

УДК 618.3-06:[612.018 + 612.017 + 616.9]:618.39-021.3  
DOI <http://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-3-13>

*О. М. Надворна*

## ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ РАНИХ ВТРАТ ВАГІТНОСТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.3-06:[612.018 + 612.017 + 616.9]:618.39-021.3

**О. М. Надворна**

### ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ РАНИХ ВТРАТ ВАГІТНОСТІ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Ранні втрати вагітності є однією з актуальних проблем сьогодення, оскільки немає однієї єдиної причини їх виникнення та простих методів корегування. Зазвичай на тлі проблем, пов'язаних із первинним інфікуванням ендометрію, прогестероновою недостатністю, особливостями локальної імунної відповіді на вагітність, формується плацентарна дисфункція. Результатом плацентарної дисфункції можуть, у свою чергу, бути передчасні спонтанні переривання вагітності на ранніх і пізніх термінах, передчасне відшарування нормально та низько розташованої плаценти, мертвонародження та пологи до терміну з виникненням або без масивної акушерської кровотечі. Такі ускладнення створюють серйозну загрозу життю не тільки дитині, але і матері, вимагають від лікарів неабияких зусиль, спрямованих на порятунок життів і збереження сімей, у яких мають місце такі події. Усе вищезазначене спонукає на ретельне вивчення причин з основною метою запобігання людським втратам на ранніх етапах розвитку.

**Ключові слова:** ранні втрати вагітності, запальні захворювання статевих органів, розлади імунної системи, антифосфоліпідний синдром.

UDC 618.3-06:[612.018 + 612.017 + 616.9]:618.39-021.3

**O. M. Nadvorna**

### PATHOGENETIC PREREQUISITES FOR EARLY PREGNANCY LOSS

*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

Early pregnancy loss is one of the most pressing problems today, as there is no single cause and simple methods of prevention. As a rule, placental dysfunction is formed against the background of problems associated with primary infection of the endometrium, progesterone deficiency, features of the local immune response to pregnancy. Placental dysfunction can, in turn, result in premature spontaneous termination in the early and late stages, premature detachment of the normally and low-situated placenta, stillbirths and preterm births with or without Massive Obstetric haemorrhage. Such complications pose a serious threat to the lives of not only the child but also the mother, requiring doctors to make every effort to save lives and save the families who have appeared in such situation. In this article we open the most common and often faced problems in carrying the baby. The first part of the article enlighten the specific details and effect of inflammatory process in relation to women's past sexual history and the agents causing history and the agents causing the process of following chronic endometritis. The result of the long lasting chronic disease in endometrium and endomyometrium as well as first pregnancy termination leads to placental insufficiency appearance. The second part lights the hemodynamic disorders at women's body which leads to miscarriages. The main problem in that case are clots in vessels which could be the manifestation of the AFL syndrome which contributes to the poor obstetric history and multiply miscarriages. The third part deals with local and general immune status which condition and role is not less than any other in successful pregnancy course.

**Key words:** early pregnancy loss, inflammatory diseases, immune system disorders, antiphospholipid syndrome.

**Вступ.** Основною метою статті є з'ясування патогенетичних передумов раних втрат вагітності. На сучасному етапі до основних відомих причин спонтанного переривання вагітності на ранніх термінах відносять генетичні, ендокринні порушення, анатомічні аномалії, інфекційно-запальні захворювання, імунологічні механізми, тромбофілії. Проблема, яка розглядається у статті, турбує лікарів і жінок репродуктивного віку протягом останніх 10–15 років у зв'язку з тим, що завагітніти, виносити та народити – тобто виконати одне зі своїх жіночих призначень і покликань, стає все важче. Перші дні та тижні вагітності є найбільш чутливими в усіх смислах. Від 10 до 30% усіх вагітностей перериваються в першому триместрі з абсолютно різних причин. Багато досліджень із цієї проблеми ведуться в нашій країні та за кордоном, але відповідей менше, ніж запитань у жінок і лікарів. У статті зроблена спроба з'ясувати

проблеми ранньої втрати вагітності, отже, наголосити на необхідному медичному обстеженні. Ранні втрати вагітності привертають увагу через те, що нечасто існує єдина причина їх виникнення. Зазвичай на тлі проблем, пов'язаних із первинним інфікуванням ендометрію, прогестероновою недостатністю, особливостями локальної імунної відповіді на вагітність, формується плацентарна дисфункція. Результатом плацентарної дисфункції можуть, у свою чергу, бути передчасні спонтанні переривання вагітності на ранніх і пізніх термінах, передчасне відшарування нормально та низько розташованої плаценти, мертвонародження та пологи до терміну з виникненням або без масивної акушерської кровотечі. Такі ускладнення створюють серйозну загрозу життю не тільки дитини, але і матері, вимагають від лікарів неабияких зусиль, спрямованих на порятунок життів і збереження сімей, у яких мають місце такі події. Усе вищезазначене спонукає на ретельне вивчення причин з основною метою запобігання людським втратам на ранніх етапах їхнього розвитку.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Інфекційно-запальні захворювання органів малого тазу (далі – ІЗЗОМТ), за даними багатьох авторів, – одна з актуальних проблем сучасного акушерства та гінекології. Останніми роками частота запальних захворювань жіночих статевих органів становить 60–65% серед амбулаторних пацієнток і 30% серед хворих стаціонарів [2; 3; 11].

