

НОВІ АСПЕКТИ В ПАТОГЕНЕЗІ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ В ЖІНОК ІЗ ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ



І.В. ЛОСКУТОВА

д. мед. н., професор, завідувачка кафедри інтенсивної терапії, невідкладних станів та анестезіології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне
ORCID: 0000-0002-0673-537X

Р.Г. БІЧЕВСЬКА

к. мед. н., лікар акушер-гінеколог відділення патології вагітних КУ «Пологовий будинок №7», м. Одеса
ORCID: 0000-0003-1603-5171

Н.Г. КОРНІЄЦЬ

к. мед. н., доцент, завідувачка кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне
ORCID: 0000-0002-2816-1995

Контакти:

Лоскутова Ірина Володимирівна
ДЗ «Луганський державний медичний університет», кафедра інтенсивної терапії, невідкладних станів та анестезіології
93012, Рубіжне, Будівельників, 32
Тел.: +38 (050) 262 69 46
email: loskutovai115@gmail.com

ВСТУП

Сьогодні проблема невиношування вагітності (НВ), зокрема самовільних абортів, поряд з проблемою безпліддя стоїть надзвичайно гостро. Частота НВ складає від 15 до 23%, причому в половині випадків відзначають звичне НВ. Окрім цього, переривання вагітності в 75–80% випадків настає на ранніх строках (до 12 тижнів гестації) [1–3, 21]. Основні труднощі, пов'язані з вивченням НВ, обумовлені поліетіологічністю цієї патології, в розвитку та реалізації якої беруть участь важливі системи організму матері й плода. Перш за все, це порушення імунного та гормонального гомеостазу у фетоплацентарному комплексі, що виникають на ранніх термінах вагітності.

Під час вагітності функціональні резерви печінки мобілізуються для знешкодження продуктів життєдіяльності плода та забезпечення його пластичним матеріалом. Також часто виникають фізіологічні зміни у жовчовивідній системі, обумовлені цілим комплексом складних метаболічних і гормональних зрушень. Процес гестації супроводжується суттєвим збільшенням продукції багатьох гормонів, особливо естрогену і прогестерону, які метаболізуються та інактивуються в печінці [5, 11, 13, 25]. Відхилення від норми окремих показників, що характеризують функціональну активність печінки, слід розглядати як прояви метаболізму й адаптації організму вагітної. Тому під час огляду жінок із фізіологічним перебігом вагітності можна виявити еритему долонь і судинні зірочки, а також зменшення рухливості жовчного міхура [4, 7, 15, 23]. Необхідно враховувати, що прогестерон впливає на тонус і моторику жовчовивідних шляхів, що може сприяти виникненню холелітазу та холестазу навіть при фізіологічній вагітності у здорових жінок [7, 11, 13, 22]. Тому в частині жінок після вагітності функціональні розлади з боку печінки переходять з розряду фізіологічних у патологічні стани [12, 18–20].

Доведено, що в жінок із наявністю хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС) більшість параметрів, які характеризують функціональний стан печінки, змінюються ще на доклінічному етапі, що дозволяє прогнозувати загострення захворювань печінки та жовчовивідних шляхів в період вагітності [1, 4, 19, 24]. Порушення в мікроциркуляторному руслі печінки і реакції окремих типів гепатоцитів на

вплив чужорідних агентів є предметом інтересу у вивченні патогенезу НВ, оскільки печінка відіграє основну роль в інактивації токсинів.

Останнім часом доведено, що матриксні металопротеїнази (ММР) відіграють одну з провідних ролей у виникненні та прогресуванні багатьох патологій. Вони беруть участь у розвитку і регуляції запальної реакції, регулюючи міграцію макрофагів і лімфоцитів, проникність судин, а також активність запальних медіаторів – цитокінів і хемокінів. Роль позаклітинних протеїназ полягає в активації та регуляції тканинної перебудови [8, 9]. Доведено, що ММР 9 типу асоційована з хронічними запальними захворюваннями, ремоделюванням тканин і репарацією, процесингом цитокінів. Надмірна експресія ММР-9 відзначається при різних патологічних станах, які характеризуються надмірним фіброзом (експериментальний біліарний фіброз, хронічний панкреатит, фіброз легень) [6, 16].

Значення ММР-9 під час вагітності вважається перебігом імплантації, плацентації, а також впливає на інвазивну здатність трофобласту в ендометрії [8]. Регуляторна роль прогестерону в активації ММР підтверджена експериментально [8, 9]. У навколоплідних оболонках плода підвищені рівні проММР-1, проММР-3 та проММР-9, але не проММР-2. Трофобласт експресує високі рівні ММР-9 [8, 10], тоді як інгібування ММР в пробірці або делеція гена ММР-9 у мишей пригнічують міграцію і руйнування позаклітинного матриксу клітинами трофобласту [8, 17].

