

Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (Огляд літератури)

І.І. Воробйова, А.А. Живецька-Денисова, В.Б. Ткаченко, Н.В. Рудакова, С.М. Толкач
 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

В останні роки увагу вчених приваблюють молекулярно-генетичні дослідження для поглибленого розуміння етіології та патогенезу невиношування вагітності. Вивчення генетичних факторів, що можуть виконувати роль передумов невиношування вагітності, є перспективним напрямком попередження репродуктивних втрат.

Ключові слова: невиношування вагітності, алельний поліморфізм, цитокіни, прогестероніндукований блокувальний фактор, трансформівний ростовий фактор бета, Toll-подібні рецептори, спадкові тромбофілії, глутатіон-S-трансфераза, ангіотензинперетворювальний фермент.

Проблема невиношування вагітності посідає в акушерстві одне з головних місць. Частота цієї патології коливається від 10% до 30% і не має тенденції до зниження. У структурі невиношування частка звичного викидня складає від 5% до 20%. За даними літератури, 75–80% втрат відбуваються у I триместрі вагітності [7, 13, 18].

У процесі спостереження за варіантами розвитку вагітностей у клініцистів та науковців обґрунтовано виникло питання: «Чому на фоні впливу аналогічних екзогенних факторів або патологічних станів в організмі в одних жінок відбувається припинення гестації, а інших – ні?» Досягнення молекулярної генетики останніх років дозволили зробити висновок, що невиношування вагітності є не лише поліетіологічною, але й мультифакторіальною патологією [7, 23]. Мультифакторіальні захворювання – це велика, нозологічно різноманітна група захворювань, розвиток яких визначається взаємодією певних спадкових факторів (мутацій чи алельних поліморфізмів) та факторів навколишнього середовища [3, 7, 13, 21, 23, 27, 32].

Останнім часом при вивченні етіології та патогенезу невиношування вагітності все більше уваги приділяють ролі алельного поліморфізму. На відміну від мутацій, що призводять до патологічних змін та зниження життєздатності, генетичні поліморфізми проявляються у фенотипі менш виражено. Вони частіше призводять до появи білкових продуктів зі зміненими фізико-хімічними властивостями і нетиповими параметрами функціональної активності. Функціонально ослаблені алелі цих генів є сумісними з народженням та життям у постнатальний період, але у шкідливих умовах зумовлюють розвиток того чи іншого захворювання.

Нормальне виконання репродуктивної функції у жінок відбувається завдяки гармонійному функціонуванню імунологічних механізмів. Само запліднення є реакцією антиген–антитіло, бо плід – це алотрансплантат, який має 50% чужорідних антигенів батьківського походження. Фізіологічний перебіг вагітності забезпечують багато факторів, пов'язаних з особливостями імунних реакцій материнського організму, які, з одного боку, зберігають толерантність до алогенного плода, а з іншого – готові запустити усі необхідні ланцюги захисту проти ймовірних чужорідних агентів [3, 7, 21].

Основним механізмом збереження вагітності є імуносупресія, яка реалізується за допомогою цитокінів. Цитокіни

– це низькомолекулярні білки, що забезпечують інформаційний взаємозв'язок в імунній системі між специфічним імунитетом та неспецифічною захисною реакцією організму, між гуморальним (лімфоцитами) та клітинним (фагоцитами) імунитетом, а також між різними за своєю функцією лімфоцитами. Основна маса цитокінів синтезується лімфоцитами. Цитокіни – диригенти імунних реакцій. За допомогою цитокінів Т-хелпери (лімфоцити, що «упізнають» чужорідні білки) передають команду Т-кілерам (клітинам, що знищують чужорідний білок). Аналогічно Т-супресори контролюють функцію Т-кілерів і передають їм інформацію щодо припинення знищення клітин. Коли такий зв'язок порушується, то загинуть клітин (вже власних, а не чужорідних) буде продовжуватися. Клітинно-опосередкований імунний відгук буде надто активним. Коли місцеві захисні реакції виявляються неспроможними, то цитокіни діють на системному рівні, а саме – впливають на всі органи та системи, які беруть участь у підтриманні гомеостазу. Під їхнім впливом на центральну нервову систему змінюється увесь комплекс поведінкових реакцій, відбуваються зміни у продукуванні більшості гормонів, синтезі білків і складі плазми. Усі ці процеси не випадкові – вони або необхідні для підвищення захисних реакцій, або налаштовані на боротьбу всього організму з патогеном. Цитокіни здійснюють зв'язок між ендокринною, нервовою, кровоносною та імунною системами, залучають ці системи до формування комплексної захисної реакції організму [3, 5, 32].

