О.В. Трохимович, д. мед. н., **О.Ю. Борисюк**, к. мед. н., **Г.В. Чубей**, к. мед. н., відділення планування сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Рання втрата вагітності: сучасний стан проблеми

Частина 1. Термінологія та визначення. Класифікація. Етіологія та патогенез



О.В. Трохимович



О.Ю. Борисюк



Г.В. Чубей

Стаття присвячена дискусійним питанням термінології та їх дефініції, класифікації, етіології й патогенезу переривання вагітності на ранніх стадіях. Обговорення факторів ризику, які, як вважають, пов'язані із втратою вагітності на ранніх термінах, діагностики та лікування виходить за рамки цієї статті й більш детально буде висвітлено в іншій публікації.
Ключові слова: рання втрата вагітності, викидень, переривання вагітності, аборт.

Втрата вагітності спостерігається у 10% випадків усіх клінічно визнаних вагітностей [1-4]. Приблизно 80% випадків втрат вагітності припадає на I триместр [2, 3]. Частота втрат у II триместрі до 20 тижнів вагітності становить менше 1% [3]. Це спричиняє особливий інтерес до визначення причин, факторів ризику та патогенезу ранньої втрати вагітності (РВВ).

Приблизно 50% усіх випадків втрати вагітності на ранніх термінах зумовлені хромосомними аномаліями плода [5, 6]. Частота клінічно визнаних РВВ пропорційно залежить від віку вагітних і становить від 17% (у жінок віком 25-30 років) до 80% (у вагітних після 45 років) [7]. Жінки із РВВ також можуть мати нормальні наступні вагітності. Дослідження, яке проводили серед понад 53 тис. породіль, повідомило, що 43% пережили одну або кілька втрат вагітності у I триместрі [3].

Актуальність та обґрунтування цього питання пов'язані з тим, що в останні чотири десятиліття активно розвивався та широко впроваджувався у клінічну практику такий метод подолання безпліддя, як **допоміжні репродуктивні технології (ДРТ)** – методики лікування або процедури, що включають у себе маніпуляції in vitro з людськими ооцитами, спермою та ембріонами з метою домогтися настання вагітності. Ці методики передбачають, зокрема, запліднення in vitro та перенесення ембріонів, гамет, зигот у фалопієві труби, кріоконсервацію гамет й ембріонів, донорство ооцитів й ембріонів та сурогатне материнство [8].

Оскільки ранні етапи ембріогенезу при ДРТ фізично проходять поза межами репродуктивної системи жінки, це викликає певний когнітивний дисонанс між поняттями «вагітність» та «запліднення». Крім того, у практиці ДРТ використовуються специфічні терміни та поняття, більшість з яких мають англомовне походження і не завжди вдалий та адекватний український переклад. Наприклад, в англомовній науковій медичній літературі широко застосовуються такі словосполучення, як «early pregnancy loss» або «recurrent pregnancy loss», які, на наш погляд, не вдало перекладаються та застосовуються в розумінні як «рання втрата плода» та «звичний викидень». Можливі заперечення, що це не має особливого значення, оскільки описуються та маються на увазі одні й ті самі тісно пов'язані між собою явища, але ми вважаємо, що смислова різниця між перериванням вагітності (особливого стану жінки) та втратою плода (нового організму внаслідок запліднення) все ж є суттєвою. Особливо ці лексичні нюанси спостерігаються при визначенні таких понять, як «біохімічна вагітність» та «зникаюче(-і) плідне яйце/плідні яйця або ембріон/ембріони», та пов'язаних із ними похідних понять, про які йтиметься далі.

Із метою уникнення плутанини при застосуванні класичних акушерських понять та термінології ДРТ, на наш погляд, існує нагальна потреба в уточненні деяких основних і дискусійних понять репродуктології та визначенні межі їх застосування. Перш за все це пов'язано із дефініцією таких основоположних термінів, як «вагітність», «ембріон» та «плід». Такої ж думки дотримуються фахівці Спеціальної групи особливих інтересів Європейського товариства репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE), які у консенсусній заяві із приводу визначення ранньої втрати вагітності також констатують суперечливість застосування термінології в науковій літературі, що ускладнює порівняння результатів досліджень із різних центрів [9].

Перш за все необхідно дати чітке визначення терміну «вагітність», щодо якого існують суперечливі думки. Так, проведене нами опитування 86 спеціалістів акушерів-гінекологів показало, що майже 70% із них схиляються до думки, що «вагітність – це особливий **період життя жінки**», що, на нашу думку, приводить до того, що найбільш важливий період онтогенезу – ембріогенез випадає з поля зору не тільки лікарів, а й, на жаль, значної частини вагітних, що може бути підґрунтям для такого негативного явища, як рання втрата вагітності. Ми схиляємося до думки, що **вагітність** (лат. graviditas) – це особливий природний **стан жінки**, який динамічно пов'язаний із фізіологічним процесом розвитку у жіночому організмі заплідненої яйцеклітини і є важливим етапом репродукції людини та стійкого існування/відновлення популяції. Існуючі інші визначення, такі, наприклад, як «...період життя», не враховують зміни насамперед гормонального гомеостазу та метаболізму жінки на ранніх термінах вагітності.

