії приєднується гіперкоагуляція в плазмовій ланці гемостазу, виникають тромбози в мікроциркуляторному руслі, розвивається плацентарна недостатність, хронічна гіпоксія і нерідко загибель плода внаслідок гострого порушення кровообігу в судинах плаценти [16].

АФА впливають на процес імплантації і ранні стадії ембріогенезу, а також посилюють антитромботичні механізми і вносять дисбаланс між процесами фібриноутворення і фібринолізу. Дослідження останніх років свідчать, що на поверхні трофобласта здійснюється утворення аннексину V – фосфоліпідзв'язувального білка, який має властивості природного антикоагулянта. Показана роль цього білка в забезпеченні цілісності плаценти і регуляції процесів тромбоутворення. Аннексин V експресується на зовнішній мембрані клітин і покриває зовнішні фосфоліпіди, захищаючи їх від взаємодії з протромбіном. Вважають, що підвищене тромбоутворення і втрата вагітності пов'язані з тим, що АФА руйнують «килим» аннексину V, тим самим посилюючи вплив згортальної системи крові [16].

Останнім часом до спадкових тромбофілічних станів відносять гіпергомостеїнемію. Гомостеїн – продукт метаболізму метіоніну, після чого він перетворюється на цистеїн. Гомостеїн має токсичний вплив на клітини. Висока концентрація його в крові спричинює пошкодження внутрішньої поверхні судинної стінки, що призводить до підвищеного тромбоутворення. Крім того, гомостеїн у високих концентраціях має склерозувальну, тромбоутворювальну і атерогенну дію на кровоносні судини. Тому гіпергомостеїнемія в ранні терміни вагітності може виступати фактором ризику гіперкоагуляції і приводить до ЗВ. Гіпергомостеїнемія може супроводжуватись розвитком вторинних автоімунних порушень і на сьогодні розглядається як одна із можливих причин АФС.

Категорія 3 визначається автоімунною відповіддю до нуклеарних компонентів плода, на частку якої припадає 22% звичного невиношування імунного генезу.

Категорія 4 характеризується наявністю антиспермальних антитіл, які утворюються як в жіночому, так і в чоловічому організмі.

Категорія 5 пов'язана з патологічною активацією лімфоцитів з феноменом CD56, а також з виробленням антитіл до

гормонів і нейротрансмітерам. Ця категорія імунологічних порушень має найгірший прогноз для репродуктивної функції [11]. Процес активації природних клітин-кілерів з феноменом CD56 регулюється гормонами вагітності, а також місцевими реакціями в процесі інвазії трофобласта [10]. Для нормального перебігу вагітності рівень CD56 не повинен перебільшувати 12%; при рівні 18% і більше народження життєздатної дитини неможливо [11]. Цей тип клітин визначається як в крові, так і в ендометрії. Прозапальні цитокіни, які синтезуються цими лімфоцитами, порушують процес імплантації і приводять до некрозу децидуальної тканини і пошкодження жовткового мішка. Також більше ніж на 10% підвищується активність CD19+, CD5+-В-лімфоцитів, однією з функцій яких є продукція автоантитіл до гормонів, які мають важливе значення для нормального перебігу вагітності (β-ХГЧ, естрадіол, прогестерон, соматотропний і тиреотропний гормони). При патологічній активації CD19+, CD5+-В-лімфоцитів розвиваються НЛФ, неадекватна реакція на стимуляцію овуляції, синдром резистентних яєчників, передчасне старіння яєчників.

Також серед імунологічних причин має значення лейкоцитарна сенсибілізація. Існує дві точки зору на здатність лімфоцитотоксичних антитіл впливати на перебіг вагітності. Прибічники думки про негативну роль лімфоцитотоксичних антитіл проти антигенів чоловіка вважають, що поява їх в крові жінки різко знижує можливість пролонгування вагітності, а зменшення їхньої концентрації після терапії лімфоцитами чоловіка збільшує вірогідність позитивного результату вагітності. Інші дослідники вважають, що ці антитіла у фертильних жінок виявляють частіше, ніж у жінок з ЗВ. Вони є відповіддю материнського організму на вагітність і навіть сприятливо впливають на її результат [16].