Серед ІЗЗОМТ переважають хронічні захворювання, які вирізняються затяжним рецидивуючим перебігом; здебільшого генітальна інфекція протікає безсимптомно [1; 10].

Ж.А. McGregor і співавтори (1997 р.) ретроспективно вивчали наслідки перенесеного гострого запалення придатків матки протягом наступних трьох років: 24% страждали на синдром хронічного тазового болю протягом 6 місяців і більше після лікування, у 40% розвилось непліддя, у 43% були загострення хронічного процесу [23].

За даними багатьох авторів, останні десятиліття характеризуються зміною збудників генітальних інфекцій: рідко трапляються лістеріоз і токсоплазмоз, тоді як збільшилась кількість спонтанних викиднів і передчасних пологів, що зумовлені запальними процесами, спричиненими мікроорганізмами умовно-патогенної групи [14].

У багатьох дослідженнях встановлено, що найбільш значущі зміни мікробіоценозу піхви спостерігаються за бактеріального вагінозу (далі – БВ). Частота БВ коливається в широких межах залежно від ступеня ризику тих груп, що досліджують, і в середньому в популяції, за даними різних авторів, становить від 4 до 61%, а в жінок з патологічними виділеннями досягає 86–95%. БВ – найбільш поширена причина патологічних виділень або неприємного запаху з піхви, однак половина жінок із БВ не звертаються щодо цього до лікаря. Частота БВ у вагітних становить у середньому 14–20%, безсимптомний перебіг під час вагітності трапляється у 2,5 разів частіше, ніж поза вагітністю [6].

Незважаючи на те, що питання про асоціацію генітальних мікоплазм із БВ дотепер є дискусійним, є немало досліджень, що констатують несприятливий вплив урогенітальних мікоплазм на перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду. Мікроорганізми, що асоційовані з БВ, як-от *Mobiluncus* та інші анаероби, здатні продукувати кетокислоти, які відповідальні за зниження хемотаксису й ефektorні властивості поліморфноядерних лейкоцитів. Наслідком цього є розмноження умовно-патогенної флори без будь-якої запальної відповіді з боку макроорганізму, отже, і без будь-яких клінічних ознак [14].

У вагітних із БВ гістологічні ознаки хоріоамніоніту виявляють утричі частіше, ніж у жінок із нормальною вагінальною флорою [23]. Багато дослідників вважають, що в умовах вагінального дисбіозу створюються сприятливі умови для інфікування плідного яйця та розвитку синдрому інфекції навколоплідних вод за будь-якого терміну вагітності.

Отже, аналіз даних літератури свідчить про те, що БВ може спричиняти такі ускладнення: передчасне переривання вагітності, передчасні пологи, передчас-

ний вилив навколоплідних вод, хоріоамніоніт, післяпологовий ендометрит і ранова інфекція після кесаревого розтину [8].

Під час діагностики та лікування БВ науковці здебільшого віддають перевагу відновленню нормобіоценозу піхви, що дозволяє повернути вагінальний біотоп до його природної функції – запобігання розмноженню еубіотичних мікроорганізмів і розвитку висхідної інфекції.

Іншою, не менш важливою за значенням патологією генітального тракту у вагітних є вагінальний кандидоз. Останніми роками поширеність кандидозного вульвовагініту (далі – КВВ) невпинно росте, питома вага цього захворювання у структурі інфекційних пошкоджень вульви та піхви становить 30–45%. Натепер серед усіх інфекцій піхви КВВ за частотою належить друге місце; це одна з найбільш поширених причин жіночих звернень по медичну допомогу. КВВ часто діагностують у жінок із різними ендокринними порушеннями. Інфікованість вагітних грибами роду *Candida* досить висока та становить, за різними даними, від 14,5 до 80%, що у 2–3 рази перевищує частоту КВВ у невагітних. У середньому на цю патологію страждають 30–40% вагітних [24].

Значне збільшення випадків КВВ зумовлено дією чинників, що сприяють цьому: частим і безконтрольним призначенням антибіотиків широкого спектра дії та зміні загальної реактивності макроорганізму. Окрім того, під час вагітності деяка роль відводиться зміні гормонального статусу, адже високий рівень прогестерону діє як імуносупресор [16].