Природна вагітність починається з моменту зачаття у репродуктивних органах жінки й появи одноклітинного зародка (зиготи), триває у середньому 280 днів, тобто 40 тижнів (або 9 місяців), а закінчується народженням плода шляхом пологів відразу після того, як він вийде з утроби матері, або дочасно закінчується викиднем.

Ембріон, або **зародок** (англ. embryo) – продукт поділу зиготи до закінчення ембріональної стадії розвитку, що становить 8 повних тижнів після запліднення. Протягом ембріонального періоду відбувається просторова організація первинних структур (морфогенез), початкове диференціювання клітин і закладення систем органів (органогенез). Із цього логічно випливає недолугість використання понять, які включають у себе похідні елементи від слова «плід» на етапі ембріонального розвитку. Саме тому більш доречним у таких випадках буде використання словосполучень із похідними елементами слова «вагітність».

Після завершення ембріонального розвитку організм, який розвивається в материнській утробі з 9-го тижня запліднення і до пологів або аборту, називається **плодом**, або **фетусом** (лат. fetus). Поняття «плід» використовується тільки щодо ненародженої дитини. Від латинської назви утворений термін «фетальний», тобто властивий плоду, ембріону. Протягом фетального періоду відбувається розвиток органів у рамках сформованих систем, який супроводжується значним збільшенням розмірів плода. Таким чином, після завершення ембріонального періоду цілком виваженим є використання словосполучень із похідними елементами слова «плід».

Клінічна вагітність (англ. clinical pregnancy) – вагітність, підтверджена за допомогою ультрасонографічної візуалізації одного або декількох плідних яєць або безумовних клінічних ознак. До клінічної вагітності включається **позаматкова**, або **ектопічна**, **вагітність** (англ. ectopic pregnancy) – вагітність, за якої імплантація плідного яйця відбувається поза порожниною матки.

Викидень, або **аборт** (лат. abortus) – переривання вагітності у терміні до 20 тижнів. Останнім часом, особливо в англомовній літературі, віддається перевага терміну «викидень» (miscarriage) через негативну конотацію пацієнтами терміну «аборт».

Рання втрата вагітності визначається Американською колегією акушерів і гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) як нежиттєздатна внутрішньоутробна вагітність із порожнім гестаційним мішком або гестаційним мішком, що містить ембріон чи плід без серцевої діяльності протягом I триместру (12 6/7 тижнів гестації), а на думку ESHRE – 10 тижнів вагітності (до 8-го тижня розвитку, що відповідає стадії ембріогенезу), хоча більшість науковців дотримуються першої точки зору. В англомовній літературі також немає єдиної думки щодо термінології й такі терміни, як «викидень», «спонтанний аборт» та «рання втрата вагітності», використовуються як взаємозамінні, але більшість авторів та наукових товариств, наприклад ACOG, ESHRE, Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE), Міжнародна федерація акушерів-гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) використовують стосовно ранніх термінів вагітності саме останню дефініцію [9-15].

У «Словнику термінів допоміжних репродуктивних технологій» Всесвітньої організації охорони здоров'я від 2009 року [16] розрізняються наступні типи ранньої втрати вагітності:

- **Біохімічна вагітність (преклінічний спонтанний аборт)** (англ. biochemical pregnancy, preclinical spontaneous abortion/miscarriage) – вагітність, що підтверджена тільки результатами визначення рівня хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) у сироватці крові або сечі й не розвинулася у клінічну вагітність. Слід звернути увагу на застереження ESHRE щодо використання такого терміну, як «доклінічний викидень», оскільки це твердження неоднозначне і передбачає, що вагітність обов'язково знаходиться в порожнині матки.
- **Зникаюче(-і) плідне яйце/плідні яйця, або ембріон/ембріони** (англ. vanishing sac(s) or embryo(s)) – спонтанне зникнення одного або більше плідних яєць, або ембріонів, у поточній вагітності.
- **Мимовільний**, або **спонтанний**, **аборт** (англ. spontaneous abortion/miscarriage) – спонтанна (індукована організмом жінки) втрата клінічної вагітності, що сталася до досягнення плодом терміну гестації, який передбачає його життєздатність,

тобто раніше 20 повних тижнів гестаційного терміну (18 тижнів після запліднення) або, при невідомому гестаційному терміні, втрата ембріона/плода вагою менше 400 грамів.