В організмі наявний біологічний механізм обмеження протеолізу тканин у вигляді секреції клітинами строми тканинних інгібіторів металопротеїназ (ТІМР), які можуть блокувати руйнування екстрацелюлярного матриксу. ТІМР діють як ключові інгібітори ММР у тканинах шляхом зв'язування і формування стабільного комплексу фермент-інгібітор [8]. ТІМР-1 і ТІМР-2 експресуються децидуальними клітинами протягом I і III триместрів вагітності, при цьому ТІМР-1 локалізується в строми децидуальної оболонки [8–10]. Водночас ТІМР можуть повністю пригнічувати інвазію трофобласту *in vitro*. Таким чином, баланс між експресією ТІМР і ММР впливає на процес інвазії. Вивчення концентрації ММР-9 та ТІМР-1 під час вагітності в жінок із екстрагенітальною патологією дозволить визначити її можливу роль у розвитку НВ.

Мета дослідження: визначити динаміку MMP-9 і TIMP-1 в патогенезі НВ на ранньому терміні в жінок із хронічними захворюваннями ГБС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежено 39 пацієнок репродуктивного віку (від 23 до 37 років) з групи ризику раннього мимовільного викидня з НВ в анамнезі в терміні вагітності від 8 до 12 тижнів, з яких у 18 жінок (46,1%) діагностовано звичне НВ.

Всі обстежені жінки знаходились під диспансерним спостереженням з приводу хронічних захворювань печінки: у 17 (43,6%) пацієнок було встановлено стеатоз, у 22 (56,4%) пацієнок – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Серед жінок, які були під наглядом, у 12 (54,5%) осіб виявлено НАСГ у стадії нестійкої ремісії. Діагноз хронічної патології ГБС верифіковано за допомогою інструментальних (УЗД органів черевної порожнини) та клініко-лабораторних методів дослідження [14].

З клінічного спостереження було виключено пацієнок із антифосфоліпідним синдромом, інфікованих TORCH-комплексом, вірусами гепатитів В і С (з позитивними результатами на наявність анти-НВс, анти-НВе та анти-НСV антитіл), вірусом імунодефіциту людини, а також пацієнок із алкогольною інтоксикацією та токсичним ураженням печінки.

Вміст сироваткової MMP-9 визначали із застосуванням набору реагентів Human MMP-9 ELISA (Bender MedSystems, Австрія) і сироваткового TIMP-1 – Human TIMP-1 ELISA (Bender MedSystems, Австрія) методом сандвіч-варіанту твердофазного імуоферментного аналізу.

Дослідження активності MMP-9 та TIMP-1 у сироватці крові проводили двічі: у прегравідарному періоді та у I триместрі (8–10 тижнів) гестації. До моменту обстеження пацієнтки не отримували лікування, при повторному дослідженні (в період вагітності) всім жінкам призначали гормонотерапію (мікронізований прогестерон інтравагінально) в комбінації з фолієвою кислотою по 500 мкг після їжі один раз на добу.

Для визначення референтної норми MMP-9 та TIMP-1 було проведено обстеження 8 здорових жінок із групи донорок та 8 жінок із фізіологічною вагітністю у I триместрі (8–12 тижнів) без соматичної патології.

Отримані дані були оброблені за допомогою математичного аналізу із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Statistica, розрахованих на обробку медичної інформації. При аналізі результатів використано перевірку нормальності розподілу випадкової величини, критерій Ст'юдента для визначення можливих меж похибки (у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього значення).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстеження пацієнок із захворюваннями ГБС (стеатозом печінки та НАСГ) в періоді прегравідарної підготовки з приводу НВ у ранньому терміні показало наступне. Рівень сироваткового MMP-9 склав у середньому $308 \pm 19,4$ нг/мл, перевищивши норму в 2,66 разу (норма $116 \pm 4,5$ нг/мл, $p < 0,001$), що свідчить про наявність хронічного запального процесу з високим деструктивним потенціалом. Активність тканинних ферментів регулюється їх специфічними інгібіторами – TIMP,

які пригнічують активність MMP. Вміст TIMP-1 у сироватці крові хворих із хронічною патологією печінки також помірно збільшувався – в середньому в 1,28 разу (при нормі $880,5 \pm 30,0$ нг/мл, $p < 0,001$) і склав $1131 \pm 37,2$ нг/мл.

Суттєву роль в патогенезі фіброзу печінки відіграє дисбаланс у системі MMP/TIMP, який характеризується зниженням або збільшенням активності MMP та/або TIMP, що відображає структурні зміни печінкової тканини [5, 9, 19]. Співвідношення MMP-9/TIMP-1 у пацієнок із хронічними захворюваннями ГБС та обтяженим репродуктивним анамнезом в періоді прегравідарної підготовки збільшувалося вдвічі і становило $0,27 \pm 0,06$ (при нормі $0,13 \pm 0,08$, $p = 0,17$) (рис.). Отже, в пацієнок із хронічними захворюваннями ГБС виявлено біохімічні маркери прогресування фіброзу печінки – зростання ферментів тканинного протеолізу та його інгібітора, тому MMP-9/TIMP-1 можна використовувати як потенційний неінвазивний маркер діагностики фіброзу печінки.