Цитокіни регулюють практично всі етапи гестаційного процесу: імплантацію бластоцисти, формування плаценти, розвиток плода, продукцію гормонів плацентою, апоптоз клітин, «дозрівання» шийки матки та механізм пологів. Фізіологічна вагітність залежить від переваги Th2-цитокінів (інтерлейкінів: ІЛ-4, -5, -10, -15), які є протизапальними, нецитотоксичними. Вони сприяють розвитку трофобласта, контролюють ангиогенез, підвищують продукцію хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), здійснюють імуносупресію.

Th1-цитокіни (фактор некрозу пухлини альфа – TNF- α ; ІЛ-2, -6, -8, -12) – прозапальні, цитотоксичні, ембріотоксичні, здатні руйнувати клітини трофобласта, стимулювати діяльність натуральних кілерів (NK) і активувати каскад коагуляції. Надмірна кількість прозапальних цитокінів призводить до активації протромбінази, що зумовлює тромбози, інфаркти трофобласта, його відшарування і, насамкінець, – викидень у I триместрі. За умови збереження вагітності в подальшому формується первинна плацентарна недостатність.

Протягом вагітності співвідношення прозапальних/протизапальних цитокінів динамічно змінюється. Прозапальні цитокіни, зокрема ІЛ-1 α , переважають на етапі імплантації бластоцисти, що зумовлено локальною активацією медіаторів запалення у відповідь на її проникнення. Для подальшого перебігу вагітності притаманна перевага протизапальних (Th2), а для розвитку пологів – прозапальних (Th1) цитокінів. Відміна супресивного впливу Т-клітин

розпочинається з 37-го тижня вагітності; водночас відбувається підвищення їхнього хелперного ефекту – провісника пологів.

Інфекційні агенти стимулюють продукцію прозапальних цитокінів, гальмуючи Th2-відповідь. З інфекцією під час вагітності асоціюють такі ускладнення, як мимовільне переривання та замирання вагітності, передчасні пологи, плацентарна недостатність (ПН), синдром затримки росту плода (СЗРП). Найнебезпечнішими серед інфекцій щодо дострогового переривання вагітності є урогенітальні (хламідіоз, мікоплазмоз, уреаплазмоз) і TORCH-інфекції.

Передчасні пологи пов'язані з підвищенням продукції таких прозапальних цитокінів, як TNF- α , IL-1 β , IL-6. Ці цитокіни індукують синтез у плаценті простагландинів – тригерів передчасних пологів [5, 7, 22, 26].

Інвазія трофобласта в децидуальну оболонку матки та внутрішню третину міометрія є найважливішим моментом в успішному формуванні плаценти. Одним з відгодальних за цей процес є саме IL-8, який впливає на індукцію ангіогенезу в місці прикріплення зародка. Підвищення секреції IL-8 у системі мати–плацента–плід свідчить про його роль у підтримці імунологічної толерантності під час вагітності [1, 7, 18]. Здатність цитокіну зумовлювати міграцію клітин та посилювати їхні адгезивні властивості визначає його як посередника у формуванні гострої запальної реакції. IL-8, який продукують клітини плаценти, потенціують імунну компетентність плацентарних клітин проти бактерій, що атакують фетоплацентарний комплекс.

На сьогодні доведена роль ендогенного прогестерону в попередженні реакції відторгнення плода, а саме: ендогенний прогестерон може пригнічувати продукцію Th1-цитокінів і зміщувати баланс Th1/Th2 у бік переваги Th2 [22]. Ще до запліднення прогестерон зумовлює секреторну трансформацію ендометрія, готує його до імплантації, сприяє росту, розвитку і васкуляризації міометрія, нейтралізує дію окситоцину, знижує синтез простагландинів. Опосередковано, за допомогою T-лімфоцитів, прогестерон гальмує реакцію відторгнення плода. Під час взаємодії прогестерону з рецепторами T-клітин продукується прогестероніндукований блокувальний фактор (PIBF), який впливає на NK, а саме – спрямовує імунну реакцію матері на ембріон у бік менш активних NK. Імунна відповідь матері реалізується за рахунок Th2, які синтезують регуляторні цитокіни (IL-4, -10, -13). За недостатньої концентрації прогестерону у сироватці крові або за пошкодження його рецепторів буде недостатньо вироблятися PIBF. У цих умовах імунна відповідь матері на трофобласт пов'язана з Th1, які продукують прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-1,6). Ендогенний прогестерон також стимулює місцеву продукцію протеїнів, які зв'язують NK-клітини, спричинюючи їхній апоптоз.

Отже, механізм переривання вагітності пов'язаний не тільки з рівнем прогестерону, але й з тими змінами, що відбуваються в ендометрії у результаті порушення процесів секреторної трансформації, зумовленої недостатністю продукції або неадекватністю реакції органа-мішені на прогестерон. В ендометрії спостерігається недорозвинення залоз, стромі, судин, недостатнє накопичення глікогену, білків, факторів росту, надмірна кількість прозапальних цитокінів, що призводить до неадекватної реакції плодового яйця, і в результаті відбувається викидень [1, 18, 22].

Трансформуваний ростовий фактор бета (TGF- β) – це білок, який контролює проліферацію, клітинну диференціацію, міжклітинну кооперацію, ембріональний розвиток, гемопоез, ангіогенез, імунологічну толерантність. Фактори росту в розвитку вагітності (а саме – у розвитку системи мати–плацента–плід) представлені добре скоординованою системою клітинних реакцій, які регулюються ци-

токінами та стероїдними гормонами. Зниження у крові рівня фактора росту асоціюють з невиношуванням вагітності, розвитком плацентарної недостатності, гестозу [1, 22].

Стероїдні гормони та плацентарний лактоген, які синтезуються фетоплацентарним комплексом, сприяють створенню супресорної домінанти у терміни 8–32 тиж вагітності.

При фізіологічному перебігу вагітності, починаючи з ранніх термінів, відбувається збільшення продукції цитокінів, яке визначає розвиток імунної відповіді Th2-опосередкованим шляхом, а саме – блокуючи реакції клітинного імунітету, сприяє інвазії трофобласта та подальшому розвитку вагітності.

Деякі поліморфізми генів цитокінів впливають на рівень їхньої продукції і пов'язані зі схильністю до формування різних патологічних станів під час вагітності, зокрема невиношування. Спектр генетичних варіантів, що відповідає за запалення та тромбофілії більшою мірою, ніж одиночні поліморфізми, формують кумулятивний ризик звичного невиношування вагітності [7].

Сьогодні особлива увага приділяється системі Toll-подібних рецепторів (TLR) – рецепторів вродженого імунітету в генезі передчасного переривання вагітності. TLR є ланкою, що зв'язує вроджену та адаптивну імунні системи [10, 19, 30]. Висока експресія TLR під час вагітності виявлена у каналі шийки матки, трофобласті, плаценті, навколоплідних оболонках, міометрії, де вони є високоспеціалізованим бар'єром, який захищає плід, що розвивається, від інфекції. TLR відповідають за розпізнавання компонентів клітинної стінки бактерій, активацію каскаду прозапальних цитокінів, формування колонізаційної резистентності. Кожний конкретний TLR відіграє важливу роль у швидкому розпізнаванні специфічних мікробних компонентів, включаючи бактерії, гриби, віруси. TLR2 ідентифікує пептидоглікан грамнегативних бактерій, ліпoteйхоєву кислоту грампозитивних бактерій, компоненти грибів, *Nisseria*. TLR4 визначає ліпополісахариди грамнегативних бактерій, білково оболонку вірусів, ліпополісахариди *Chlamydia trachomatis*. Дослідження [7] свідчать про те, що TLR4 є важливим посередником прозапальних імунних реакцій у шийці матки у I триместрі вагітності, а також при бактеріальному вагінозі. TLR9 розпізнає ДНК бактерій та одноланцюгові рибонуклеїнові кислоти деяких вірусів, у тому числі вірусу простого герпесу [7, 12, 19, 31].