- **Штучний аборт** (англ. induced abortion) – усвідомлене переривання клінічної вагітності шляхом навмисного втручання, проведеного до 20 повних тижнів гестаційного терміну (18 тижнів після запліднення) або, при невідомому гестаційному терміні, при вазі ембріона/плода менше 400 грамів.
- **Завмерла вагітність** (англ. missed abortion) – клінічно підтверджений аборт, при якому ембріон(-и), або плід (плоди), нежиттєздатний(-і) і не відбулося його (їх) спонтанного вигнання з матки.
- **Викиднем, що не відбувся**, називається стан, при якому відбувається внутрішньоматкова загибель плода на терміні гестації до 20 повних тижнів без вигнання плідного яйця з матки.
- **Звичний (повторний) спонтанний аборт/викидень** (англ. recurrent spontaneous abortion/miscarriage) – спонтанна втрата двох або більше клінічних вагітностей.

Повторна втрата вагітності, особливо на ранніх термінах, є неоднорідною репродуктивною проблемою, що має безліч причин та факторів ризику. Діагностика та лікування жінок із цим захворюванням є складним завданням, незважаючи на вагомі результати численних досліджень у цьому напрямку. Достатньо сказати, що визначення повторної втрати вагітності досі обговорюється. Так, Американське товариство репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) наполягає, що про повторну втрату вагітності можна говорити починаючи від двох клінічних викиднів, не обов'язково послідовних [17]. З іншого боку, Міжнародний комітет з моніторингу допоміжних репродуктивних технологій (International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology, ICMART) розглядає це питання починаючи із трьох послідовних втрат вагітності (не обов'язково внутрішньоутробних), як визначено й ESHRE, і Королівською колегією акушерів і гінекологів Великобританії (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) [17, 18]. Однак дослідження, проведені ESHRE, показали, що у жінок з ідіопатичною повторною втратою вагітності, визначеною як три або більше послідовних втрат вагітності до 12 тижнів гестації, невізуалізовані втрати вагітності (біохімічні втрати вагітності й/або доведені та ліковані вагітності невідомого місця локалізації) мали однакові прогнозні впливи на майбутнє живонародження, як і клінічний викидень, верифікований за допомогою вагінального ультразвукового дослідження (УЗД) та β-ХГЛ [19]. Тому невізуалізовані втрати вагітності також необхідно враховувати у визначенні повторних втрат вагітності.

Термін «**рання втрата плода**», на нашу думку, правомочний щодо абортів/викиднів з 9-го до 13-го тижня гестації, тобто безпосередньо пов'язаних із фетальним періодом.

Таким чином, термін «рання втрата вагітності» порівняно із терміном «рання втрата плода» є більш ємним і вміщує в себе ще й втрати у більш ранньому, ембріональному, періоді.

Структура ранніх втрат вагітності з урахуванням терміну гестації та клінічної верифікації може бути представлена наступним чином (таблиця).

Спеціальна група особливих інтересів ESHRE із термінології ранньої втрати вагітності особливу увагу приділила класифікації втрат **біохімічної вагітності** на ранніх стадіях гестації і рекомендувала використовувати у клінічній практиці наступні терміни:

Втрата біохімічної вагітності – спонтанна загибель вагітності, заснована на зниженні рівня β-ХГЛ у сироватці крові або сечі, без ультразвукової оцінки.

Невізуалізована втрата вагітності – спонтанна загибель вагітності, встановлена на основі зниження рівня β-ХГЛ у сироватці крові та сечі та відсутності її локалізації на УЗД, якщо воно проводилось.

Підтверджена втрата вагітності в невідомому місці – спонтанна загибель вагітності, яка не візуалізується на трансвагінальному ультразвуковому дослідженні або без ворсин хоріона на гістології після евакуації матки, але підтверджена зниженням рівня β-ХГЛ у сироватці крові після вичікувального лікування.

Лікована втрата вагітності в невідомому місці – спонтанна загибель вагітності, яка не візуалізується на трансвагінальному УЗД, але підтверджена зниженням рівнями β-ХГЛ у сироватці крові після медичного лікування (зазвичай метотрексатом).

Анембріонія (порожній гестаційний мішок) – внутрішньоутробна втрата вагітності з наявним гестаційним мішком, але без жовткового мішка або ембріона на УЗД.

Викидень жовткового мішка – внутрішньоутробна втрата вагітності з гестаційним мішком та жовтковим мішком, без зародка на УЗД.

Викидень ембріона – внутрішньоутробна втрата вагітності на ембріональній стадії без серцевої діяльності на УЗД.

У свою чергу, традиційна класифікація спонтанних абортів проводиться залежно від різних критеріїв, а саме:

1. Термін гестації:
- ранні (до 10 повних тижнів);
- пізні (від 11 до 20 тижнів).