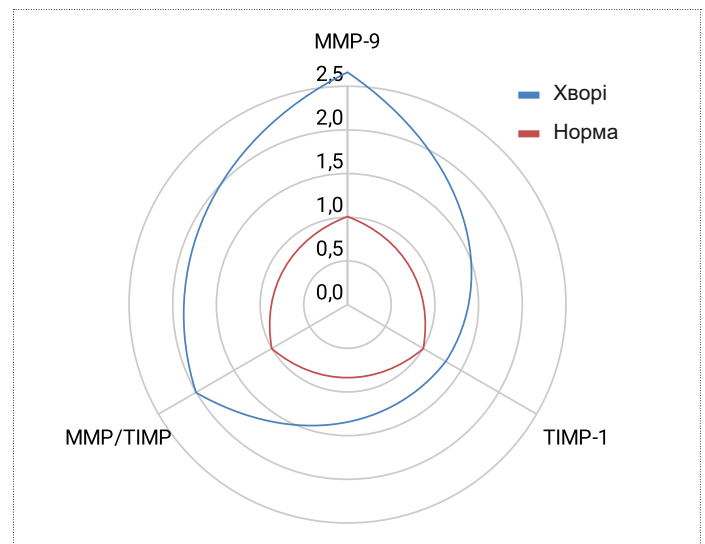


Рисунок. Співвідношення ферменту протеолізу (MMP-9) та його інгібітора (TIMP-1) у сироватці крові пацієнок із хронічними захворюваннями ГБС у прегравідарному періоді

Проведено аналіз сироваткового фактору протеолізу (MMP-9) та його тканинного інгібітора (TIMP-1) у хворих із хронічною патологією ГБС в залежності від вираженості патологічного процесу в паренхімі печінки (табл. 1). Встановлено, що мінімальні зміни міжклітинного матриксу відмічалися при стеатозі печінки – вміст MMP-9 у сироватці крові збільшувався в 1,38 разу ($p < 0,001$), дорівнюючи в середньому $232 \pm 8,2$ нг/мл, тоді як при клініко-інструментальних ознаках НАСГ спостерігалось суттєве зростання його активності (в 2,29 разу, $p < 0,001$ відносно норми), що складало $1320 \pm 29,7$ нг/мл (табл. 1). Такі зміни рівня MMP-9 пов'язують із наявністю активного запального процесу в печінці з порушенням проникності ендотелію. Суттєвіше збільшення активації сироваткового MMP-9 при НАСГ вказує на прогресування імунологічних порушень в тканині печінки з переходом стеатозу в стеатогепатит [6].

Активність TIMP-1 у хворих на стеатоз печінки статистично від норми не відрізнялася, хоча мала тенденцію до збільшення (в 1,07 разу, $p = 0,08$), тоді як при НАСГ кратність її зростання була вірогідною (в 1,5 разу, $p < 0,001$) (табл. 1). Можна вважати, що підвищення активності TIMP-1 є початковим ком-

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

понентом патогенезу прогресування НАСГ, оскільки зростання TIMP-1 свідчить про накопичення позаклітинного колагену і є фактором ризику розвитку склеротичних змін у тканині печінки. Можливо, активація реакції пригнічення розпаду протеолітичних ферментів, що руйнують позаклітинний матрикс, обумовлена тривалістю хронічного процесу в печінці при НАСГ, наявністю високомолекулярного колагену, а також продуктів його деградації [5, 19].

Співвідношення MMP-9/TIMP-1 збільшувалося незалежно від інтенсивності запально-фіброзного процесу в печінці обстежених пацієнток (табл. 1). Досліджуваний індекс в обстежених хворих зі стеатозом печінки збільшувався майже вдвічі (при нормі $0,13 \pm 0,08$, $p = 0,17$), а при НАСГ – в 2,23 разу ($p = 0,10$). Таким чином, прогресування фіброзного процесу в печінці асоціюється з дисбалансом в системі MMP-TIMP, що може призводити до порушення структури екстрацелюлярного матриксу паренхіми органу. У хворих на НАСГ при тривалому спостереженні відмічається прогресування не тільки запального процесу, а й фіброзу, причому цей процес може перебігати без клінічних маніфестацій [4].

MMP необхідні при імплантації ембріона та розвитку плаценти, тоді як порушення їх активності беруть участь у патогенезі несприятливого перебігу та виходів вагітності [8–10]. Для визначення референтного значення показників міжклітинного матриксу були обстежені жінки у I триместрі вагітності без обтяженого преморбідного фону. При фізіологічній вагітності (група контролю) рівень MMP-9 у сироватці крові склав $168 \pm 7,8$ нг/мл, що в 1,45 разу вище від показника невагітних жінок ($p < 0,001$); активність TIMP-1 мала тенденцію до зменшення в 1,06 разу ($p = 0,18$) та становила 832 ± 15 нг/мл. Інтегральний індекс співвідношення MMP-9/TIMP-1 в ранньому періоді гестації у здорових жінок був в 1,54 разу ($p = 0,45$) вищим за аналогічний показник у здорових невагітних і складав у середньому $0,20 \pm 0,04$ (табл. 2).