При проникненні кризь канал шийки матки інфекційний агент призводить до активації TLR – молекул, які входять до складу клітинної мембрани лейкоцитів. У результаті відбувається активація усіх функцій, пов'язаних з розвитком фагоцитозу, синтезом низькомолекулярних медіаторів запалення і групи прозапальних цитокінів. Водночас відбувається викид матриксних металопротеїназ, здатних літично впливати як на мікроорганізми, так і на сполучну тканину. Результатом цих процесів на органному рівні може бути розм'якшення, вкорочення шийки матки, передчасний вилив навколоплідних вод. Крім того, бактерії продукують фосфоліпази, що сприяють звільненню з ліпідів клітинних мембран арахідонової кислоти, яка під впливом циклооксигенази послідовно перетворюється у простагландин, тромбоксан A₂, простагландини (F_{2a}, E₂). Останні, в свою чергу, впливають на гладком'язові клітини шийки і тіла матки, зумовлюють дозрівання шийки матки, посилюють скоротливу активність матки, спричинюють спазм судин і локальну ішемію тканин, що зумовлює загрозу та ймовірний розвиток передчасних пологів [7, 12, 19, 31].

Поліморфізм TLR передбачає, що з одного гена може скопіюватися декілька структурно відмінних копій одного й того самого білка, – це може порушити ідентифікацію інфекційних агентів, розбалансувати функціонування систе-

ми вродженого імунітету і, як результат, підвищити чутливість до інфекцій та спричинювати розвиток хронічних запальних процесів [7, 30].

На сьогодні добре відомим поліморфізмом TLR є поліморфізм TLR2 G753A, який асоціюють з розвитком стафілококового сепсису, сепсису, зумовленого грампозитивними бактеріями; з розвитком передчасних пологів, з внутрішньоутробним інфікуванням плода, з підвищеною чутливістю до мікоплазми, грибів рода *Albicans*, цитомегаловірусу, вірусу простого герпесу [7].

Поліморфізм гена TLR9 G2848A асоціюють з розвитком інфекції, що спричинена вірусом герпесу 1-го типу. Аallel A і генотип AA поліморфного маркера G2848A гена TLR9 є протективними у випадку передчасних пологів інфекційного генезу [7].

У носіїв мутації гена TLR4 зростає чутливість до інфекцій, спричинених грамнегативними бактеріями [7].

Причиною розвитку акушерської патології у 70–75% випадків є спадкові і набуті аномалії гемостазу [2, 9, 11, 14, 16, 17, 20]. В останнє десятиріччя виникло нове наукове направлення – спадкові тромбофілії, які виділені в окрему самостійну групу причин, що призводять до невиношування вагітності. Їхня частота при синдромі звичної втрати плода сягає 30% [9, 14]. Спадкова тромбофілія – це генетично зумовлена схильність до утворення венозних тромбозів, що спостерігається в осіб, молодших за 45 років, з сімейною історією тромбозів і нетиповою локалізацією тромбоутворення. За даними літератури, вроджені дефекти гемостазу спостерігаються в 0,1–0,5% популяції.

У нормі система гемостазу знаходиться у стані рівноваги, яку забезпечує слабка активація коагуляційного каскаду і природна активність антикоагулянтної і фібринолітичної систем, що запобігає розвитку спонтанних тромбозів. Вагітність сама по собі є станом, що у 5–6 разів збільшує ризик венозних тромбозів. Навіть за фізіологічного перебігу вагітності, особливо у III триместрі, настає гіперкоагуляція, яка пов'язана зі збільшенням майже на 200% I, II, VIII, IX, X чинників згортання крові у поєднанні зі зниженням фібринолітичної активності і природної антикоагулянтної активності (антитромбіну, протеїну S). Крім того, у III триместрі вагітності швидкість кровотоку у венах нижніх кінцівок зменшується наполовину, що частково пов'язано з механічною обструкцією вагітної маткою венозного відтоку, частково – зі зниженням тону венозної стінки через гормональну перебудову організму під час вагітності. Тенденція до стазу крові у поєднанні з гіперкоагуляцією за несприятливих умов може призводити до розвитку тромбозів і тромбоемболій [4, 6, 8, 25].

За наявності тромбофілії (генетичної або набутої) ризик тромбоемболічних та акушерських ускладнень під час вагітності підвищується у десятки і сотні разів [4, 6, 8, 25, 28]. Відбувається це тому, що при тромбофілії створюються умови для порушення процесів імплантації, плацентадії, росту плода, розвивається системна ендотеліальна дисфункція. Крім того, компоненти системи гемостазу беруть участь не тільки в регуляції згортання крові, але і є медіаторами запалення. Отже, генетично зумовлені і набуті зміни гемостазу активують прозапальну відповідь і формують прокоагуляційний потенціал, який є етіопатогенетичним фактором, що зумовлює безплідність, невдалі спроби екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), ранні преємбріональні втрати та призводить до пізніх акушерських ускладнень. Наявність додаткових факторів ризику тромбозів може потенціювати ефекти тромбофілії у вагітних.

До найпоширеніших тромболітичних станів, які призводять до репродуктивних втрат, належать: антифосфоліпідний синдром (АФС), дефіцит антитромбіну III,

дефіцит протеїну С, дефіцит протеїну S, мутація V фактора G1691A (FV Leiden), мутація гена протромбіну G20210A (II фактор) і метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR C677T) [2, 9, 11, 14, 16, 17, 20, 24, 25].

З антифосфоліпідним синдромом пов'язують такі акушерські ускладнення, як звичне невиношування вагітності – рецидивні спонтанні викидні, передчасні пологи, внутрішньоутробну загибель плода, затримку утробного розвитку плода, прееклампсію тощо. За наявності АФС репродуктивні втрати значно частіше відбуваються у I триместрі вагітності [14, 24]. Частота АФС у загальній популяції становить 5–6%; при невиношуванні вагітності – 50–75% [14].

Дефіцит антитромбіну III – природного антикоагулянта. На його долю припадає 75% усієї антикоагулянтної активності плазми. Він блокує протромбіназу – інактивує фактори XIIa, XIa, Xa, IXa, VIIIa, калікреїн та тромбін. Проявами дефіциту антитромбіну III є звичне невиношування вагітності, антенатальна загибель плода, ілеофеморальні тромбози.

Дефіцит протеїну С – природного антикоагулянта, що залежить від вітаміну K і синтезується у печінці. Його функція націлена на інактивацію факторів Va, VIIIa та регуляцію активності тромбіну на поверхні ендотелію. Наслідки дефіциту – звична втрата вагітності, мертвонароджуваність (плодові втрати до 27,9%), тромбоемболія.

Дефіцит протеїну S – природного антикоагулянта, що залежить від вітаміну K і синтезується у печінці. Частота звичного невиношування вагітності за дефіциту протеїну S становить 16,5%. Частіше фіксують мертвонароджуваність (антенатальна загибель плода), ніж ранню втрату вагітності.

Мутація V фактора (мутація Leiden G1691A) – найбільш частий генетичний чинник тромбофілії. Клінічні наслідки – безплідність, гестози, невиношування вагітності, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, плацентарна недостатність (інфаркти плаценти, порушення матково-плацентарного кровообігу) і, як слідство, – утробна загибель плода, затримка росту плода, HELLP-синдром, тромбоемболія, ішемічні інсульти.

Мутацію гена протромбіну (G20210A) виявляють у поєднанні з лейденською мутацією. Це є фактором ризику виникнення невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, утробної загибелі плода, гестозів, затримки росту плода, передчасного відшарування плаценти.

MTHFR-мутація гена C677T (гіпергомоцистеїнемія) призводить до системної ендотеліальної дисфункції, окислятивного стресу; активації агрегації тромбоцитів; гіперкоагуляції внаслідок зниження активності гепарину, тромбомодуліну та підвищення активності тромбоксану A₂. В акушерстві з гіпергомоцистеїнемією пов'язані такі ускладнення, як звичні ранні репродуктивні втрати, ранній розвиток гестозу, плацентарна недостатність з хронічним дистресом плода та його гіпотрофією, передчасне відшарування плаценти, ваді розвитку ембріона та плода (дефекти спинномозкової трубки, ваді серця, порушення формування нижніх кінцівок, ваді обличчя).