2. Клінічний перебіг:
- загрозливий аборт;
- аборт, що розпочався;
- аборт у ході;
- неповний аборт;
- повний аборт;
- інфікований аборт;
- аборт, що не відбувся (припинення розвитку ембріона/плода).

Існує також статистична класифікація спонтанних (мимовільних) абортів (O03) згідно з Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ) 10-го перегляду [20]. Діагноз із кодом O03 включає 10 уточнюючих діагнозів (підрубрик МКХ-10):

O03.0 – Неповний аборт, який ускладнився інфекцією статевих шляхів і тазових органів

O03.1 – Неповний аборт, який ускладнився тривалою або надмірною кровотечею

O03.2 – Неповний аборт, який ускладнився емболією

O03.3 – Неповний аборт з іншими та неуточненими ускладненнями

O03.4 – Неповний аборт без ускладнень

O03.5 – Повний або неуточнений аборт, який ускладнився інфекцією статевих шляхів і тазових органів

O03.6 – Повний або неуточнений аборт, який ускладнився тривалою або надмірною кровотечею

O03.7 – Повний або неуточнений аборт, який ускладнився емболією

O03.8 – Повний або неуточнений аборт з іншими чи неуточненими ускладненнями

O03.9 – Повний або неуточнений аборт без ускладнень

З огляду на це доречним буде нагадати, що з 1 січня наступного, 2022 року набирає чинності й рекомендований до застосування 11-й перегляд МКХ, який повністю електронно адаптований і дозволяє користування як у режимі online, так і offline [21]. Також слід визнати, що МКХ-11 більш клінічно адаптована і враховує особливості перебігу захворювання, наприклад термін вагітності.

Згідно із МКХ-11, виділяють наступні види абортивних результатів вагітності:

JA00.0 Самовільний аборт (із підрубриками, що відповідають МКХ-10);

JA00.1 Викликаний (індукований) аборт (також із підрубриками, відповідними МКХ-10);

JA00.2 Невизначений аборт (також із підрубриками, відповідними МКХ-10);

JA00.3 Невдала спроба аборту (також із підрубриками, відповідними МКХ-10).

Фактори ризику. Етіологія та патогенез

Рання втрата вагітності є поліетіологічною патологією, при цьому відсутня чітка класифікація етіологічних чинників, що певною мірою зумовлено складністю ототожнення численних патогенних факторів та механізмів їх взаємодії. На сучасному етапі до основних причин РВВ відносять генетичні, ендокринні порушення, інфекційно-запальні захворювання, імунологічні механізми та тромбофілії. Одні з вищезазначених причин безпосередньо призводять до закладення аномального ембріона, а інші складають несприятливі умови для нормального розвитку вагітності. Разом із цим у 20-40% жінок із РВВ етіологія захворювання залишається остаточно нез'ясованою [22, 23].

Збільшення віку вагітної є ризиком втрати вагітності, причому вік жінки >35 років є найважливішим фактором ризику через сильну асоціацію із хромосомними аномаліями плода. У національному проспективному когортному дослідженні понад 421 тис. вагітностей ризик викидня (після виключення штучних абортів) був найнижчим (10%) у жінок віком від 25 до 29 років і зріс аж до 57% у жінок віком старше 45 років [7]. Показники РВВ за іншими підгрупами становили 17% у молодих жінок віком до 20 років, 11% – у жінок від 20 до 24 років, 11% – від 30 до 34 років, 17% – у жінок від 35 до 39 років та 33% – від 40 до 44 років [7].

Однією з основних причин РВВ є генетичні порушення, а саме різні хромосомні аномалії. Порушення нормального каріотипу людини виникає на ранніх стадіях дроблення зиготи і супроводжується множинними вадами розвитку, більшість із яких є несумісними із життям і закінчуються спонтанним перериванням вагітності. Втрати вагітності починаються з моменту запліднення, при цьому від 10 до 15% запліднених клітин не мають здатності до імплантації. Загалом преембріонічні втрати, як наслідок неповноцінної імплантації, можуть досягати 50-75%. Це свідчить про те, що преклінічні втрати є своєрідним інструментом природного відбору, так само як і спорадичні РВВ. Існує думка, що хромосомна патологія людини залежить не тільки від інтенсивності мутаційного процесу, а й від ефективності відбору. У більшості випадків хромосомна патологія виникає внаслідок мутацій у статевих клітинах батьків із нормальним хромосомним набором у результаті порушення процесу мейозу та мітозу [24, 25]. Хромосомні аномалії спостерігаються приблизно у 70% випадків втрат вагітності до 20 тижнів, хоча їх поширеність варіює залежно від терміну вагітності [22-26]. У дослідженні, яке оцінювало 80 жінок із втратою вагітності у терміні <20 тижнів за допомогою аналізу хромосомних мікрочипів, генетичні відхилення були зареєстровані у 9% доембріональних втрат (від імплантації до менш ніж 6 тижнів), 69% ембріонів – між 6 + 0 тижнів і 9 + 6 тижнів, і 33% плодів – між 10 + 0 тижнів і 19 + 6 тижнів [54]. Використання хромосомних мікрочипів, імовірно, збільшило здатність ідентифікувати попередні доклінічні втрати, які раніше не виявлялися каріотипом. Це дослідження кинуло виклик академічному вченню про те, що більш ранній термін вагітності пов'язаний із підвищеним ризиком хромосомних аномалій. Хоча ембріональні втрати все ще частіше виникають внаслідок хромосомних аномалій порівняно з більш пізніми втратами плода, цей взаємозв'язок, схоже, не є дійсним для доембріональних втрат