Формування плаценти – це інвазивний процес, який пов'язаний із руйнуванням базальної мембрани й екстрацелюлярного матриксу та забезпечує інвазію трофобласту. В цьому процесі беруть участь MMP, тому в I триместрі гестації відбувається зростання активності MMP-9 на початкових етапах плацентації. Активність TIMP-1 корелює з найбільш інвазивним періодом розвитку ембріона, тому він не є критичним інгібітором для MMP в період вагітності [8].

Рівень сироваткової MMP-9 у пацієнток із обтяженим преморбідним фоном (хронічними захворюваннями ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі) в I триместрі гестації був у 2,17 разу вище, ніж у жінок із фізіологічною вагітністю (контрольна група – $168 \pm 7,8$ нг/мл, $p < 0,001$). При загрози викидня у жінок із порушенням функції печінки (НАСГ та стеатоз) рівень ферменту протеолізу був втричі вищим від аналогічного показника при фізіологічній вагітності ($p < 0,001$) і в 1,37 разу вищим ($p < 0,001$), ніж у жінок зі сприятливим перебігом гестації на фоні хронічної патології ГБС (група спостереження) (табл. 2). Отже, при вагітності, яка ускладнена загрозою раннього викидня, вміст MMP-9 суттєво збільшується, що викликає зміни протеолітичної активності трофобласту і порушує будову та повноцінне функціонування матково-плацентарного комплексу [8, 10].

У всіх пацієнток із обтяженим преморбідним фоном в I триместрі вагітності відбувалося підвищення вмісту TIMP-1 у сироватці крові, що є ознакою накопичення позаклітинного колагену і фактором ризику розвитку склеротичних змін у тканинах трофобласту [8]. Рівень TIMP-1 у жінок зі сприятливим перебігом гестації мав лише тенденцію до збільшення ($854 \pm 14,3$ нг/мл проти 832 ± 15 нг/мл, $p = 0,29$). Необхідно відзначити, що в групі жінок із загрозою раннього самовільного викидня вміст TIMP-1 у сироватці крові зменшувався в 1,18 разу відносно групи жінок із необтяженим перебігом вагітності ($p < 0,001$) та в 1,15 разу ($p < 0,001$) відносно показника групи контролю (табл. 2). При цьому у 8 (42,1%) пацієнток, в яких було виявлено мінімальні значення TIMP-1 у сироватці крові (менше 650 нг/мл), протягом 10–12 днів відбувався ранній самовільний викидень. Суттєве зменшення рівня TIMP-1 (менше 650 нг/мл) можна вважати прогностичним фактором самовільного переривання вагітності на ранньому терміні (I триместр). Отже, зростання вмісту MMP-9 на фоні зниження активності TIMP-1 перешкоджає нормальному процесу інвазії бластоцисти.

Важливо аналізувати не тільки абсолютну кількість MMP та активність її інгібітора, а й співвідношення концентрації фермент/інгібітор. В групі зі сприятливим перебігом вагітності в жінок із обтяженим преморбідним фоном значення MMP-9/TIMP-1 було вдвічі вище від такого показника при фізіологічній вагітності. Однак максимального значення MMP-9/TIMP-1 досягало в пацієнток із загрозою раннього самовільного викидня, перевищуючи в 3,45 разу ($p < 0,001$) аналогічний показник при фізіологічному перебігу вагітності, та в 1,6 разу – показник пацієнток групи спостереження (табл. 2).

Отже, виявлене зростання концентрації сироваткових ферментів протеолізу (MMP-9) та зменшення їх тканинного інгібітора (TIMP-1) у пацієнток із обтяженим ранніми самовільними викиднями акушерським анамнезом за наявності хронічних захворювань ГБС в ранньому періоді гестації свід-

Таблиця 1. Концентрація MMP-9 та TIMP-1 у сироватці крові жінок із захворюваннями ГБС в залежності від вираженості патологічного процесу в печінці, $M \pm m$

Показники	Група контролю (n = 8)	Хворі з хронічною патологією ГБС (n = 39)	
		НАСГ (n = 22)	Стеатоз печінки (n = 17)
MMP-9, нг/мл	$116 \pm 4,5$	$384 \pm 6,5^*$	$232 \pm 8,2^*$
TIMP-1, нг/мл	$880,5 \pm 30$	$1320 \pm 29,7^*$	$941 \pm 14,5$
MMP-9/TIMP-1	$0,13 \pm 0,08$	$0,29 \pm 0,05$	$0,25 \pm 0,03$