Відомо, що вагінальний кандидоз – одна із причин розвитку ускладнень вагітності. Ж.А. McGregor і співавтори вважають, що число самовільних викиднів на ранніх термінах вагітності на тлі кандидозу геніталій збільшується в півтора рази [13].

Ще одним небезпечним патогеном для новонароджених, особливо з малою вагою при народженні, є стрептокок групи В. Стрептококи групи В виявляють приблизно у 30% вагітних у піхві та прямій кишці, зазвичай вони жодним чином себе не проявляють. Уважають, що свою несприятливу дію на плід стрептококи групи В можуть проявити тільки в разі присутності їх у піхві під час пологів [14].

Збільшення аутофлори в розвитку інфекційно-запальних захворювань під час вагітності не зменшує етіологічної ваги таких традиційних генітальних інфекцій, як хламідіоз, гонорея та трихомоніаз. *Chlamidia trachomatis* виявляється у вагітних у межах від 2 до 20%. У дослідженнях К.В. Diak, О.М. Yuzko наведені результати спостережень 5 200 вагітних, у 7% яких під час обстеження було виявлено хламідіоз. Для пацієнток із хламідіозом були характерні самовільні аборти (11%), несвоєчасне відходження навколоплідних вод (28%), а також передчасні пологи (13%). У половині випадків спостерігалась передача патогенів дитині [5].

Підбиваючи підсумки, варто підкреслити, що нині інфекції TORCH-комплексу та традиційні ІПСШ (інфекції, що передаються статевим шляхом) як чинники ризику інфекційно-запальних захворювань породіль, родиль і новонароджених відходять на другий

план, тоді як умовно-патогенна флора, навпаки, стає основним етіологічним чинником і причиною несприятливих наслідків.

Складною та дискусійною є проблема персистоючої інфекції та невиношування вагітності. Відомо, що в разі первинного інфікування на ранніх термінах вагітності можливі пошкодження ембріона, що є несумісними із життям і такими, що призводять до спонтанного викидня. Однак імовірність реактивації інфекції в той же термін із таким же результатом у наступній вагітності вкрай низька. Нині встановлена відсутність суворо визначених мікроорганізмів, що провокують звичний викидень.

Варто відзначити, що хронічний ендометрит – найменш вивчений варіант хронічних ІЗЗОМТ. Частота цієї патології перебуває в межах від 0,2 до 66,3% і становить у середньому 14%. На початку досліджень були сумніви щодо переходу гострого ендометриту у хронічний у зв'язку із циклічним відторгненням пошкодженого функціонального шару та регенерацією його завдяки непошкоджену базальному шару. Однак ще в дослідженнях G. Mor, I. Cardenas із співавторами доведено залучення до хронічного запального процесу базального шару ендометрію, а в тяжких випадках – міометрію [16].

Хронічний ендометрит – клініко-анатомічне поняття. Виділяють такі його морфологічні варіанти: атрофічний, кістозний, гіпертрофічний. У патогенезі хронічного ендометриту висхідний шлях поширення вважають основним, що було доведено за допомогою динамічних ультразвукових досліджень. Також не виключена можливість розповсюдження інфекції лімфогенним і гематогенним шляхами.

Хронічне запальне ураження нижніх відділів статевих органів збільшує ризик розвитку хронічного ендометриту. Під час дослідження видового та кількісного складу мікроценозу піхви та цервікального каналу встановили зв'язок між дисбіотичним станом цих мікроекосистем і персистенцією умовно-патогенних мікроорганізмів в ендометрії.

За даними літератури, у пацієнток із хронічним запаленням статевих органів частіше визначають стафілокок (у 15% спостережень); стафілокок в асоціації з кишковою паличкою (в 11,7%); ентерококи (у 7,2%), ВПГ (20,5%); хламідії (у 15%); мікоплазми (у 6,1%); уреоплазми (6,6%); гарднерели (у 12,2%) [20].

Водночас усе більшу роль у виникненні хронічного ендометриту відіграють неспецифічні мікроби – стафілококи, стрептококи. Останніми роками значно збільшилась кількість випадків асоціацій умовно-патогенних мікроорганізмів [21; 12].

Деякі дослідники панівним етіологічним чинником уважають віруси, особливо тоді, коли спостерігалось невиношування вагітності (далі – НВ). Більшість вірусних інфекцій як гострого, так і латентного перебігу здатні спричинити в організмі розвиток тромбофілічного стану внаслідок безпосереднього пошкодження ендотелію судин (ВПГ, ВІЛ, аденовірус, віруси гепатитів В і С тощо), розвиток антифосфоліпідного синдрому та/або імунологічних порушень. Кількість жінок із НВ, що мали антитіла до ЦМВ та ВПГ, коливається

від 55 до 85%, а в деяких дослідженнях НВ виявлялось у 100% [23].

Цитомегаловірусний і папіломавірусний інфекціям відводять особливе місце у виникненні хронічного ендометриту. Вірусні захворювання жіночих статевих органів частіше формуються на тлі імунодефіцитних станів і самі сприяють обтяженню вторинних імунодефіцитів.

Високу розповсюдженість хронічного ендометриту, несприятливий прогноз його перебігу здебільшого можна пояснити складністю діагностики та лікування. У разі хронічного ендометриту немає специфічної макроскопічної картини.

До гістологічних критеріїв хронічного ендометриту відносять інфільтрати, фіброз строми (вогнищевий або дифузний). Склероз спіральних артерій спостерігається не тільки у глибоких, а й у поверхневих відділах ендометрію. Майже всіма морфологами, що вивчали хронічний ендометрит, підкреслюється обов'язкова присутність у препаратах плазматичних клітин – ефекторних клітин В-лімфоцитів, що секретують гуморальні антитіла [2; 3]. Усе більшого значення в діагностиці хронічного ендометриту набуває гістероскопія, специфічність методу становить 88,8%, чутливість – 94,2%.

Численними дослідженнями встановлено, що одним із механізмів у розвитку хронічного запального захворювання статевих органів є ендогенна інтоксикація, первинною причиною якої є різноманітні патогенні мікроорганізми. Їхні ендотоксини, а також інші продукти життєдіяльності, пригнічують функцію ретикулоендотеліальної системи, знижують активність фагоцитів, титру компліменту й інших чинників неспецифічної резистентності організму, призводять до порушення мікроциркуляції органів і тканин – має місце локальна імунодепресія. Дослідження встановили, що бактеріальні ендотоксини в разі дії на децидуальну та/або амніотичну оболонки сприяють продукції інтерлейкінів (далі – ІЛ) 1, 2, 6, 8, факторів некрозу пухлини (далі – ФНП). Під дією ІЛ-2 знижується продукція прогестерону, а ІЛ-1β і ФНП посилюють експресію матриксних металопротеаз, які спричиняють деградацію позаклітинного матриксу плодкових оболонок і шийки матки, а ФНП і матриксні металопротеази спричиняють апоптоз клітин амніотичного епітелію [11; 13].

Цитокінові зсуви приводять до активації фосфоліпази А2 й утворення арахідонової кислоти, яка є попередником простагландинів (Е2 та F2α). Бактеріальні інфекційні агенти також здатні виробляти фосфоліпази, аналогічні фосфаліпазам епітелію амніону, які належать до біохімічних тригерів пологової діяльності на будь-якому терміні гестації. За даними О. Laba (2011 р.), частота передчасних пологів у жінок із підвищеним рівнем фосфоліпази А2 в піхві становила 15,6%, аналогічний показник у жінок із низькою концентрацією вагінальної фосфоліпази А2 становив 8,5% [11].

Під *генетичними факторами* найчастіше мають на увазі хромосомні аномалії ембріона чи плода, що є наслідком злиття двох батьківських клітин із мутаціями у хромосомному наборі, що виникають під час мейозу. У дослідженнях матеріалів ранніх викиднів

генетичні аномалії виявлено у 82% до 6–7 тижнів і не менше 70% до 12 тижнів вагітності. В основі цього спостереження є факт відмови від «збережувальної терапії» до 12 тижнів вагітності у країнах Європи й Америки. Під час оцінювання матеріалу викиднів здебільшого виявлено кількісні порушення в 95% випадків [20].

У дослідженнях K.V. Diak, O.M. Yuzko встановлено зв'язок між терміном викидня та частотою порушень розвитку зародка. Вони з'ясували, що чим менший термін викидня, тим вища частота аномалій. За їхніми результатами, у матеріалах викиднів, що сталися до 5 тижня гестації, макроскопічні морфологічні аномалії плідного яйця трапляються в 90% випадків, за терміну викидня від 5 до 7 тижнів – у 60%, за терміну більше 7 тижнів після зачаття – менше 15–20% [5].

Загальна частота хромосомних аберацій за невиношування вагітності становить приблизно 60%, а в I триместрі вагітності – 80–90% [5]. Варто пам'ятати, що аналіз, в основі якого лежить вивчення стадійності розвитку зародка, дозволяє зробити більш точні висновки.

Практично всі великі дослідження хромосомних аберацій у матеріалі викиднів дали напрощуд подібні результати щодо характеру порушень. Кількісні аномалії становлять 95% усіх аберацій і розподіляються так: трисомії – 50–55%, моносомії X – 15–20%, триплоїдії – 15–20%, тетраплоїдії – 5% [10].

Довго вважали, що через **ендокринні порушення** виникає найбільше самовільних переривань вагітності першого триместру, в основі яких лежить гормональний дисбаланс. Із часом стало відомо, що саме запліднення на етапі злиття двох батьківських клітин виникає на тлі комплексу складних біологічних процесів за принципом «антиген – антитіло», у яких беруть участь біологічні компоненти яйцеклітини, сперматозоїда та заплідненого яйця. Дуже важливим є повноцінний процес самої імплантації, під якою розуміємо взаємодію бластоцисти та повноцінного ендометрію [10]. Саме на цій стадії розвитку гине приблизно 18% клінічно не заявлених вагітностей. Причини цього явища різні. Для вдалої імплантації необхідні дві одномоментні стадії, що доповнюють одна одну: утворення бластоцисти, що здатна імплантуватися, і ендометрію, що є чутливим до імплантації. Основна роль у координації цих процесів належить естрогенам і прогестерону. Як уже наголошувалось, для нормального перебігу вагітності базове значення має повноцінна імплантація, яка є можливою лише в разі наявності в період існування «вікна імплантації» чутливого до неї ендометрію й ембріона, що досяг стадії бластоцисти [26]. Чутливість ендометрію до імплантації забезпечується молекулами адгезії – інтегрінами, частина яких функціонує постійно, а частина з'являється відповідно до фаз менструального циклу [12; 25].

Інтегріни – це білкові комплекси, що розташовані на зовнішній мембрані клітини, які специфічно зв'язуються з позаклітинними структурами. Інтегріни відіграють важливу роль як у репродуктології, так і в акушерстві загалом, зокрема й у процесі імплантації: у разі порушення взаємодії відбувається формування неповноцінного плацентарного ложа, що надалі

проявляється розвитком плацентарної дисфункції, гестозу та затримкою росту плода [22].

Деякі інтегріни виробляються згідно з фазами менструального циклу, інші – постійно. Інтегрінові молекули виявлені як на ембріональній поверхні, так і на поверхні ендометрію. Інтегріни ембріона на доімплантацийному етапі розвитку найменш доступні для вивчення.

Дослідження A. Nakashima, T. Shima показали, що в більшості жінок зі ЗНВ рівень прогестерону у другу фазу циклу був у межах норми, а за допомогою тестів функціональної діагностики виявляли значну недостатність лютеїнової фази. Механізм переривання вагітності в таких пацієнток пов'язаний із змінами в ендометрії внаслідок порушення процесів секреторної трансформації через недостатність продукції або неадекватності продукції.

**Гемодинамічні порушення** та порушення глибокої плацентації пов'язують із низкою ускладнень вагітності, як-от прееклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку, передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок, пізній спонтанний аборт і відшарування плаценти – ті ускладнення, які виділяють у поняття «великі акушерські синдроми» [4]. В основі проблеми є захворювання судинного русла плаценти, явища дефектної глибокої плацентації, які зазвичай досліджують за допомогою біопсії [4]. Фахівці мають великий клінічний і науковий досвід щодо порушень гемостазу та гемодинаміки як несприятливих чинників розвитку вагітності та виношування її, що базується на результатах багатоцентричних досліджень, які виділяють тромбофілії в самостійну групу причин НВ. До тромбофілій відносять спадкові та набуті порушення гемостазу, що призводять до виникнення тромбозу. Від 30 до 50% пацієнток зі звичним невиношуванням вагітності мають ті чи інші порушення системи гемостазу [19]. Важливим моментом у терапії є з'ясування того, спадкова чи набута тромбофілія: специфічної терапії потребують саме вроджені тромбофілії, а корекція набутих повинна проводитись у комплексі терапії основного захворювання [7; 18].

Дослідження останніх років показали, що наявність тромбофілії пов'язана з підвищеним ризиком ускладнень вагітності (ЗНВ, передчасні пологи, відшарування нормально розташованої плаценти, плацентарна недостатність, ЗРП, прееклампсія). Нині не викликає сумнівів, що антифосфоліпідний синдром (далі – АФС) і циркуляція антифосфоліпідних антитіл (далі – АФА) відіграють провідну роль у структурі тромбозів, що зумовлені патологією гемостазу. АФС – є найрозповсюдженішою формою тромбофілії, а комбінація його з одним або декількома генетичними дефектами гемостазу стає найбільш небезпечним явищем.

Загалом набуті тромбофілії не варто розглядати як самостійні хвороби – вони є однією з ланок патогенезу основного захворювання, зокрема ендометриту, ендоміометриту [3].

АФС є причиною повторних викиднів у 10–40% випадків, а за даними A.C. Zenciusen – від 7 до 25% [26]. Точно встановити долю повторних викиднів, що відбуваються внаслідок АФС, досить важко. По-перше,

визначення ЗНВ авторами трактується по-різному, по-друге, методи дослідження та титри АФС не стандартизовані, по-третє, вибір пацієнтів для цих досліджень залежить від кожного конкретного дослідження [19].

В основі патогенезу АФС є вироблення в організмі матері та циркуляції у крові антитіл (Ig A, G, M) до фосфоліпідів клітинних мембран (мембран тромбоцитів), у результаті чого виникає дисбаланс у протизгортальній системі крові. До основних проявів АФС відносять артеріальні та венозні тромбози, ЗНВ та безпліддя.

У популяції, за даними американських авторів (J.C. Warning), АФС трапляється в 5% випадків. АФС діагностують у жінок у 2–5 разів частіше, ніж у чоловіків, що, ймовірно, пояснюється більшою схильністю жінок до системних захворювань сполучної тканини. Дослідження антигенів системи HLA показали, що у хворих на АФС частіше, ніж у популяції, спостерігаються HLA DR4, DR7, DRw53, що свідчить про генетичну схильність до захворювання [24].

Доведена роль АФС у патогенезі ЗНВ, ЗРП, антенатальної загибелі у II та III триместрах. У літературі ведеться мова про патогенетичну роль АФС за раннього розвитку прееклампсії, HELLP-синдрому [7]. У всіх вказаних випадках передвісником ускладнень є розвиток хронічної форми ДВС-синдрому. З ранніх термінів вагітності спостерігається підвищення функціональної активності тромбоцитів, знижується білоксинтезує та гормональна функції плаценти. У разі відсутності адекватної терапії приєднується гіперкоагуляція у плазменній ланці та виникають тромбози в мікроциркуляторному руслі, що призводить до розвитку плацентарної недостатності, хронічної гіпоксії, нерідко загибелі плода внаслідок гострого порушення кровотоку в судинах плаценти. Обговорюється роль прямої шкідливої дії АФА в I триместрі вагітності на тканину трофобласту з наступним спонтанним перериванням вагітності. АФА інгібують синтез судинного кофактора тромбомодуліну, на який багаті ворсини хоріону, що несприятливо позначається на формуванні плаценти. АФА впливають на процес імплантації на ранній стадії ембріогенезу, а також посилюють протитромботичні механізми, вносять дисбаланс між процесами фібриноутворення та фібринолізу. Відомо, що АФА взаємодіють із мембранами трофобласту й ускладнюють його міжклітинні контакти, а також порушують процес інвазії [8].

Доведена роль АФС в патогенезі ЗНВ, ЗРП, антенатальної загибелі плода [1].

**Імунний статус** і його нормальний стан є запорукою настання та розвитку успішної вагітності. Відомо, що для нормального перебігу процесу імплантації та розвитку ембріона необхідне утворення в ендометрії стану локальної імуносупресії [10; 12]. Це приводить до формування захисного бар'єра (блокувального чинника) та запобігає відшаруванню наполовину чужорідного плода [20]. На думку одних авторів, у разі сумісності подружжя за системою HLA блокувальний чинник не утворюється, ризик невиношування вагітності стрімко збільшується [20]. На думку інших, частота сумісності за HLA не є взаємопов'язаною з репродуктивною функцією та результатом вагітності.

Дослідження в галузі імуногенетики досить різнобічні. Відома велика кількість біологічно активних речовин, імунних чинників, антигенів і антитіл, які можуть впливати на взаємини «мати – плід» і призводити до втрати вагітності.

Важлива роль нині в етіології ЗНВ відводиться системі цитокінів – низькомолекулярних білкових і поліпептидних речовин, що продукуються клітинами та є здатними модулювати їхню функціональну активність. Цитокини – збірне поняття розчинних гормоноподібних імуномодуляторів, що синтезуються та секретуються активованими лімфоцитами (лімфоцитами), моноцитами/макрофагами й іншими клітинами імунної системи. Цитокинова сітка представлена розмаїттям протеїнів або глікопротеїнів, що виробляються здебільшого активованими лейкоцитами та моноцитарно-макрофагальною системою, а також фібробластами й ендотеліальними соматичним клітинам, зокрема і клітинам ендометрію та трофобласту. Утворення циркулюючих імунних комплексів (далі – ЦІК) є одним із компонентів нормальної імунної відповіді та способом елімінації генетично чужорідного матеріалу з організму. За надлишкового відкладання ЦІК у тканинах виникають імунопатологічні процеси, що супроводжуються значними порушеннями в мікроциркуляторній ланці судинного русла [15; 17].

Установлений беззаперечний вплив цитокінів не тільки на виникнення запального процесу, але і на міжклітинну взаємодію в ендометрії, процеси інвазії трофобласту. У нормі цитокини, що утворюються в разі первинної імунної відповіді, практично не потрапляють у кровоток і діють локально, тобто не надають системних ефектів. Визначення в периферичній крові високих рівнів цитокінів завжди свідчить про порушення принципу локальності функціонування цитокинового ланцюга, що може спостерігатись у разі інтенсивних, тривалих запальних, аутоімунних процесів, сепсису, онкологічних захворювань, що супроводжуються генералізованою активацією клітин імунної системи. Вироблення цитокінів детерміноване на генному рівні. Гени, що відповідають за синтез цитокінів, активуються під дією внутрішніх або зовнішніх чинників: інфекційні агенти та специфічні антигени [9].

У результаті дії антигенів трофобласту на тканини ендометрію відбувається диференційовка Т-хелперів на дві субпопуляції: Th1 і Th2. Кожний клас синтезує певні цитокини. Клас Th1 синтезує переважно прозапальні цитокини, як-от інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-6 (IL-6),  $\gamma$ -інтерферон (IFN- $\gamma$ ), фактор некрозу пухлин  $\alpha$  і  $\beta$  (ФНП- $\alpha$ ,  $\beta$ ). Клас Th2 синтезує цитокини, яким відводиться роль у регуляції процесів гуморального імунітету, ангіогенезу та гемопоезу.

За теорією Томаса Вегмана (1984 р.), нормальний перебіг вагітності – це результат переважання в ендометрії Th2-лімфоцитів, завдяки чому виробляються антитіла, які блокують розпізнавання антитілами матері антигенів трофобласту, що сприяє нормальному процесу імплантації. У пацієнтів із встановленим діагнозом ЗНВ спостерігають недостатність діяльності Th2-лімфоцитів і порушення балансу цитокінів, які вони продукують [12].

Зсув балансу в бік класу Th1 призводить до підвищеної продукції прозапальних цитокінів, надлишкового запального процесу, навіть за персистенції інфекційного агента. Це спричиняє порушення взаємодії клітин, унаслідок чого імплантація може стати неповноцінною, а глибина інвазії недостатньою або занадто глибокою [9]

**Висновки.** В останнє десятиліття було встановлено вплив імунної системи на мітотичну активність клітин, їх диференціювання та морфогенетичну перебудову.

Після процесу імплантації периферійні клітини трофобласту потрапляють в ендометрій матері та про-вокують механізми імунної відповіді на вагітність. Трансплацентарно до ембріона/плоду, разом з іншими антитілами, за допомогою рецепторів трофобласту потрапляють і ембріотропні аутоантитіла [10].

Наостанок хочу наголосити, що ранні втрати вагітності лишаються актуальною проблемою через свою багатofакторність і складність виявлення в разі поєднання несприятливих чинників як із боку жінки (перенесені інфекційні захворювання ендометрію, ендоміометрію, первинна та вторинна гормональна недостатність, порушення згортальної системи крові, особливості локальної імунної відповіді на вагітність і склад вагінальної флори на мить зачаття), так і чоловіка (чоловічі чинники неплідності – тема, яка не порушується в цьому огляді). Усе вищезазначене вказує на високу необхідність комплексного підходу до теми невиношування вагітності та прискіпливого ставлення до подружньої пари з метою їх обстеження в разі виявлення проблем продовження роду.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Anchieva I.A. Clinical characteristics of placental dysfunction from the modern obstetrics view (literature review). *Bukovynskyi Medychnyi Biulleten*. 2016; 20 (1):196–199. Access mode: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv\\_2016\\_20\\_1\\_46](http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2016_20_1_46) (in Ukrainian).
2. Borzenko I.B. Prognosis and early diagnosis of placental dysfunction (literature review). *Ukrainskyi Zhurnal Meditsyny, Biologii i Sportu*. 2020; 5; 2 (24): 7–17. DOI: 10.26693/jmbs05.02.007 (in Ukrainian).
3. Boyko V.I., Radko V.Yu. Prevention of miscarriage in women with a history of chronic endometritis. *Zdorovye zhenshchiny*. 2016; 7: 112–114 (in Ukrainian).
4. Brosens I. Great Odstetrical Syndromes are Associated with Disorders of Deep Placentation. *Am j Obstet Gynecol*, 2011, March; 204 (3): 193–201. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
5. Diak K.V., Yuzko O.M. Causal factors of premature birth (a new look at the problem). *Neonatolohiia, khirurgiia ta perinatalna medytsyna*. 2017; 7 (1): 62–68 (in Ukrainian).
6. Gladchuk I.Z., Nosenko O.M., Chueva-Pavlovskaya T.P., Kotyuga O.M. Retrospective analysis of pregnancy and childbirth in women with endometrioid disease. *Visnyk Morskoyi Medytsyny*. 2018; 1: 50–57 (in Ukrainian).
7. Goshovska A.V., Birchak I.V., Goshovsky V.M. Prevention of placental dysfunction in women at risk – evaluation of results. *Bukovynskyi Medychnyi Biulleten*. 2016; 20; 3 (79): 49–52. Access mode: <https://core.ac.uk/download/pdf/144960628.pdf> (in Ukrainian).
8. Hunt K., Kennedy S.H., Vatish M. Definitions and reporting of placental insufficiency in biomedical journals: a review of the literature. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016; 205: 146–149. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.029.
9. Kaminsky V.V., Kolomiychenko T.V., Boychuk O.G. et al. The role of disorders of vascular regulation perinatal complications incidence in high-risk pregnant women. *Perinatologiya i pediatriia*. 2016; 1 (65): 33–36. DOI: 10.15574/PP.2016.65.33 (in Russian).
10. Kolomiichenko T.V., Yarotska Y.O. Optimized set of measures for prevention of preeclampsia, aimed at correction of endothelial dysfunction. *Reproductive endocrinology*. 2015; 5 (25): 88–92. DOI: 10.18370/2309-4117.2015.25.88-92 (in Ukrainian).
11. Konkov D.V., Bulavenko O.V., Dudnik V.M., Buran V.V. Modern aspects of pathogenetically determined prevention of preeclampsia. *Perynatolohiia i pediatriia*. 2016; 1 (65): 46–50. DOI: 10.15574/PP.2016.65.46 (in Ukrainian).
12. Laba O. Prevention of disorders of the fetoplacental complex in women at risk and risk of premature birth (Literature review). *Reproduktyvne zdorovya zhinky*. 2021; 2: 32–36. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2021.232522 (in Ukrainian).
13. McGregor J.A., French J.I. Pathogenesis to treatment: preventing preterm birth mediated by infection. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 1997; 5; 2: 106–114. DOI: 10.1155/S1064744997000173.
14. Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview / C.R. Taddei, R.V. Cortez, R. Mattar et al. *American journal of reproductive immunology*. 2018; 80, № 2: e12993. DOI: 10.1111/aji.12993.
15. Minebois H., De Souza A., Mezan de Malartic C. et al. Endometriosis and miscarriage: Systematic review. *Gynécologie, obstétrique, fertilité & sénologie*. 2017; 45 (7/8): 393–399. DOI: 10.1016/j.gofs.2017.06.003.
16. Mor G., Cardenas I., Abrahams V., Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *The Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011; 1221 (1): 80–87. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05938.x.
17. Ovcharuk V.V. Clinical and pathogenetic aspects of diagnosis and prevention of placental dysfunction : the thesis of Candidate of medical sciences : 14.01.01. Ternopil, 2017. 213 p. (in Ukrainian).
18. Romanova A. Treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs – a modern challenge of antibiotic therapy. *Zdorovya Ukrainy*. 2021; 3: 12 (in Ukrainian).
19. Rymarchuk M.I. Prevention of placental dysfunction in women with local non-progressive detachment of the normally located placenta. *Galytskyi Medychnyi Visnyk*. 2015; 22 (2): 86–89. Access mode: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv\\_2015\\_22\\_3%282%29\\_24](http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2015_22_3%282%29_24) (in Ukrainian).
20. Saito S., Nakashima A., Shima T., Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010; 63; 6: 601–610. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00852.x.

21. Shcherbina I.M., Plakhotna I.Y. Features of violations of the state of the vaginal ecosystem in pregnant women with bacterial vaginosis. *Wiadomości lekarskie*. 2021; 74 (3): 460–464.
22. The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriage / A. Nakashima, T. Shima, K. Inada et al. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2012. Vol. 67, № 4. P. 304–310. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2012.01115.x.
23. Volkov T.A., Bolshakova G.M. Microflora of the vagina in women of reproductive age in normal and with various pathologies (Literature review). *Annals of Mechnikov Institute*. 2009; 1: 5–14 (in Ukrainian).
24. Warning J.C., McCracken S.A., Morris J.M. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction*. 2011; 141; 6: 715–724. DOI: 10.1530/REP-10-0360.
25. Yarmak V.S., Benyuk V.O., Shcherba O.A. et al. Preliminary results of assessment of microbiocenosis of mucous membranes of the vagina, cervical canal and uterine cavity in women of reproductive age with endometrial polypsis. *Zbirnik naukovykh prats Asotsiatsii Akusheriv-Ginekologiv Ukrainy*. 2018; 2 (42): 225–230 (in Ukrainian).
26. Zenclussen A.C. Adaptive immune responses during pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2013; 69; 4: 291–303. DOI: 10.1111/aji.12097.

Надійшла до редакції 13.08.2023 р.

Прийнята до друку 04.09.2023 р.

Електронна адреса для листування [olga.nadvorna@gmail.com](mailto:olga.nadvorna@gmail.com)