Таблиця. **Структура ранніх втрат вагітності**

Рання втрата вагітності					
Втрата ембріона (до 8 повних тижнів гестації)		**Рання втрата плода** (9-13 тижнів гестації)			
Біохімічна вагітність	**Клінічна вагітність**				
	Зникаюче плідне яйце/ембріон	Молярна вагітність	Ектопічна вагітність	Спонтанний аборт	Штучний аборт

Продовження на стор. 16.

О.В. Трохимович, д. мед. н., **О.Ю. Борисюк**, к. мед. н., **Г.В. Чубей**, к. мед. н., відділення планування сім'ї ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Рання втрата вагітності: сучасний стан проблеми

Частина 1. Термінологія та визначення. Класифікація. Етіологія та патогенез

Продовження. Початок на стор. 14.

(визначається як відсутність видимого ембріона при обстеженні ультразвуком).

Не тільки вік матері, а й батька та особливо наявність супутніх захворювань можуть збільшувати ризик РВВ. У ретроспективному когортному дослідженні страхової бази даних, що охоплює 958804 вагітності у Сполучених Штатах, порівняно із чоловіками без компонентів метаболічного синдрому (MetS), ризик втрати вагітності збільшився у чоловіків з одним (відносний ризик [RR] 1,10, 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,09-1,12), двома (RR 1,15, 95% ДІ 1,13-1,17) або трьома й більше (RR 1,19, 95% ДІ 1,14-1,24) компонентами MetS після стратифікації на вік матері та батька [29].

Попередня втрата вагітності збільшує ризик подальших втрат вагітності, незалежно від віку матері. У вищезазначеному перспективному когортному дослідженні понад 421 тис. вагітностей, з урахуванням віку матері, ризик викидня зростав серед жінок, у яких попередня вагітність закінчилася викиднем (скориговані коефіцієнти шансів [OR] викидня за один попередній викидень: OR 1,54, 95% ДІ 1,48-1,60; два попередніх викидня: OR 2,21, 95% ДІ 2,03-2,41; три попередніх викидня: OR 3,97, 95% ДІ 3,29-4,78) [7]. Крім того, принаймні в одному дослідженні повідомлялося, що жінки, які пережили втрату вагітності, частіше мали матір, яка також мала історію втрат вагітності, що свідчить про потенційно успадковуваний компонент [13].

Вагомим чинником у патогенезі РВВ є порушення анатомії матки, що спричиняє від 15 до 30% усіх ранніх втрат вагітності. Анатомічні причини ранніх втрат вагітності умовно поділяються на три основні категорії: вроджені аномалії розвитку матки (внутрішньоматкова перетинка, однорога, дворога матка, подвоєння матки, рудиментарна матка або дворога з рудиментарним рогом); набуті анатомічні зміни (міома матки, поліпи ендометрія, сінехії, ендометріоз); функціональна неспроможність шийки матки (вроджена або набута істміко-цервікальна недостатність). За наявності вад розвитку матки механізм переривання вагітності зумовлений порушенням процесу імплантації плідного яйця, неповноцінністю ендометрія внаслідок недостатньої васкуляризації органа, а також змінами функціональних та просторових взаємовідносин міометрія [26].

У дослідженні 104 жінок із повторною втратою вагітності декількох типів найпоширенішими структурними діагнозами, які, ймовірно, сприяли втраті, були внутрішньоматкові спайки (синдром Ашермана) – 15%, міома – 14%, перегородка матки – 3%, поліпи ендометрія – 2% [27]. У 18% пацієнтів діагноз не було встановлено. Натомість метааналіз п'яти досліджень, що включали понад 21 тис. звичайних акушерських пацієнтів, не повідомляв про зв'язок між лейоміомою матки та втратою вагітності [28]. Таким чином, вплив міоми на втрату вагітності, ймовірно, залежить від інших факторів, таких як спотворення порожнини матки й/або кровопостачання.