* різниця між групою обстежених та групою контролю є достовірною, $p < 0,001$

Таблиця 2. Рівень MMP-9 та TIMP-1 у сироватці крові в період гестації в пацієнток із обтяженим преморбідним фоном, $M \pm m$

Показники	Група контролю (n = 8)	Вагітні з обтяженим преморбідним фоном (n = 39)		p
		Група спостереження (n = 20)	Жінки із загрозою викидня (n = 19)	
MMP-9, нг/мл	$168 \pm 7,8$	$364 \pm 21,0^*$	$498 \pm 16,8^*$	$< 0,001$
TIMP-1, нг/мл	832 ± 15	$854 \pm 14,3$	$723 \pm 10,4^*$	$< 0,001$
MMP-9/TIMP-1	$0,20 \pm 0,08$	$0,43 \pm 0,10$	$0,69 \pm 0,09^*$	$> 0,05$

* різниця між групою обстежених та групою контролю є достовірною, $p < 0,001$

чить про активацію процесів руйнування позаклітинного матриксу та дає змогу спрогнозувати виникнення НВ, зокрема на ранніх її термінах.

ВИСНОВКИ

1. При хронічних захворюваннях ГБС у жінок із анамнезом НВ на ранніх термінах спостерігається дисбаланс між MMP-9 та TIMP-1 у сироватці крові, що сприяє накопиченню екстраклітинного матриксу. В пацієнок зі стеатозом печінки рівень MMP-9 та TIMP-1 нижчий, ніж у хворих із НАСГ.

2. При фізіологічній вагітності рівень MMP-9 у сироватці крові збільшувався, а активність TIMP-1 практично не змінювалась, що свідчить про роль MMP-9 на початкових етапах плацентації.

3. Визначення концентрації MMP-9 у жінок із обтяженим преморбідним фоном виявило її достовірну різницю при вагітності з фізіологічним перебігом та вагітності, ускладненій загрозою раннього самовільного викидня. Найвища активність MMP-9 у сироватці крові відмічалася в групі жінок із загрозою самовільного викидня на ранньому терміні. Рівень TIMP-1 у I триместрі гестації в жінок із хронічною патологією печінки мав різноспрямовані зміни: TIMP-1 зростав у пацієнок зі сприятливим перебігом вагітності та знижувався при загрозі самовільного викидня. Такі зміни MMP-9 та TIMP-1 у жінок із ускладненим невиношуванням перебігом вагітності свідчать про накопичення білків міжклітинного матриксу з розвитком склеротичних змін у судинах, які забезпечують кров'ю матку.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Батрак, Н.В.

Факторы риска и иммунологические механизмы угрозы прерывания беременности ранних сроков и привычного невынашивания: монография / Н.В. Батрак, А.И. Мальшкіна, Н.Ю. Сотнікова, Н.В. Крошкіна. — Іваноно, 2020. — 120 с. Batrak, N.V., Malysheva, A.I., Sotnikova, N.Y., Krosheva, N.V. Risk factors and immunological mechanisms of the threat of early pregnancy termination and habitual miscarriage. Monograph. Ivanovo (2020): 120 p.

2. Беляева, М.А.

Клинико-иммунологические взаимосвязи при привычном невынашивании беременности и методы их коррекции (обзор) / М.А. Беляева, С.А. Бобров, С.В. Лапин // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2015. — Т. 7, №3. — С. 118–123.

Belyaeva, M.A., Bobrov, S.A., Lapin, S.V.

“Clinical and immunological interactions in the recurrent miscarriage and their correction methods (review).” Bulletin of the North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov 7.3 (2015): 118–23.

3. Бобров, С.А.

Иммунологические аспекты невынашивания беременности / С.А. Бобров, М.А. Беляева // International Scientific and Practical Conference World science. — 2015. — Т. 2, №3 (3). — С. 18–21.

Bobrov, S.A., Belyaeva, M.A.

“Immunological aspects of miscarriage.” International Scientific and Practical Conference World science 2.3.3 (2015): 18–21.

4. Голяновський, О.В.

Перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок із захворюваннями гепатобіліарної системи / О.В. Голяновський, Л.А. Журавльова, А.О. Савонік // Перинатологія та фізіатрія. — 2016. — №3 (67). — С. 23–27.

Golyanovskiy, O.V., Zhuravliova, L.A., Savonik, A.O.

“The course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with diseases of the hepatobiliary system.” Perinatology and pathophysiology 3.67 (2016): 23–27.

5. Довжикова, І.В.

Современные представления о роли прогестерона (обзор литературы) / И.В. Довжикова, М.Т. Луценко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2016. — №60. — С. 94–104.

Dovzhikova, I.V., Lutsenko, M.T.

“Modern concepts of progesterone role (review).” Bulletin of Respiratory Physiology and Pathology 60 (2016): 94–104.

6. Іваніс, В.А.

