

УДК 618.39-021.3-092(048.8)

Н.А. Ринда–Дзюрий, Д.О. Говсьєєв Ключові механізми, що лежать в основі невиношування вагітності (огляд літератури)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 2(165): 35-39; doi 10.15574/HW.2023.165.35

For citation: Rynda-Dziuryi NA, Govsieiev DO. (2023). Key mechanisms underlying miscarriage, literature review. Ukrainian Journal Health of Woman. 2(165): 35-39; doi 10.15574/HW.2023.165.35.

Вагітність — це особливий природний стан організму жінки, в якому відбувається важливі та надскладні фізіологічні процеси, що відіграють значну роль в існуванні та відновленні популяції. Невиношування вагітності, або мимовільне переривання вагітності, є однією з найважливіших проблем у сфері охорони здоров'я як в Україні, так у всьому світі в цілому. Сучасна акушерська стратегія, спрямована на зниження рівнів перинатальної захворюваності, смертності жінок та інвалідизації дітей, проте численні дослідження та дані провідних клінік свідчать про відсутність тенденції до зниження репродуктивних втрат.

Мета — провести аналіз та узагальнення літературних джерел з приводу ключових механізмів, що лежать в основі невиношування вагітності; обговорити нові концепції в цій галузі.

Використано аналітичний і бібліосемантичний методи, огляд та аналіз сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури.

Враховуючи високу тенденцію до «старіння материнства», суперечливі дані щодо причинно-наслідкового зв'язку серед багатьох відомих причин невиношування вагітності, відсутність єдиної думки експертів щодо методів діагностики, спостереження та лікування вагітних зі звичним невиношуванням вагітності, а також негативні фактори способу життя, залишається актуальним впровадження нових алгоритмів діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: невиношування вагітності, перший триместр вагітності, звичне невиношування вагітності, гіперандрогенні порушення, Hsp60.

Key mechanisms underlying miscarriage, literature review

N.A. Rynda–Dziuryi, D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Pregnancy is a special natural state of a woman's body, in which important and extremely complex physiological processes take place, which play a great role in the existence and restoration of the population. Miscarriage, or involuntary termination of pregnancy, is one of the most important problems in the field of health care both in Ukraine and throughout the world as a whole. Modern obstetric strategy aimed at reducing perinatal morbidity, mortality of women and disability of children, however, numerous studies and data from leading clinics indicate the absence of a tendency to reduce reproductive losses.

Purpose — to analyze and summarize the literature on the key mechanisms underlying miscarriage; to discuss new concepts in this area.

Used analytical and bibliosemantic methods, review and analysis of modern domestic and foreign literature.

Given the high trend of «ageing motherhood», contradictory data on the cause and effect relationship among many known causes of miscarriage, the lack of consensus among experts on methods of diagnosis, monitoring and treatment of pregnant women with habitual miscarriage, as well as negative lifestyle factors, the introduction of new algorithms for diagnostic and preventive measures for women remains relevant.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: miscarriage, first trimester of pregnancy, habitual miscarriage, hyperandrogenic disorders, Hsp60.

Вступ

Невиношування вагітності (НВ), або мимовільне переривання вагітності, є однією з найважливіших проблем у сфері охорони здоров'я як в Україні, так і по світі в цілому. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), з цією патологією стикаються 10–25% усіх жінок репродуктивного віку [11]. Загальновідомо, що прегравідарна підготовка має важливе значення, проте це не є запорукою своєчасного виявлення будь-якого порушення під час гестації і не завжди дає змогу лікареві усунути негативні наслідки. Перший триместр вагітності є найбільш значущим, у якому відбувається гормональна перебудова в організмі жінки, закладка усіх органів плода, формування плаценти та основних систем. Репродуктивні втрати є поліетіологічною патологією,

що призводять до гінекологічних та акушерських ускладнень різного ступеня тяжкості. НВ зустрічається у 10% усіх клінічно діагностованих вагітностей, серед яких саме в першому триместрі відбувається найбільша кількість усіх втрат, що становить близько 80%, і лише менше 1% частоти втрат припадає на другий триместр. Водночас близько 5% жінок роблять два аборти поспіль [22]. Слід зауважити, що у світі щохвилини відбувається 44 втрати вагітності, тобто 23 млн мимовільних переривань вагітності на рік [14]. Враховуючи те, що в Україні і так надскладна демографічна криза, ситуація за останній рік значно погіршилася. Беручи до уваги активні військові дії на території України, значно знижується рівень народжуваності, що призводить до комплексу тяжких випробувань для усіх пар репродуктивного віку. Ваговим фактором є те, що втра-