Різні причини материнської захворюваності, зокрема ендокринопатії та порушення обміну речовин, включаючи ожиріння, пов'язані з РВВ. Їх також можна вважати модифікуючими факторами ризику, оскільки добре контрольовані стани матері набагато рідше призводять до РВВ.

Також не варто забувати про негативний вплив цукрового діабету 1 та 2 типу на ранні терміни вагітності.

Однак ожиріння сильніше й послідовніше пов'язане з РВВ, ніж цукровий діабет 1 або 2 типу. Метааналіз 16 досліджень у 2008 році продемонстрував, що індекс маси тіла >25 був пов'язаний майже із 70-відсотковим збільшенням шансів РВВ після спонтанного або допоміжного зачаття (OR 1,67, 95% ДІ 1,25-2,25) [20].

Стрес, як гострий, так і хронічний, є багатофакторним ризиком, який важко відокремити від інших, і також може збільшити ризик РВВ [22, 23]. Хронічний стрес може призвести до підвищення рівня кортизолу, зниження імунітету, а також може підвищити сприйнятливість до інфекцій та інших материнських захворювань, і все це може збільшити ризик РВВ [14, 24-27].

Хоча будь-який медичний стан, який негативно впливає на здоров'я матері, може мати потенційні репродуктивні наслідки, деякі з найпоширеніших захворювань, наприклад інфекційні, збільшують ризик РВВ. Загалом, приблизно 15% РВВ пов'язані з інфекційною етіологією [14]. Інфікування парвовірусом В19 під час вагітності складає майже 8% у сукупній структурі частоти втрат, і ризик втрати вагітності у 5,6 раза вищий при зараженні у I триместрі порівняно з II триместром [15]. Нелікований сифіліс призводить до 21-відсоткового збільшення ризику втрати плода та мертвонародження [16]. Інфекція цитомегаловірусу в матері може майже у 2,5 раза збільшити частоту РВВ [17].

Згідно з даними літератури, запальні захворювання органів малого таза мають місце у 55-70% жінок із невиношуванням вагітності. При цьому причиною РВВ вважається персистуюча бактеріальна та вірусна інфекція, оскільки метаболіти запального процесу спричиняють цитотоксичну дію на трофобласт і викликають відшарування хоріона [27].

Серед вітчизняних та зарубіжних експертів питання щодо ролі інфекції в генезі невиношування вагітності й досі залишається дискутабельним. На думку одних дослідників, інфекція є одним із значущих факторів невиношування вагітності, як спорадичного так і звичного викидня, проте інші дослідники вважають, що роль інфекцій є можливою лише за умов спорадичного невиношування, а при звичному викидні не має суттєвого значення [28].

На особливу увагу в етіології РВВ заслуговують інфекції, що передаються статевим шляхом. Серед них найбільш небезпечними патогенними організмами вважаються хламідії, які відзначаються у близько 60% жінок із невиношуванням вагітності та здатні ускладнювати гестаційний процес. При цьому у чверті інфікованих жінок завершення вагітності є несприятливим. Найбільш частими ускладненнями вагітності у жінок з урогенітальним хламідіозом є загроза переривання вагітності, завмерла вагітність на ранніх термінах гестації, аномалії плацентації та плацентарна дисфункція [29].

На сучасному етапі питання патогенезу різноманітних ускладнень вагітності розглядаються із позицій клінічної імунології. На теперішній час встановлено, що для нормального перебігу процесів імплантації, росту і розвитку ембріона необхідно створення в організмі матері стану імуносупресії, що, у свою чергу, призводить до формування захисного бар'єра і запобігає відторгненню напівчужерідного плода. Зміни імунних ефекторних факторів можуть спричинити неадекватну відповідь матері на розвиток вагітності, що може призводити до безпліддя або невиношування вагітності.

У I триместрі серед імунних факторів, що призводять до ускладнень та втрати вагітності, виділяють наступні:

- антифосфоліпідний синдром;
- наявність антитіл до ХГЛ;
- несумісність подружжя за антигенами системи HLA;
- порушення у клітинно-опосередкованому імунному механізмі, зокрема у Т-хелперній ланці та секреції цитокінів [30, 31].

Однією з імунологічних причин РВВ є антифосфоліпідний синдром (АФС), який характеризується продукцією аутоантитіл до негативно заряджених фосфоліпідів, клінічно пов'язаний із тромбозами, тромбоцитопенією, ускладненим перебігом вагітності та невиношуванням вагітності. АФС зустрічається приблизно у 5% жінок, при цьому у 30% вагітних виступає основною причиною невиношування. За умов АФС під час вагітності розвиваються тромбоемболічні ураження трофобласта й плаценти із розвитком плацентарної недостатності, загибелі плода, викиднів та відшарувань плаценти. Вагітних із первинним АФС виділяють в окрему групу ризику, що зумовлено значущістю проблеми та особливостями тактики ведення вагітності, оскільки без проведення необхідного лікування загибель плода спостерігається у 90-95% випадків [23, 28].

У патогенезі РВВ особливу роль відводять гормональним факторам. Частота ендокринної патології коливається в межах 15-40%. До провідних гормональних факторів переривання вагітності відносять недостатній функціональний стан яєчників, гіперандрогенні стани, гіперпролактинемію та патологію щитоподібної залози. Слід зазначити, що гормональні чинники як причина невиношування вагітності, з одного боку, можуть бути пов'язані з розладами процесів фолікулогенезу, формування та розвитку жовтого тіла, що призводить до порушення стероїдогенезу. З іншого боку, вагомим фактором РВВ є дисфункція або руйнування рецепторного апарату ендометрія, що виникає внаслідок запальних захворювань органів малого таза та перенесених оперативних втручань [25, 27].

У структурі гормональних причин РВВ та невиношування вагітності провідне місце відводять порушенню функціонального стану яєчників, як первинно, так і вторинно зумовленого, що проявляється їх гіпофункцією. Необхідно розуміти, що гіпофункція яєчників, гіперпролактинемія та гіперандрогенія в кінцевому підсумку призводять до розвитку недостатності лютеїнової фази, що є найбільш частою причиною переривання вагітності на ранніх термінах гестації й сягає 60-80% випадків. Під впливом прогестерону в лютеїновій фазі менструального циклу відбувається секреторна трансформація ендометрія з відкриттям «вікна імплантації» протягом 3-4 діб у середині фази. У цей період відбуваються певні зміни у клітинах всіх шарів ендометрія, що спрямовані на полегшення процесу імплантації бластоцисти [32].

Під час вагітності на ранніх термінах гестації прогестерон запускає каскад протекторних механізмів. Встановлено, що за умови достатньої кількості прогестерону материнські лімфоцити активують рецептори до прогестерону, поряд із цим прогестерон, контактуючи з лімфоцитами крові, сприяє утворенню білка – прогестерон-індукованого блокуючого фактора (ПІБФ). Цьому білку відведено ключову роль у регуляції імунної відповіді матері. Саме ПІБФ забезпечує антиабортивний ефект і перешкоджає перериванню вагітності.

Антиабортивний ефект ПІБФ реалізується за рахунок наступних механізмів:

- стимулює синтез асиметричних антитіл, які допомагають приховати антигени плода від материнської імунної системи;
- під час вагітності збільшується кількість природних клітин-кілерів (NK-клітин), які в умовах недостатньої кількості прогестерону активуються і сприяють руйнуванню клітин трофобласта та ембріона, і саме ПІБФ пригнічує їхню активність;
- ПІБФ змінює співвідношення цих клітин у бік переважання Т-хелперів 2 типу, яких стає більше, ніж руйнівних клітин 1 типу. У кінцевому підсумку ПІБФ запускає клітинно-гуморальні імунні механізми, тим самим сприяючи збереженню вагітності.

Отже, стає зрозумілим, що без достатнього рівня прогестерону неможливо отримати достатню кількість ПІБФ, що ставить під загрозу пролонгування вагітності [24, 33].

Друге місце у структурі ендокринних причин РВВ посідають гіперандрогенні стани, які, згідно з літературними джерелами, зустрічаються із частотою від 21 до 48% випадків. Як правило, настання вагітності є можливим за наявності стертих, мало виражених або змішаних форм гіперандрогенії. Як було зазначено вище, механізм переривання вагітності при гіперандрогенних

станах відбувається внаслідок негативного впливу андрогенів на судини ендометрія, міометрія та хоріона, а також формування неповноцінного жовтого тіла. Крім того, внаслідок впливу надлишку андрогенів відзначається зниження гормонопродукуючої функції плаценти та підвищується ризик розвитку плацентарної недостатності із внутрішньоутробною затримкою розвитку плода [26].

На сучасному етапі багато аспектів патогенезу акушерських ускладнень та гінекологічної патології розглядаються з позиції генетичної детермінованості. Протягом останніх десятиліть вітчизняними та зарубіжними дослідниками досить широко проводяться молекулярно-генетичні випробування щодо визначення ролі поліморфізму генів, відповідальних за розвиток тромбофілічних ускладнень, порушень системи детоксикації, дефектів фолатного обміну, гормональної недостатності, імунологічної неспроможності як предиктора РВВ. Встановлені несприятливі комбінації поліморфних варіантів генів, які можуть розглядатись як провідні причини акушерської патології, а саме невиношування вагітності, гестозу, плацентарної дисфункції, затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Вважається, що зміни на генному рівні створюють лише необхідні передумови для розвитку мультифакторної патології. Проте за умов поєднання неповноцінних, функціонально слабких алелей на фоні дії несприятливих чинників зовнішнього середовища такі генні поліморфізми можуть відігравати важливу роль у патології вагітності та порушенні ембріонального розвитку [24, 26, 33, 34].

Зарубіжними дослідниками проводяться спроби проаналізувати взаємозв'язок поліморфних варіантів генів рецепторів стероїдних гормонів із наявністю гормонзалежних захворювань (передменструальний синдром, ендометріоз, міома матки, синдром полікістозних яєчників), ускладнень гестаційного процесу, невдач екстракорпорального запліднення, РВВ та безпліддя. Результати проведених досліджень мають суперечливий характер і не дають цілісної уяви про можливий взаємозв'язок між зазначеними явищами та шляхи реалізації генетичного коду, що зумовлює необхідність й актуальність проведення подальших досліджень у даному напрямі.

Дослідження, проведені тайванськими вченими (Su M.T. та співавт., 2011), показали, що поліморфізм гена рецептора прогестерону (PROGINS) створює передумови для ідіопатичного невиношування вагітності у жінок їхньої популяції [35].

У роботі індійських дослідників (Tiwari D. та співавт., 2015) було продемонстровано, що наявність мутацій гена MTHFR і гена рецептора прогестерону (PROGINS) є генетичними факторами ризику невиношування вагітності, оскільки вони асоційовані з достовірним збільшенням ризику передчасних пологів та негативного результату вагітності [36]. Проте ряд інших досліджень не підтвердили наявність взаємозв'язку між поліморфізмом генів рецепторів стероїдних гормонів та втратою вагітності.

Отримані власні результати молекулярно-генетичного дослідження жінок із РВВ та ускладненим перебігом вагітності засвідчили, що раннє переривання вагітності у жінок української популяції асоціювалося з наявністю в досліджуваних несприятливих поліморфних варіантів PROGINS і гена, відповідального за транспорт та перетворення прогестерону, – MDR1, що може свідчити про можливе зниження біодоступності прогестерону в даного контингенту пацієнток. Відповідно до отриманих результатів, за наявності комбінації несприятливих поліморфних варіантів вищезазначених генів ризик переривання вагітності достовірно підвищувався [25].

Ускладнений перебіг вагітності – субхоріальна кровотеча або гематома – асоціюється з підвищеним ризиком розвитку РВВ, особливо коли вона становить ≥25% об'єму гестаційного мішка [37]. У метааналізі семи порівняльних досліджень жінки із субхоріальною гематомою мали подвійний шанс на РВВ порівняно із жінками без такої (18% проти 9%, OR 2,18, 95% ДІ 1,29-3,68) [38]. Розташування гематоми також, схоже, впливає на результат; про гірші результати повідомляється щодо ретроплацентарних та крайових гематом [39].

Вживання ліків та шкідливих речовин під час вагітності майже завжди змішується з іншими факторами, що призводять до поганого стану здоров'я та підвищеного ризику РВВ, і тому важко оцінити незалежний вплив препарату (препаратів) в епідеміологічних дослідженнях. Загалом куріння, кофеїн та вживання алкоголю, як видається, збільшують ризик втрати вагітності залежно від дози [32-38]. Деякі дослідження повідомляють про підвищений ризик впливу кокаїну або метамфетамінів [35]. Вживання марихуани під час вагітності, схоже, не збільшує ризик втрати вагітності, хоча й негативно впливає на розвиток новонароджених [39].

Фактори довкілля – токсини та забруднюючі речовини можуть збільшити ризик РВВ, спричиняючи загибель клітин, змінюючи ріст нормальних тканин або перешкоджаючи нормальній клітинній диференціації та іншим процесам. Вплив іонізуючого випромінювання, як і надмірний вплив свинцю, миш'яку та забруднення повітря, збільшує ризик РВВ [40].

Цікавими виявилися результати дослідження впливу прегравідарної підготовки на запобігання РВВ. Метааналіз більш ніж 40 досліджень показав, що використання пренатальних вітамінів у періодах попереднього зачаття, перицепції та ранньої вагітності не запобігає втраті вагітності на ранніх термінах [41]. Остаточно не з'ясовано, чи може фолієва кислота конкретно знижувати ризик викидня, хоча добавки, імовірно, зменшують ризик порівняно з їх відсутністю [42, 43], а полівітаміни у комплексі із залізом і фолієвою кислотою асоціюються зі зниженим ризиком мертвонародження [44].

Таким чином, коректне застосування термінології стосовно ранніх втрат вагітності дозволить уніфікувати результати як вітчизняних, так і міжнародних досліджень і зробити порівняння їхніх результатів більш точним.