Значение матриксной металлопротеиназы-9 в диагностике фиброза печени у больных хроническими моно- и микст-вирусными гепатитами / В.А. Иванис, Е.А. Путилова, И.С. Горелова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2012. — №4 (50). — С. 74–77.

Ivanis, V.A., Putilova, E.A., Gorelova, I.S., et al.

“Role of matrix metalloproteinase-9 in the diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic mono- and mixed-viral hepatitis.” Pacific Medical Journal 4.50 (2012): 74–7.

7. Карпеев, С.А.

Оценка состояния гепатопанкреатобилиарной системы у пациенток с привычным невынашиванием беременности / С.А. Карпеев, В.Б. Гриневич, Ю.С. Карпеева, Е.В. Балукова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2017. — №1. — С. 83–83а.

Karpееv, S.A., Grinevich, V.B., Karpееva, Y.S., Balukova, E.V. “Assessment of the state of the hepatopancreatobiliary system in patients with habitual miscarriage.” Gastroenterology of St. Petersburg 1 (2017): 83–83a.

8. Кореновский, Ю.В.

Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при беременности и родах / Ю.В. Кореновский, Л.М. Синельникова, О.Н. Фильчакова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. — 2012. — №5–2 (87). С. 146–149.

Korenovskiy, Y.V., Sinelnikova, L.M., Filchakova, O.N., et al. “Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in pregnancy and childbirth.” Acta Biomedica Scientifica 5–2.87 (2012): 146–9.

9. Мараховская, Т.А.

Матриксные металлопротеиназы: роль в патологии беременности / Т.А. Мараховская // Валеология. — 2017. — №3. — С. 24–37.

Marakhovskaya, T.A. “Matrix metalloproteinases: role in the pregnancy's pathology.” Valeology 3 (2017): 24–37.

10. Милованов, А.П.

Роль металлопротеиназы типа 2 и 9 при физиологической и осложненной беременности / А.П. Милованов, И.М. Расстригина, Т.В. Фокина // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2012. — №4. — С. 70–74.

Milovanov, A.P., Rasstrigina, I.M., Fokina, T.V.

“The role of metalloproteinase-2 and -9 in physiological and pathological pregnancy.” Clinical and experimental morphology 4 (2012): 70–4.

11. Радзинский, В.Е.

Прогестерон и репродуктивные потери / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, О.С. Побединская, Е.В. Зыков // Акушерство и гинекология. — 2017. — №8. — С. 109–114.

Radzinskiy, V.E., Ordyanets, I.M., Pobedinskaya, O.S., Zikov, E.V. “Progesterone and reproductive losses.” Obstetrics and gynecology 8 (2017): 109–14.

12. Судакова, О.А.

Анализ причин невынашивания беременности в ургентной гинекологии / О.А. Судакова, М.В. Фролов // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. — 2018. — №71. — С. 149–153.

Sudakova, O.A., Frolov, M.V.

“Analysis of the causes of miscarriage in urgent gynecology.” Scientific Medical Bulletin of the Central Chernozem Region 71 (2018): 149–53.

13. Хворостухина, Н.Ф.

Особенности гормонального гомеостаза при невынашивании беременности и преждевременных родах / Н.Ф. Хворостухина, Н.Н. Степанова, Д.А. Новичков, Г.Э. Мамедова // Международный журнал экспериментального образования. — 2015. — №12–3. — С. 445–446.

Khvorostukhina, N.F., Stepanova, N.N., Novikov, D.A., Mamedova, G.E. “Features of hormonal homeostasis in miscarriage and preterm birth.” International Journal of Experimental Education 12–3 (2015): 445–6.

14. Хобзей, М.К.

Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: НАСГ. Затверджено наказом МОЗ України № 826 Об листопада 2014 р. / М.К. Хобзей, Н.В. Харченко [та ін.]. — К.: 2014. — 37 с.

Khobzey, M.K., Kharchenko, N.V., et al. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care: non-alcoholic steatohepatitis. Approved by the order of the MoH of Ukraine on November 06, 2014 No. 826. Kyiv (2014): 37 p.

15. Alghamdi, S., Fleckenstein, J.

“Liver Disease in Pregnancy and Transplant.” Curr Gastroenterol Rep 21.9 (2019): 43.

16. Grzela, K., Litwiniuk, M., Zagorska, W., Grzela, T.

“Airway Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma: the Role of Matrix Metalloproteinase-9.” Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 64.1 (2016): 47–55.

17. Lee, S.K., Na, B.J., Kim, J.Y., et al.

“Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss.” Am J Reprod Immunol 70.5 (2013): 398–411.

18. Ma, K., Berger, D., Reau, N.

“Liver Diseases During Pregnancy.” Clin Liver Dis 23.2 (2019): 345–61.

19. Mikolasevic, I., Filipce-Kanizaj, T., Jakopcic, I., et al.

“Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue.” Med Sci Monit 24 (2018): 4080–90.