та на будь-якому терміні вагітності призводить не тільки до медичних ускладнень, але й до погіршення психоемоційного стану жінки. Наслідком довготривалого або хронічного стресу під час гестації може стати повторне переривання вагітності, що є одним із патогенетичних причин звичного невиношування вагітності (ЗНВ). Тому необхідність удосконалення алгоритмів прогнозування ризиків НВ на сучасному етапі залишається дуже актуальним. Клініцисти мають враховувати психоемоційну сферу жінок репродуктивного віку та їхню реакцію на події в Україні під час формування алгоритму прогнозування успішності виношування вагітності.

Білки теплового шоку — це родина білків, що викликають певні зміни в клітинах організму людини у відповідь на різні види стресу. Вони можуть бути залучені до патогенезу НВ різними способами: впливати на передачу клітинних сигналів, викликати автоімунні реакції, здійснювати проангіогенну дію, а також брати участь у пухлинній інвазії, метастазуванні. Hsp60 — білок теплового шоку, який найчастіше цікавить науковців та є найбільш вивченим. Дослідження рівнів антитіл класу IgG методом імуноферментного аналізу в сироватці крові жінок до Hsp60 може використовуватися як діагностичний тест у пацієток із запальними ознаками органів малого таза, НВ, автоімунними порушеннями. Підвищення або, навпаки, критичне зниження сироваткового вмісту антитіл можуть вказувати на різні соматичні захворювання, що, своєю чергою, ускладнюють перебіг вагітності. Зміна рівнів референтних значень антитіл є патогенетично обґрунтованим аспектом у патології вагітності, у тому числі ЗНВ, вагітності, що не розвивається, а також у різних ступенях прееклампсії і багатьох аномаліях розвитку плода [3,9,13]. Три і/або більше послідовних переривань вагітності до 22 тижнів, згідно з ВООЗ, характеризується як ЗНВ. За даними різних літературних джерел, із ЗНВ стикаються від 1% до 5% усіх пар фертильного віку [10,21]. Сучасна акушерська стратегія спрямована на зниження рівнів перинатальної захворюваності, смертності жінок та інвалідизації дітей, проте численні дослідження та дані провідних клінік свідчать про відсутність тенденції до зниження репродуктивних втрат. Одним з основних завдань сьогодення залишається забезпечення кожної жінки, яка планує вагітність, сукупністю заходів клініко-інструментального обстежен-

ня із застосуванням ультразвукових, імунологічних і біохімічних маркерів. Серед основних проблем практичного акушерства залишається розроблення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для вагітних, що, своєю чергою, може сприяти суттєвим позитивним змінам. Найбільша дискусія навколо прогнозування успішності виношування вагітності пов'язує між собою практично усі спеціальності в галузі медицини, адже тільки ретельне спостереження та своєчасне скерування допоможе пацієнтам отримати бажаний результат.

Meta дослідження — провести аналіз та узагальнення літературних джерел із приводу ключових механізмів, що лежать в основі НВ; обговорити нові концепції в цій галузі.

У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Під час наукового пошуку проведено огляд і проаналізовано 22 джерела сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури.

Дотепер існують дискусії серед науковців щодо точного визначення терміну «вагітність», проте перевагу надають тому, що це — особливий природний стан організму жінки, в якому відбувається важливі та надскладні фізіологічні процеси, що відіграють значну роль в існуванні та відновленні популяції. Впровадження в клінічну практику допоміжних репродуктивних технологій є важливим досягненням у галузі медицини, що дає шанс практично кожній жінці відчувати стан вагітності та материнства. Протягом останніх десятиліть успішно здобуто значного прогресу в схемах лікування загрози переривання вагітності, різних форм безпліддя, що включає в себе як медикаментозне лікування, так і хірургічне.

Визначення НВ поєднує в собі такі терміни: ранній самовільний аборт (до 12 тижнів); пізній самовільний аборт (від 12 до 22 тижнів); передчасні пологи (від 22 до 37 тижнів). Серед причин, що призводять до НВ, виділяють: генетичні порушення і хромосомні аномалії, ендокринні фактори, інфекційні та імунологічні чинники, вади розвитку або аномалії статевих органів; патологію перебігу вагітності; екстрагенітальні захворювання; патологію стану партнера; соціальні фактори та чинники навколишнього середовища; фактори невідомого генезу [12]. Враховуючи значну кількість етіологічних чинників НВ, певною мірою, серед молодих і досвідчених спеціалістів залишається особ-

ливий інтерес щодо розроблення нових та сучасних методик діагностики й лікування НВ. Проте, як свідчить практика, встановити причини НВ у багатьох випадках є малоімовірним, хоч це і безпосередньо залежить від терміну переривання вагітності. Останні статистичні дані показують зростання відсотка причин неясного генезу НВ.

Однією з основних причин НВ є каріотипні або хромосомні порушення, які можуть брати початок як від батьківського матеріалу, так і на етапі формування ембріона. Аномальний каріотип людини виникає безпосередньо на ранніх стадіях дроблення зиготи, що в подальшому призводить до множинних вад розвитку. Значна кількість цих вад не сумісні з життям. Порушення генетичного генезу в більшості випадків закінчуються перериванням вагітності саме на ранніх термінах. Генетичне консультування є індивідуальним та одним із видів спеціалізованої медичної допомоги, після чого лікарем може бути запропоновано вагітній пройти пренатальну діагностику, а враховуючи клінічні показання, — і післяпологову діагностику. Формування аномального каріотипу на етапі ембріонального розвитку зустрічається приблизно у 40% жінок до 10 тижнів гестації, у яких в анамнезі було 2 або більше викиднів [7,18,20]. Однак ця цифра не є однозначною і остаточною, вона може бути насправді і більшою, оскільки клінічно на практиці не завжди вдається провести каріотипування саме абортівного матеріалу. В цьому відіграє роль і фінансова складова. Дослідження ембріонального каріотипу є важливим і доказовим прогностичним параметром у плануванні здорової вагітності та призначається подружжю не лише в разі проблем із зачаттям, але й в подальшому з виношуванням плода [6,17]. Ризик НВ на ранніх термінах у вагітних жінок віком до 35 років становить 9–12%, відсоток значно збільшується з віком унаслідок трисомій. У жінок віком від 40 років частота переривання може сягати до 50% [20]. Значні досягнення в галузі генетичних технологій із використанням молекулярно-генетичних методів дають змогу точно діагностувати спадкові порушення, що є однією з провідних причин НВ.

Ендокринні розлади (ендокринопатії) у 75% випадків є причиною ускладненого перебігу вагітності. Окрім загальновідомих причин безпліддя та НВ, існує ряд дискусійних питань серед науковців щодо алгоритмів вияв-

лення та спостереження жінок із порушеннями гормонального фону та визначення передумов. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), цукровий діабет і порушення функції щитоподібної залози є найпоширенішими серед них. Також ускладнює процес визначення тактики лікування і відсутність сталої величини верхньої межі норми тиреотропного гормону в різних країнах. Порушення обмінних процесів під час вагітності може ускладнюватися преєклампсією, затримкою росту плода та перериванням вагітності на пізніших термінах. Відповідно до Роттердамських критеріїв, СПКЯ — це гетерогенне ендокринне порушення, що відповідає двом із трьох критеріїв: ановуляції, підтвердженій гіперандрогенії, дисфункції або ознакам полікістозу яєчників [1,8,10]. За даними літератури, СПКЯ виявляється у 5–10% жінок репродуктивного віку. У 30–50% пацієнток із СПКЯ відбувається переривання першої вагітності до 12 тижнів, у 36–82% — повторний аборт, у 58% жінок діагностується ЗНВ [19]. Недостатність лютеїнової фази, яка виникає внаслідок гіперпролактинемії, істотно впливає на порушення фолікулогенезу та дозрівання ооцитів, що призводить до зниження секреторної здатності ендометрія і, як наслідок, до змін процесу імплантації та розвитку ембріона. Лікування порушень у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі значно підвищує кількість випадків живонароджених дітей [20]. Вплив підвищеного рівня андрогенів має також надважливе значення для підтримки функції ендометрія. Гіперандрогенні порушення в 30–50% визначаються серед усіх визначених вагітностей із СПКЯ [15]. Відомо, що прогестерон — це гормон, необхідний для підтримки вагітності. Застосування доз і схем лікування препаратами прогестерону, особливо в першому триместрі, викликає суперечки та обговорення серед науковців і клініцистів у медичній спільноті дотепер. Дискусії тривають уже понад 60 років [4].

Частим ускладненням перебігу вагітності є системні автоімунні захворювання. Пацієнтки з антифосфоліпідним синдромом характеризуються тромботичними і нетромботичними клінічними проявами, які, своєю чергою, мають різні клініко-лабораторні відмінності та перспективи щодо пролонгації вагітності. Виявлення антифосфоліпідних антитіл можуть викликати порушення функції плаценти, що призводить до ранніх або пізніх акушерсь-

ко-гінекологічних ускладнень, таких як: ранній самовільний аборт, прееклампсія, затримка росту плода та недоношеність [5,16]. Поширеність антифосфоліпідного синдрому в популяції до кінця не вивчена, проте, за міжнародними даними, показник сягає від 5% до 15% [18]. Серед жінок, у яких діагностовано невиношування вагітності в анамнезі, часто зустрічаються інфекції, що передаються статевим шляхом. При цьому під час обстеження в мікробіомі піхви або сироватці крові виявляються такі інфекції: хламідії, уреоплазма, мікоплазма, вірус герпесу або вірус папіломи людини (високо- і низькоонкогенний), TORCH-інфекції. Існує значна розбіжність серед експертів щодо лікування збудників інфекції під час вагітності. Також немає одностайної думки в літературних джерелах щодо встановлення первинної інфекційної причини в пацієнтів із викиднями в анамнезі. Не останнє місце серед причин НВ посідає патологія вроджених і набутих аномалій матки. Зважаючи на дані різних джерел, у популяції з вродженою патологією тіла матки стикаються близько 12% жінок. Сучасні методи діагностики, такі як трансвагінальне ультразвукове обстеження, магнітно-резонансна томографія органів малого таза, гістероскопія, дають змогу своєчас-

но діагностувати та провести лікування пацієнтам із вадами розвитку геніталій або вродженою патологією статевих органів [2].

Висновки

Враховуючи високу тенденцію до «старіння материнства», суперечливі дані щодо причинно-наслідкового зв'язку серед багатьох відомих причин НВ, відсутність одностайної думки експертів щодо методів діагностики, спостереження та лікування вагітних із ЗНВ, а також негативні фактори способу життя, залишається актуальним впровадження нових алгоритмів діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для жінок.

Розглянувши усі передумови та аспекти виникнення НВ, етіопатогенез втрати плода на ранніх термінах вагітності залишається відкритим дотепер і потребує сучасніших методів діагностики.

Саме прагнення вдосконалення лікарів і науковців щодо ранньої діагностики НВ дає змогу прогнозувати успішний перебіг вагітності та нормальних фізіологічних пологів, що є вкрай важливим в умовах воєнної агресії в Україні.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Adu-Gyamfi EA, Wang YX, Ding YB. (2020, Feb 12). The interplay between thyroid hormones and the placenta: a comprehensive review. *Biol Reprod.* 102 (1): 8–17. doi: 10.1093/biolre/ioz182. PMID: 31494673.
2. Blue NR, Page JM, Silver RM. (2019). Genetic abnormalities and pregnancy loss. *Semin Perinatol.* 43: 66–73. doi: 10.1053/j.semperi.2018.12.00218.
3. Cappello F, Gammazza A, Piccionello A et al. (2014). Hsp60 chaperonopathies and chaperonotherapy: targets and agents. *Expert Opin. Ther. Targets.* 18; 2: 185–208.
4. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, Qwenby S, Stephenson MD, Sierra S et al. (2020, Aug). Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 223 (2): 167–176. Epub 2020 Jan 31. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006. PMID: 32008730; PMCID: PMC7408486.
5. Garcia D, Erkan D. (2018). Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med.* 378: 2010–2021. doi: 10.1056/nejmra1705454.
6. Kacprzak M, Chrzanowska M, Skoczylas B et al. (2016). Genetic causes of recurrent miscarriages. *Ginekol Pol.* 87: 722–726. doi: 10.5603/GP.2016.0075.
7. Kacprzak M, Chrzanowska M, Skochilas B, Moczulska A, Borowiec M, Sieroszewski P. (2016). Genetic causes of repeated miscarriages. *Ginekol Pol.* 87 (10): 722–726. doi: 10.5603/GP.2016.0075.
8. Khomami MB, Joham AE, Boyle JA, Piltonen T, Silagi M, Arora C et al. (2019, Jan 23). Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity — a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obesity Reviews.* 20 (5): 659–674. <https://doi.org/10.1111/obr.12829>.
9. Matsuda M, Sasaki A, Shimizu K, Kamada Y, Noguchi S, Hiramatsu Y, Nakatsuka M. (2017, Jun). Increased Anti-HSP60 and Anti-HSP70 Antibodies in Women with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Acta Med Okayama.* 71 (3): 201–208. doi: 10.18926/AMO/55202. PMID: 28655939.
10. Mukhammedaminova DT, Nasyrova KK. (2022, Jul 08). Habitual Miscarriage of Pregnancy with Endocrine Disorders. *Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan.*
11. Nepyivoda OM, Ryvak TB. (2020, May). Threatened miscarriage and pregnancy loss: contemporary aspects of the problem. *Wiadomości Lekarskie.* LXXIII; 5. doi: 10.36740/WLek202005134.
12. Oshurkevych OE, Oshurkevych OO. (2017). Miscarriage: causes, diagnosis, treatment. *Medical forum Scientific journal.* 11 (11): 76. URL: http://www.medicinelviv.org.ua/archive/2017/11_2017.pdf#page=76.
13. Poletaev AB, Morozov SG. (2000). Changes of maternal serum natural antibodies of IgG class to proteins MBP, S100, ACBP14/18 and MP65 and embryonic misdevelopments in humans. *Human Antibody.* 9: 216–222.

14. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podesek M, Stephenson MD, Fisher J et al. (2021, May 1). Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 97 (10285): 1658–1667. Epub 2021 Apr 27. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00682-6. PMID: 33915094.
15. Rahman TU, Ullah K, Guo MX, Pan HT, Liu J, Ren J et al. (2018, May 15). Androgen-induced alterations in endometrial proteins crucial in recurrent miscarriages. *Oncotarget*. 9 (37): 24627–24641. doi: 10.18632/oncotarget.24821. PMID: 29872493; PMCID: PMC5973874.
16. Salmon JE, Mineo C, Giles I et al. (2017). Mechanisms of Antiphospholipid Antibody-Mediated Pregnancy Morbidity. In: *Antiphospholipid Syndrome*. Springer International Publishing: 117–143. doi: 10.1007/978-3-319-55442-6_6.
17. Silva M, de Leeuw N, Mann K et al. (2019). European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet*. 27: 1–16. doi: 10.1038/s41431-018-0244-x.
18. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. (2014). Management of recurrent miscarriage. *J Obstet Gynaecol Res*. 40: 1174–1179. doi: 10.1111/jog.12388.
19. Sun YF, Zhang J, Xu YM, Cao ZY, Wang YZ, Hao GM, Gao BL. (2020, Dec 3). High BMI and Insulin Resistance Are Risk Factors for Spontaneous Abortion in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing Assisted Reproductive Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 11: 592495. doi: 10.3389/fendo.2020.592495. PMID: 33343510; PMCID: PMC7744738.
20. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2012). Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: A committee opinion. *Fertil Steril*. 98 (5): 1103–1111. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.048.
21. Toth B, Würfel W, Bolmann M, Zshoke J, Rudnik-Schöneborn S, Navrot F et al. (2018, Apr). Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. *Guide DGGG, OEGGG and SGGG (level S2k, registration number AWMF 015/050)*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 78 (4): 364–381. Epub 2018 Apr 27. doi: 10.1055/a-0586-4568. PMID: 29720743; PMCID: PMC5925690.
22. Trofimovich OV, Borisjuk OYu, Chubei GV. (2021). Rannia vtrata vahitnosti: suchasnyi stan problemy. Kyiv. [Трохимович ОВ, Борисюк ОЮ, Чубей ГВ. (2021). Ранняя втрата вагітності: сучасний стан проблеми. Київ]. URL: <https://health-ua.com/article/66390-rannya-vtrata-vagtnost-suchasnij-stan-problemi>.

Відомості про авторів:

Ринда-Дзюрий Наталія Анатоліївна — аспірант кафедри акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2

Говсеєв Дмитро Олександрович — зав. каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 25.01.2023 р.; прийнята до друку 18.04.2023 р.