Існує такий метод імунотерапії, як аллоімунізація лімфоцитами чоловіка. Його позитивні ефекти у вигляді збільшення відсотку позитивних наслідків вагітності описані у літературі.

Нормальний перебіг вагітності – результат переважання в ендометрії Th-2-лімфоцитів, завдяки яким виробляються антитіла, які блокують розпізнавання антитілами матері антигенів трофобласта, що сприяє нормальному процесу імплантації. У пацієнок з ЗВ виникає дисбаланс між Th-1 і Th-2 в сторону Th-1. Дисбаланс в сторону Th-1 приводить до підвищеної продукції прозапальних цитокінів, вираженому запальному процесу, навіть при персистенції інфекційного агента. Це призводить до порушення взаємодії клітин, в результаті чого імплантація може стати неповноцінною, а глибина інвазії недостатньою чи надмірною. Персистенція інфекційного агента в ендометрії може бути початком активації імунопатологічних процесів (дисбаланс між Th-1 і Th-2), що зумовлює розвиток хронічного ендометриту як результат автоімунного процесу [20].

Велике місце в етіології ЗВ посідає персистивна вірусно-бактеріальна інфекція. В основі патогенезу ЗВ лежить хронічний ендометрит [16]. При первинному інфікуванні на ранніх термінах гестації можливі пошкодження ембріона, несумісні з життям, які приводять до мимовільного викидня. У більшості жінок із ЗВ і хронічним ендометритом виявляють переважання в ендометрії двох-трьох і більше видів облигатних анаеробних мікроорганізмів і вірусів. При гострій і хронічній вірусній інфекції в організмі активується місцевий і загальний імунітет. Підвищений синтез пошкоджувальних цитокінів, знищення синтезу ростових факторів сприяє аномальній інвазії і пошкодженню трофобласта на ранніх термінах вагітності.

Ембріональні клітини з їхнім високим рівнем метаболізму і енергетики є ідеальним середовищем для проліферації бактерій і вірусів. Персистивна вірусно-бактеріальна інфекція в ендометрії порушує процес формування плацен-

ти і вагітність уже в ранні терміни перебігає на фоні хоріоніту [14]. Персистивна внутрішньоматкова урогенітальна інфекція є сильним фактором, який запускає каскад активації цитокінів: ФНП-α, ІЛ-2, ІФН-γ, ІЛ-12, ІЛ-15 і природних цитотоксичних клітин (NK), які в умовах запалення діють перш за все на рівні ендотелію [7, 14]. Як наслідок порушуються процеси диференціювання і інвазії трофобласта, в судинах децидуальної тканини утворюються мікротромби, що призводять до загибелі ембріона. При ЗВ виявляють запальну реакцію у межах материнської частини decidua parietalis і decidua basalis [5].

Асоціація облигатно-анаеробних мікроорганізмів – характерна особливість мікроенів ендометрія. Для невиношування вагітності характерна наявність не моноінфекції, а поєднаної урогенітальної інфекції, яка часто перебігає в субклінічній формі, що перешкоджає її виявленню. Рідше зустрічається моноінфекція, частіше – мікст-інфекція. При анемічній виявлено поєднання вірусу з міко- і уреоплазмами (42,8%), гонококами (33,3%), хламідіями (23,8%).

У пацієнок за типом ЗВ хронічний ендометрит зумовлений персистенцією вірусів (вірус простого герпесу, цитомегаловірус, аденовірусна інфекція, краснуха, паротит, грип). Вірусна інфекція призводить до порушення систем імунітету і гемостазу, індукуючи процеси відторгнення плодового яйця [10, 19]. Основною ланкою патогенезу Коксаки-вірусної інфекції вважають тканинну гіпоксію, показаний зв'язок ентеровірусів з розвитком автоімунних захворювань з гемостазіологічними змінами: циркулюючі імунні комплекси, які присутні у кровотоці довгий час, спричинюють зміни в судинах, в тому числі в плаценті [5, 20].

Персистуючі тривалі час, вірусна і бактеріальна інфекції можуть призводити до зміни антигенної структури інфікованих клітин як за рахунок власне інфікованих антигенів, які входять у структуру поверхневих мембран, так і за рахунок утворення нових клітинних антигенів, детермінованих клітинним геномом. При цьому розвивається імунна відповідь на гетерогенізовані автоантитіла, яка спричинює появу автоантитіл [11, 17] і розвитку хронічного ДВЗ-синдрому [11, 20]. Таким чином, при тривалій безсимптомній персистенції вірусно-бактеріальної інфекції у пацієнок з ЗВ проходить активація на локальному рівні системи гемостазу і імунітету, які безпосередньо беруть участь у процесах загибелі і відторгнення плодового яйця [4, 11, 20].

Установлено, що ризик втрати вагітності після першого викидня становить 13–17%, тоді як після двох самовільних переривань ризик втрати вагітності зростає більше ніж у 2 рази, до 36–38% [16].

На сьогоднішній день накопичені значні клінічні дані і проведені аналіз результатів багаточетрових досліджень, які дозволяють виділити спадкові тромбофілії в самостійну групу причин невиношування вагітності.

Під терміном «тромбофілія» в цілому розуміють спадкові і набуті порушення гемостазу, які призводять до утворення тромбозів. 30–50% пацієнок зі звичним невиношуванням вагітності мають ті чи інші порушення системи гемостазу [16].

До вроджених тромбофілій відносяться: мутація фактора V (лейденівська мутація); мутація G20210A в гені протромбіну; поліморфізм 455G/A в гені фібриногену; спадковий дефіцит протеїну C; спадковий дефіцит протеїну S; спадковий дефіцит антитромбіну III; поліморфізм C677T в гені N(5,10)-метилентетрагідрофолат редуктази; мутація гена цистагін(ОН)-β-синтезази; поліморфізм PLAI/AII в гені GPIIIA; спадковий дефіцит tPA; поліморфізм 4G/5G у гені PAI-1 [16].

АФС, гіпергомоцистеїнемія належать до спадкових тромбофілій.

Однак, якщо спадкові тромбофілії виступають у ролі основної причини невиношування вагітності, то набуті – це па-

тогенетичні фактори основних захворювань організму, чи то запальні хвороби, чи судинні зміни.

Іншими варіантами спадкових тромбофілій, які супроводжуються розвитком тромбоемболічних ускладнень при вагітності і ведуть до її втрати, вважають дефіцит антитромбіну, протеїну С і S, гепарин-кофактора II, дефіцит фактора XII, дис- і гіпоплазмінемія, дисфібриногенемія, дефіцит тканинного активатора плазміногену [16].

В останні роки стали вивчати нетромботичні ефекти тромбофілії на етапі імплантації плодового яйця і в ранню ембріональну фазу.

Незважаючи на великий обсяг робіт у цій галузі, проблема ЗВ залишається до кінця не вирішеною. Через переважно статистичний характер повідомлень, фрагментарність

досліджень, використання методично не уніфікованих даних медичної статистики, недостатність вибірок, залишаються недостатньо вивченими фактори ризику ЗВ.

Діагностика причин невиношування вагітності відкриває реальні можливості для прогнозування наслідків наступних вагітностей і проведення прегравідарної підготовки у пацієнток з проблемною репродукцією.

Таким чином, надзвичайно важливим при невиношуванні вагітності є саме комплексне обстеження пацієнток, особливо із повторними випадками для встановлення основної патогенетичної причини даного ускладнення. Знаючи причини і розуміючи патогенез ЗВ, можливо більш успішно проводити патогенетичне лікування, у протилежному випадку воно стає симптоматичним і часто неефективним.

Сведения об авторах

Булавенко Ольга Васильевна – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (067) 623-16-71. E-mail: remedivin@qmail.ru

Рудь Виктор Алексеевич – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (067) 737-67-88. E-mail: leha8129@gmail.com

Шинкарук Лилия Владимировна – родильное отделение Малинского территориального медицинского объединения, 11601, г. Малин, ул. Галины Бондарик, 17; тел.: (096) 835-94-63. E-mail: 150987@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Агаркова И.А. Незривающаяся беременность: проблема прегравидарной подготовки и снижения репродуктивных потерь / И.А. Агаркова // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 5. – С. 73–78.
2. Веропотвелян М.П. Визначення первинної популяційної частоти хромосомної патології і ранньої ембріональної летальності в Україні / М.П. Веропотвелян і др. // Здоровье женщины. – 2012. – № 9. – С. 108–113.
3. Горин В.С. Синдром потери плода / В.С. Горин, В.Н. Серов, С.Г. Жабин и др. // Проблемы репродукции. – 2000. – № 2. – С. 11–19.
4. Демидова Е.М. Патогенез привычного выкидыша: Дис. ... д-ра мед. наук, Москва, 1993.
5. Доброхотова Ю.Э. Незривающаяся беременность: аспекты этиологии. Возможности цитокотерапии в программе реабилитации в раннем послеперинатальном периоде / Ю.Э. Доброхотова, Г.Т. Сухих, Р.И. Озерова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 2. – С. 13–18.
6. Макарова О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. – Москва, 2007.
7. Мещерякова А.В. Иммуноморфологические аспекты незривающейся беременности первого триместра: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2000.
8. Милованов А.П. Изучение соскобов из полости матки после незривающейся беременности, обусловленной HLA-совместимостью семейных пар / А.П. Милованов, А.А. Полякова, Л.В. Волкова // Архив патологии. – 2011. – № 2. – С. 22–25.
9. Милованов А.П. Незривающаяся беременность: гистологические и иммуногистохимические маркеры эндокринных нарушений в соскобах эндометрия / А.П. Милованов, М.Н. Болтовская, Н.А. Старосветская, Т.В. Фокина, С.В. Назимова // Архив патологии. – 2008. – № 6. – С. 22–25.
10. Назаренко Т.А. Генетические аспекты незривающейся беременности, наступившей после вспомогательных репродуктивных технологий / Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян, Г.В. Байбарина и др. // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 15–18.
11. Несяева Е.В. Незривающаяся беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика / Е.В. Несяева // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 2. – С. 3–7.
12. Пайкачева Ю.М. Профилактика и лечение невынашивания беременности у женщин после экстракорпорального оплодотворения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2000.
13. Пестрикова Т.Ю. Невынашивание беременности: самопроизвольный аборт, преждевременные роды, незривающаяся беременность. Ведение беременности и родов высокого риска. – М.: Релакс, 1994.
14. Подзолкова Н.М. Клинические и патогенетические аспекты незривающейся беременности / Н.М. Подзолкова, В.Г. Истратов, Т.В. Золотухина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 2. – С. 40–44.
15. Подзолкова Н.М., Бархина Т.Г., Казачков А.Р. Комплексное морфологическое изучение роли инфекционных процессов в этиологии и патогенезе незривающейся беременности: Матер. 5-го рос. Форума «Мать и дитя». – Москва, 2003.
16. Радзинский В.Е. Незривающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009.
17. Ройт А. Основы иммунологии: Пер. с англ. – Москва, 1991.
18. Салов И.А. Незривающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика и лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». – Саратов, 1998.
19. Сельков С.А., Павлов О.В. Плацентарные макрофаги. – М., 2007.
20. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триад-Х, 2002.
21. Трошин В.М., Густов А.В. и др. Медицинская генетика: Учеб. пособие для студентов и врачей. – 2-е изд. – Н.Новгород.
22. Ogasawara M., Pregnancy and prosthetic heart valves / Ogasawara M., Aoki K., Kagiura S. // Lancet. – 1996. – Vol. 374, № 9009. – P. 1183–1184.
23. Regan L. Thrombophilia and pregnancy loss / Regan L., Rai R. // J.Reprod. Immunol. – 2002. – Vol. 55, № 1–2. – P. 163–180.
24. Sasagawa M. Diagnosis of fetal death / Sasagawa M., Yamazaki T., Endo K. et al. // Am.J.Obstetr. Gynecol. – 1987. – Vol. 8. – P. 515–517.

Статья поступила в редакцию 09.09.2014