20. Milić, S., Tatalović, T., Mikolašević, I.

“Pre-existing liver disease in pregnancy: Cirrhosis, autoimmune hepatitis and liver transplantation.” Best Pract Res Clin Gastroenterol (2020): 44–5.

21. Odendaal, J., Quenby, S., Sammaritano, L., et al.

“Immunologic and rheumatologic causes and treatment of recurrent pregnancy loss: what is the evidence?” Fertil Steril 112.6 (2019): 1002–12.

22. Shekhar, S., Diddi, G.

“Liver disease in pregnancy.” Taiwan J Obstet Gynecol 54.5 (2015): 475–82.

23. Tran, T.T., Ahn, J., Reau, N.S.

“ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy.” Am J Gastroenterol 111.2 (2016): 176–96.

24. Westbrook, R.H., Dusheiko, G., Williamson, C.

“Pregnancy and liver disease.” J Hepatol 64.4 (2016): 933–45.

25. Zeng, Z., Lui, F., Li, S.

“Metabolic Adaptation in Pregnancy: A Review.” Ann Nutr Metab 70.1 (2017): 59–65.

НОВІ АСПЕКТИ В ПАТОГЕНЕЗІ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ В ЖІНОК ІЗ ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

І.В. Лоскутова, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри інтенсивної терапії, невідкладних станів та анестезіології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне
Р.Г. Бічевська, к. мед. н., лікар акушер-гінеколог відділення патології вагітних КУ «Пологовий будинок №7», м. Одеса
Н.Г. Корнієць, к. мед. н., доцент, завідувачка кафедри акушерства та гінекології ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне

Мета дослідження: визначити динаміку металопротеїнази 9 типу (MMP-9) та її тканинного інгібітора-1 (TIMP-1) в патогенезі невиношування вагітності (НВ) на ранньому терміні в жінок із хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи.

Матеріали та методи. Обстежено 39 жінок із НВ на ранньому терміні в анамнезі, в яких за даними клініко-інструментальних та лабораторних досліджень діагностовано хронічні захворювання печінки (17 осіб – стеатоз та 22 особи – неалкогольний стеатогепатит). Групу контролю склали 8 жінок без соматичної патології та 8 вагітних у I триместрі гестації. Визначали концентрацію MMP-9 та TIMP-1 у сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

Результати. У прегравідарному періоді встановлено зростання MMP-9 та TIMP-1 у сироватці крові жінок із НВ в анамнезі. Найсуттєвіше збільшення показників міжклітинного матриксу виявлено у хворих на неалкогольний стеатогепатит. В I триместрі у жінок із захворюваннями печінки встановлено зростання MMP-9 та TIMP-1 у сироватці крові. В групі хворих із загрозою передчасного переривання вагітності виявлено зростання рівня MMP-9 на фоні зменшення активності TIMP-1, причому в пацієнток із мінімальним значенням тканинного інгібітора діагностовано викидень.

Висновки. При хронічних захворюваннях гепатобіліарної системи в жінок із НВ на ранньому терміні вагітності спостерігається дисбаланс між MMP-9 та TIMP-1 у сироватці крові. У пацієнток зі стеатозом печінки рівень MMP-9 та TIMP-1 нижчий, ніж у хворих на неалкогольний стеатогепатит. При фізіологічній вагітності рівень MMP-9 зростає, а активність TIMP-1 практично не змінювалась, що свідчить про роль MMP-9 на початкових етапах плацентації. Концентрація MMP-9 у жінок із обтяженим преморбідним фоном з фізіологічним перебігом вагітності та загрозою раннього самовільного викидня достовірно відрізнялась. Найвища активність MMP-9 відмічалася у жінок із загрозою самовільного викидня на ранньому терміні. Рівень TIMP-1 в I триместрі в жінок із хронічною патологією печінки збільшувався в пацієнток зі сприятливим перебігом вагітності та зменшувався при загрозі самовільного викидня. Такі зміни MMP-9 та TIMP-1 у жінок із НВ свідчать про накопичення білків міжклітинного матриксу із розвитком склеротичних змін у судинах, які забезпечують кров'ю матку.

Ключові слова: невиношування вагітності, прегравідарний період, період гестації, матриксні металопротеїнази, тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ, захворювання гепатобіліарної системи, стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит.

NEW ASPECTS IN THE PATHOGENESIS OF MISCARRIAGE IN WOMEN WITH EXTRAGENITAL PATHOLOGY

I.V. Loskutova, MD, professor, head of the Department of Intensive Care, Emergency and Anesthesiology, Lugansk State Medical University, Rubizhne
R.G. Bichevska, PhD, obstetrician gynecologist, Department of Pathology of Pregnant Women, Maternity Hospital No. 7, Odesa
N.G. Korniiets, PhD, associate professor, head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Lugansk State Medical University, Rubizhne

Study objective: to determine the dynamics of type 9 metalloproteinase (MMP-9) and its tissue inhibitor-1 (TIMP-1) in the pathogenesis of early miscarriage in women with chronic diseases of the hepatobiliary system.