З кожним роком з'являється все більше даних щодо впливу поліморфних варіантів генів детоксикації, зокрема глутатіон-S-трансферази (GST), на процеси репродукції [33]. Існує декілька типів GST (GSTM, GSTT, GSTP) і відповідно типів поліморфізму генів цього ферменту. Багатофункціональна родина GST відіграє важливу роль як у метаболізмі ліпідів, продуктів вільнорадикального окиснення, так і в обміні катехоластрогенів. GST виконують роль детоксикаційного агента через забезпечення кон'югації генотоксичних метаболітів з глутатіоном, що спричинює їхню інактивацію. Система глутатіону бере участь в реалізації цілої

низки важливих фізіологічних процесів – детоксикації та антиоксидантного захисту, у біохімічних перетвореннях вітаміну С, Е, ліпоєвої кислоти та убіхінону, регуляції тиол-дисульфідної рівноваги, процесі транспорту амінокислот, підтримці відновлювального потенціалу клітин, регуляції вуглеводного, білкового та нуклеїнового обмінів, підтримці гемоглобіну еритроцитів у відновленому стані, у підтримці оптимального стану функцій біологічних мембран, регуляції клітинної проліферації, обміні простагландинів та лейкотрієнів, у якості резерву цистеїну в клітинах, у регуляції функціональної активності лімфоцитів та у механізмах апоптозу. Усе це дозволяє розглядати обмін глутатіону як механізм забезпечення неспецифічної резистентності організму, а також оцінювати його роль у механізмах розвитку невиношування вагітності та формуванні ускладнень вагітності у різні терміни. Генетичний поліморфізм GSTM1 визначає частоту пошкодження хромосомного апарату під впливом генотоксичних агентів, тобто є генетичним маркером схильності до вроджених вад розвитку [33].

Ген ACE визначає синтез ангіотензинперетворювального ферменту (ACE) – ключового фактора ренін-ангіотензинової системи, важливої ланки у підтримці рівноваги між факторами вазоконстрикції і вазодилатації і відповідно у регуляції судинного тонуусу. Даний фермент контролює перетворення ангіотензину-1 в ангіотензин-2, який є одним з найсильніших вазоконстрикторів [29]. Зміни концентрації судинних метаболітів відіграють важливу роль у становленні та розвитку фетоплацентарного комплексу, у регуляції кровообігу в плаценті. У дослідженнях встановлена асоціація поліморфізму гена ACE з невиношуванням вагітності, з деякими формами пізнього гестозу та затримкою утробного росту плода [29].

Ендотеліальна NO-синтаза (eNos) – внутрішньоклітинний фермент, який конвертує L-аргінін в L-цитрулін та оксид азоту (NO). Для забезпечення нормального перебігу вагітності кінце необхідне нормальне функціонування системи L-аргінін/NO. За сучасною уявою [18], NO відіграє

роль універсального регулятора багатьох фізіологічних процесів, до складу яких входить підтримка серцево-судинного гомеостазу, імунного статусу, цитотоксичної активності макрофагів.

NO значною мірою підтримує інтенсивність кровообігу між судинами матки і плаценти. Основна роль NO пов'язана з вазодилатацією і гальмуванням процесу агрегації і адгезії тромбоцитів. Тим самим він є речовиною, що позитивно впливає на мікроциркуляцію за рахунок розслаблення гладком'язових тканин судин і покращання реологічних властивостей крові. Нестача NO призводить до порушення мікроциркуляції, зумовлює розвиток гіпоксичного синдрому і плацентарної недостатності. Деадаптація механізмів регуляції тонуусу міоцитів призводить до підвищення контрактильної активності міометрія. Постійний гіпертонус матки передує розвитку вазоконстрикції матково-плацентарних судин і порушенню мікроциркуляції. У свою чергу вазоконстрикція судин матково-плацентарного комплексу зумовлює пригнічення продукції NO і виникнення гіпертонусу міометрія. Усе це потребує включення донаторів NO до комплексної терапії невиношування вагітності.

ВИСНОВКИ

Отже, огляд літератури свідчить на користь мультифакторіальної природи невиношування вагітності. Відомо, що найефективнішим методом попередження ранніх втрат вагітності є прегравідарна та прекоцепційна підготовка. На етапі планування вагітності жінки з обтяженим гінекологічним, репродуктивним та соматичним анамнезом потребують комплексного обстеження, включаючи гормональні, бактеріальні, імунологічні та генетичні дослідження. Проведення генетичного скринінгу дозволить виявити генетичні маркери, які можуть бути задіяні у патогенезі розвитку передчасного переривання вагітності, та своєчасно призначити комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на попередження репродуктивних втрат та пізніх акушерських ускладнень.

Невынашивание беременности: современные взгляды на проблему (Обзор литературы) И.И. Воробьева, А.А. Живецкая-Денисова, В.Б. Ткаченко, Н.В. Рудакова, С.Н. Толкач

В последние годы внимание ученых привлекают молекулярно-генетические исследования для более глубокого понимания этиологии и патогенеза невынашивания беременности. Изучение генетических факторов, которые могут лежать в основе невынашивания беременности, является перспективным направлением предупреждения репродуктивных потерь.

Ключевые слова: невынашивание беременности, аллельный полиморфизм, цитокины, прогестерониндуцированный блокирующий фактор, трансформирующий ростовой фактор бета, Toll-подобные рецепторы, наследственные тромбофилии, глутатион-S-трансфераза, ангиотензинпреобразующий фермент.

Miscarriage of pregnancy: current views on the problem (literature review) I.I. Vorobyova, A.A. Zhivetskaya-Denisova, V.B. Tkachenko, N.V. Rudakova, S.M. Tolkach

The attention of scientists has been attracted to the molecular-genetic studies related to a deeper understanding of the etiology and pathogenesis of miscarriage during recent years. The study of genetic factors that may underlie miscarriage is the promising avenue for preventing reproductive loss.

Key words: miscarriage, genetic polymorphisms, cytokines, progesterone-induced blocking factor, transforming growth factor beta, toll-like receptors, congenital thrombophilia, glutathione S-transferases, angiotensin-converting-enzyme.

Сведения об авторах

Воробьева Ирина Ивановна – ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 311-42-51

Живецкая-Денисова Алла Антоновна – ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 351-43-72. E-mail: denisov@kinr.kiev.ua

Ткаченко Виктория Борисовна – ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 637-14-93

Рудакова Надежда Валериевна – ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 330-98-89

Толкач Сергей Николаевич – ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 742-22-90

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аганезов С.С. Возможности снижения риска преждевременных родов с позиции доказательной медицины / С.С. Аганезов, Н.В. Аганезова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 62–68.
2. Айламазян Э.К. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии / Э.К. Айламазян, М.С. Зайнулина, Н.Н. Петрищев // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 38–72.
3. Батрак Н.В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / Н.В. Батрак, А.И. Малышкина, Н.В. Крошкина // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 12. – С. 10–14.
4. Башмакова Н.В. Рациональная противотромботическая терапия у пациенток с различными формами тромбофилий в прегравидарный период и во время беременности / Н.В. Башмакова, Н.В. Путилова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 5. – С. 49–53.
5. Вовк І.Б. Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування / І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, О.В. Трохимович, А.І. Коваленко // Здоровье женщины. – 2012. – № 5. – С. 50–56.
6. Громова О.А. Магний и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетрашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 6. – С. 75–80.
7. Доброхотова Ю.Э. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности / Ю.Э. Доброхотова, Л.В. Ганковская, И.В. Бахарева, О.А. Свитич, С.В. Малушенко, А.М. Магомедова // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 7. – С. 5–10.
8. Тромботические состояния в акушерской практике / пособие под ред. Ю.Э. Доброхотовой, А.А. Щеголева. – М.: ЭКОТАР, 2010. – 128 с.
9. Долгушина В.Ф. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе / В.Ф. Долгушина, Н.К. Вербина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 27–31.
10. Коган Е.А. Роль Toll-like рецепторов 2, 4, 9-го типов в эндометрии при хроническом эндометрите / Е.А. Коган, Н.А. Гомболевская, Т.А. Демура, Л.А. Марченко, О.В. Бурменская, Н.М. Файзуллина, В.В. Муравьева // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 81–88.
11. Корнюшина Е.А. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с невынашиванием и тромбофилией / Е.А. Корнюшина, М.С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII – № 4. – С. 89–95.
12. Крыжановская М.В. Роль инфекционного фактора в развитии преждевременных родов // Медико-социальные проблемы сім'ї. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 104–107.
13. Лебедева О.П. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков / О.П. Лебедева, С.П. Пахомов, О.Н. Ивашова, Н.Ю. Старцева, М.И. Чурносков // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 2. – С. 39–43.
14. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе // Русский медицинский журнал. – 2006. – Спец. выпуск. – С. 2–10.
15. Макацария А.Д. Тромбозы и тромбоземболии в акушерско-гинекологической практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М.: МИА, 2007. – 1059 с.
16. Озолина Л.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоземболий в акушерстве и гинекологии // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 5. – С. 98–101.
17. Путилова Н.В. Тромбофилии и беременность: прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 31–35.
18. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 536 с.
19. Стрижаков А.Н. Клиническое значение Toll-подобных рецепторов в патогенезе преждевременных родов / А.Н. Стрижаков, В.С. Белоусова, О.А. Свитич // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 35–40.
20. Трифонова Е.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 3. – С. 8–15.
21. Хачатрян Н.А. Аллоиммунные механизмы привычного выкидыша / Н.А. Хачатрян, Л.В. Кречетова, Н.К. Тетрашвили // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 5. – С. 3–8.
22. Чернобай Л.В. Роль нарушения цитокинового профиля в снижении фертильности / Л.В. Чернобай, А.Н. Тищенко, В.В. Лазуренко, И.Ю. Мурызина, О.В. Юркова // Міжнародний медичний журнал. – 2016. – № 2. – С. 38–43.
23. Чечуга С.Б. Патогенетическая терапия невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией и гестагенной недостаточностью / С.Б. Чечуга, Е.А. Ночвина, Абдалла Сали Гамарелдин // Здоровье женщины. – 2012. – № 5. – С. 80–85.
24. Barbui T. 2005. Antiphospholipid syndrome: clinical and diagnostic utility of laboratory tests. Semin. Thromb. Haemost. 31 (1): 17–24.
25. Bick R.L. 2002. Disorders of thrombosis and haemostasis. Clinical and laboratory practice. Third edition. Lippincott Williams and Walkins: 400 p.
26. Chatterjee P., Chiasson V.L., Bounds K.R., Mitchell B.M. 2014. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. Front. Immunol. 27 (5): 253.
27. Daher S., Mattar R., Gueuvoghlian-Silva B., Torloni M. 2012. Genetic polymorphisms and recurrent spontaneous abortions: an overview of current knowledge. American Journal of Reproductive Immunology. 67 (4): 341–347.
28. Gallus A.S. 2005. Management options for thrombophilias. Semin. Thromb. Haemost. 31 (1): 118–126.
29. Galao A.O., de Souza L.H., da Costa B.E. 2004. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in preeclampsia and normal pregnancy. Am. J. Obstet. Gynec. 191 (3): 821–824.
30. Jones N.M., Holzman C., Friderici K.H., Jernigan K., Chung H., Wirth J. et al. 2010. Interplay of cytokine polymorphisms and bacterial vaginosis in the etiology of preterm delivery. American Journal of Reproductive Immunology. 87 (1-2): 82–89.
31. Krediet T.G., Wiertsema S.P., Vossers M.J., Hoeks S.B., Fleer A., Ruven H.J. et al. 2007. Toll-like receptor 2 polymorphism is associated with preterm birth. Pediatr. 62 (4): 474–476.
32. Prigoshin N., Tambutti M., Larriba J. et al. 2004. Cytokine Gene Polymorphisms in Recurrent Pregnancy Loss of Unknown Cause. American Journal of Reproductive Immunology. 52 (1): 36–41.
33. Suha Young Ju., Eun-Hee Hab, Hyesook Parkb, et al. 2008. GSTM1 polymorphism along with PM10 exposure contributes to the risk of preterm delivery. Mutation Research. 656: 62–67.

Статья поступила в редакцию 03.04.17