Materials and methods. The study included 39 women with a history of early pregnancy miscarriage, who were diagnosed with chronic liver diseases as a result of clinical, instrumental and laboratory studies (17 persons with steatosis and 22 persons with non-alcoholic steatohepatitis). The control group consisted of 8 women without somatic pathology and 8 pregnant women at the first trimester of gestation. MMP-9 and TIMP-1 value in the blood serum was determined by the enzyme immunoassay.

Results. MMP-9 and TIMP-1 growth in the blood serum of women with a history of miscarriage was established in the pre-gravidar period. The most significant increase in the parameters of the intercellular matrix was found in patients with non-alcoholic steatohepatitis. MMP-9 and TIMP-1 increased in blood serum in the first trimester in women with liver diseases. MMP-9 increased against the background of a decrease in the TIMP-1 activity in patients with the threat of premature pregnancy termination. Miscarriage was diagnosed in patients with a minimum value of a tissue inhibitor.

Conclusions. There is an imbalance between MMP-9 and TIMP-1 in the blood serum in women with early miscarriage and chronic diseases of the hepatobiliary system. MMP-9 and TIMP-1 level in patients with hepatic steatosis is lower than in patients with non-alcoholic steatohepatitis. MMP-9 increased during physiological pregnancy, and the TIMP-1 activity practically did not change, which indicates the role of MMP-9 in the initial stages of placentalization. MMP-9 value in women with a burdened premorbid background with a physiological course of pregnancy and threatening early spontaneous miscarriage was significantly different. The highest activity of MMP-9 was in women with the threat of spontaneous miscarriage in the early stages. TIMP-1 in the first trimester in women with chronic liver disease increased in those with a favorable course of pregnancy and decreased in the threat of spontaneous miscarriage. Such changes in MMP-9 and TIMP-1 in patients with miscarriage indicate the accumulation of intercellular matrix and sclerotic changes in the vessels that provide blood to the uterus.

Keywords: miscarriage, pregravid period, gestation period, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, diseases of the hepatobiliary system, hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

И.В. Лоскутова, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой интенсивной терапии, неотложных состояний и анестезиологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное
Р.Г. Бичевская, к. мед. н., врач акушер-гинеколог отделения патологии беременных КУ «Родильный дом №7», г. Одесса
Н.Г. Корниец, к. мед. н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное

Цель исследования: определить динамику металлопротеиназы 9 типа (MMP-9) и ее тканевого ингибитора-1 (TIMP-1) в патогенезе невынашивания беременности (НБ) на раннем сроке у женщин с хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы.

Материалы и методы. Обследовано 39 женщин с НБ на раннем сроке в анамнезе, у которых по данным клинико-инструментальных и лабораторных исследований диагностированы хронические заболевания печени (17 женщин – стеатоз и 22 женщины – неалкогольный стеатогепатит). Группу контроля составили 8 женщин без соматической патологии и 8 беременных в первом триместре гестации. Определяли концентрацию MMP-9 и TIMP-1 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. В прегравидарном периоде установлен рост MMP-9 и TIMP-1 в сыворотке крови у женщин с НБ в анамнезе. Наиболее существенное увеличение показателей межклеточного матрикса выявлено у больных с неалкогольным стеатогепатитом. В I триместре у женщин с заболеваниями печени установлено повышение MMP-9 и TIMP-1 в сыворотке крови. В группе больных с угрозой преждевременного прерывания беременности выявлено повышение уровня MMP-9 на фоне уменьшения активности TIMP-1, причём у пациенток с минимальным значением тканевого ингибитора диагностирован выкидыш.

Выводы. При хронических заболеваниях гепатобилиарной системы у женщин с НБ на ранних сроках наблюдается дисбаланс между MMP-9 и TIMP-1 в сыворотке крови. У пациенток со стеатозом печени уровень MMP-9 и TIMP-1 ниже, чем у больных с неалкогольным стеатогепатитом. При физиологической беременности уровень MMP-9 повышался, а активность TIMP-1 практически не менялась, что свидетельствует о роли MMP-9 на начальных этапах плацентации. Концентрация MMP-9 у женщин с обтяженим преморбидным фоном с физиологическим течением беременности и угрожающим ранним самопроизвольным выкидышем достоверно отличалась. Наивысшая активность MMP-9 отмечалась у женщин с угрозой самопроизвольного выкидыша на ранних сроках. Уровень TIMP-1 в I триместре у женщин с хронической патологией печени возрастал при благоприятном течении беременности и снижался при угрозе самопроизвольного выкидыша. Такие изменения MMP-9 и TIMP-1 у пациенток с НБ свидетельствуют о накоплении межклеточного матрикса с развитием склеротических изменений в сосудах, которые обеспечивают кровью матку.

Ключевые слова: невынашивание беременности, прегравидарный период, период гестации, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, заболевания гепатобилиарной системы, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит.