

УДК 618.39-06:616.13/.14-018.74-008.6:612.13
DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.2.5>

ЗМІНИ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ЖІНОК ІЗ ЗАГРОЗЛИВИМ АБОРТОМ НА ТЛІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Дубик Людмила Василівна,
доктор філософії,
асистент кафедри акушерства та гінекології
Буковинського державного медичного університету
ORCID: 0000-0001-8307-1733

Чернецька Наталія Василівна,
доктор філософії,
асистент кафедри внутрішньої медицини
Буковинського державного медичного університету
ORCID: 0000-0002-5156-1313

Цисар Юлія Василівна,
кандидат медичних наук,
доцент кафедри акушерства та гінекології закладу вищої освіти
Буковинського державного медичного університету
ORCID: 0000-0003-1940-6695

Невиношування вагітності становить 20–25% усіх вагітностей, і тенденції до зниження рівня цієї проблеми не відзначається. Патогенез переривання вагітності ранніх термінів передбачає активацію системи гемостазу й реалізується зазвичай через патологію ендотелію судин, розвиток інфарктів плаценти, що проявляється симптомами відшарування трофобласта або хоріона. На думку дослідників, у 80% пацієнток із втратою вагітності на ранніх термінах виявляються гемостазіологічні зміни, що сприяють гіперкоагуляції. Виявлення таких змін у жінок із самовільним перериванням вагітності в анамнезі можуть слугувати предикторами можливої загрози самовільного аборту й допомагати в проведенні запобіжних заходів, спрямованих на збереження бажаної вагітності.

Мета – оцінити зміни гемодинамічних показників у жінок із загрозовим абортom на тлі ендотеліальної дисфункції.

Матеріали та методи. Ми обстежили 2 групи жінок. Першу (основну) групу становили 60 жінок із загрозовим викиднем, які перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні Чернівецького обласного перинатального центру в період з 2021 по 2022 рік. До контрольної групи увійшло 30 пацієнток із неускладненою вагітністю в терміні 6–12 тижнів гестації. Попередньо нами встановлене достовірне збільшення концентрації ендотеліну-1 у 3–5 разів і зниження рівня оксиду нітрогену в 1,7–2 рази й Е-селектину – у 1,3–1,6 у жінок основної групи. Ці показники слугували одними з критеріїв включення в дослідження і вказували на наявність ЕД у пацієнток основної групи.

Результати. Нами встановлено, що у жінок із загрозою самовільного викидня спостерігається тенденція до зменшення кількості тромбоцитів. Аналіз агрегаційної активності тромбоцитів пацієнток із загрозою переривання вагітності в ранні терміни виявив невелике, але достовірне збільшення агрегації тромбоцитів порівняно з показником за фізіологічної вагітності. У представниць I групи діаметр тромбоцитів, периметр, а отже, усі похідні показники – периметр, площа й об'єм – характеризувалися подібними змінами досліджуваних клітин і достовірно перевищували відповідні значення у групі контролю. Виявлені порушення в системі гемостазу свідчили про збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію).

Висновок. Розвиток ендотеліальної дисфункції, зміна морфометричних параметрів циркулюючих тромбоцитів і показників коагулограми спричиняють патологічне зниження периферичного судинного опору в маткових, спіральних і радіальних артеріях, що вкупі суттєво погіршує прогноз для вагітності в ранні терміни.

Ключові слова: невиношування вагітності, ендотеліальна дисфункція, гемостаз, коагулограма, тромбоцити.

Liudmyla Dubyk, Natalia Chernetska, Yiliya Tsysar. Changes in hemodynamic indicators in women with threatened abortion against endothelial dysfunction

Miscarriage accounts for 20–25% of all pregnancies, and there is no tendency to decrease the level of this problem. The pathogenesis of early pregnancy loss includes the activation of the hemostasis system and is usually realized due to the pathology of the vascular endothelium, the development of placental infarctions, which is manifested by symptoms of detachment of the trophoblast or chorion. According to researchers, 80% of patients with early pregnancy loss have

hemostasiological changes that contribute to hypercoagulation. Detection of such changes of women with a history of spontaneous abortion can serve as predictors of a possible threat of spontaneous abortion and help in the implementation of preventive measures aimed at preserving the desired pregnancy.

The aim of the work was to assess changes in hemodynamic indicators in women with threatened abortion against the background of endothelial dysfunction.

Materials and methods. We examined 2 groups of women. The first (main) group consisted of 60 women with miscarriage who were undergoing inpatient treatment in the gynecological department of the Chernivtsi Regional Perinatal Center in the period from 2021–2022. The control group included 30 patients with uncomplicated pregnancies in the period of 6–12 weeks of gestation. Previously we established a reliable increase in the concentration of endothelin-1 by 3–5 times and a decrease in the level of nitric oxide by 1.7–2 times and E-selectin by 1.3–1.6 in women of the main group. These indicators served as one of the criteria for inclusion in the study and indicated the ED in patients of the main group.

Results. We found that women with a threat of miscarriage have a tendency to decrease the number of platelets. Analysis of the platelet aggregation activity of patients with a threat of early termination of pregnancy revealed a small but significant increase in platelet aggregation compared to the indicator during a physiological pregnancy. In the representatives of group I, platelet diameter, perimeter and, accordingly, all derived indicators – perimeter, area and volume – were characterized by similar changes. of the studied cells significantly exceeded the corresponding values in the control group. Identified disorders in the hemostasis system indicated an increase in blood coagulation potential (hypercoagulation).

Conclusions. The development of endothelial dysfunction, changes in the morphometric parameters of circulating platelets and coagulogram indicators cause a pathological decrease in peripheral vascular resistance in the uterine, spiral and radial arteries, which together significantly worsens the prognosis for early pregnancy.

Key words: miscarriage, endothelial dysfunction, hemostasis, coagulogram, platelets.

Вступ. У сучасному світі погляди на традиційну сім'ю змінюються з кожним роком все більше і більше. Та попри все, переважна кількість родин хочуть мати дітей. Але для багатьох з них виношування вагітності є складним завданням. Приблизно 20–25% клінічно діагностованих вагітностей завершуються перериванням вагітності [1], а загроза спонтанного раннього викидня зустрічається в 7–14% випадків [2]. Особливо актуальною дана проблема є в Україні, тому що після початку повномасштабних військових дій почала зростати кількість викиднів, передчасних пологів і мертвонароджених дітей. Тому збереження кожної вагітності має надважливе значення.

Основні причини спонтанних абортів відомі давно – хромосомні аберації, вік, спосіб життя, стрес, ожиріння, запальні захворювання статевої системи й екстрагенітальна патологія [3]. Сучасні погляди на етіологію невиношування передбачають наявність імунологічних чинників, ендокринологічних порушень, ендотеліальної дисфункції (ЕД) та ін. [4]. ЕД – це стан, який характеризується спазмом судин, клітинною проліферацією, гіперкоагуляцією та прозапальним статусом [5]. Від адекватного функціонування ендотеліоцитів залежать тонус судин, атромбогенність судинної стінки, активність тромбоцитів і згортальної системи крові, запального, оксидантного процесу [6]. Тобто на тлі ЕД відбувається активація системи гемостазу, що проявляється гіперкоагуляцією [7]. Існує клітинна модель гемостазу, яка має три послідовні фази: ініціації, посилення й поширення. Під час II фази відбувається активація тромбоцитів [8].

Мета – оцінити зміни гемодинамічних показників у жінок із загрозовим абортom на тлі ендотеліальної дисфункції.

Матеріали та методи. Нами обстежено 2 групи жінок. Першу (основну) групу становили 60 жінок із загрозовим викиднем, які перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні Чернівецького обласного перинатального центру в період з 2021 по 2022 рік. До контрольної групи ввійшло 30 пацієнток із неускладненою вагітністю в терміні 6–12 тижнів гестації. Основними критеріями включення в основну групу були: вік 18–45 років; наявність абортів і репродуктивних втрат в анамнезі; відсутність гінекологічних і екстрагенітальних захворювань у гострій і підгострій стадіях. Також попередньо нами встановлено достовірне збільшення концентрації ендотеліну-1 у 3–5 разів і зниження рівня оксиду нітрогену в 1,7–2 рази та Е-селектину – у 1,3–1,6 у жінок основної групи. Такі зміни показників крові вказують на наявність дисфункції ендотелію у жінок із загрозою викидня, яка слугувала ще одним важливим критерієм включення. Не входили в дослідження вагітні з антифосфоліпідним синдромом.

Підрахунок кількості циркулюючих тромбоцитів у цілісній крові робили з використанням гематологічного автоматизованого лічильника CobasMicros 18 (Roche). Протромбіновий час визначали за методом Квіка, а кількість фібриногену – за методом Р. А. Рутберга. Морфологічне дослідження тромбоцитів проводили на базі комп'ютерних лазерних фазово-інтерференційних мікроскопів «Цитоскан» і TomoLab.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програм-

ного комплексу Windows, Word і Excel; пакета Statistica версії 10 з використанням методу варіаційної статистики з визначенням достовірності за допомогою критерію Стьюдента, а за кількості спостережень менше ніж 20 застосовували непараметричний метод Вілкоксона для незалежних сукупностей. У ряді випадків для оцінки статистичної значущості відмінностей використаний критерій знаків. Для характеристики варіаційного ряду використовували середню величину (M), помилку середньої величини (m), достовірність (P) і число досліджень (n).

Результати. Для оцінки стану гемостазу обстежених жінок ми вибрали такі показники коагулограми: кількість тромбоцитів, активованний частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), фібриноген, протромбіновий індекс (ПТІ), агрегація тромбоцитів до колагену та морфологічний стан тромбоцитів периферичної крові. Проведені дослідження показали, що у жінок I групи спостерігається тенденція до зменшення кількості тромбоцитів порівняно з рівнем за фізіологічної вагітності – (286,3 ± 22,2) Г/л (табл. 1).

Так, показником активації внутрішнього шляху згортання слугує зменшення величини АЧТЧ: з (32,7 ± 2,8) с за неускладненої вагітності – до (28,6 ± 1,9) с у пацієнток I групи.

За неускладненої ранньої вагітності рівень фібриногену становив (2,98 ± 0,51) г/л, тобто практично не відрізняючись від фізіологічного значення невагітних жінок.

Однак у разі загрози самовільного викидня цей показник досягав значення (4,63 ± 0,66) г/л, що, попри відсутність достовірного виходу за межі нормативних величин, характеризувався чіткою тенденцією до зростання (табл. 1).

Протромбіновий індекс є одним із важливих показників, який використовується для оцінки функції системи згортання крові й характеризує зовнішній шлях згортання крові. Значення ПТІ як у разі загрози самовільного викидня, так і за неускладненої вагітності мало тенденцією до збіль-

шення, однак не перевищувало максимального рівня фізіологічних величин.

Агрегація тромбоцитів – це лабораторне дослідження, що оцінює здатність тромбоцитів згрупуватися й утворити тромби. Цей тест дає змогу оцінити функціональний стан тромбоцитів і може бути корисним у дослідженні станів, пов'язаних із порушеннями згортання крові. Ми визначали агрегацію тромбоцитів до колагену й виявили незначне збільшення агрегації тромбоцитів порівняно з показником за фізіологічної вагітності.

У жінок із загрозою переривання вагітності на терміні гестації 8–12 тижнів відсоток тромбоцитів «спокою» становив (56,0 ± 6,4)%; (27,0 ± 5,7)% клітин представлені ехіноцитами з короткими відростками (II тип); (11,0 ± 4,0)% належать до III типу, а дегенеративно змінені клітини становили (6,0 ± 3,1)%.

Встановили, що у жінок з фізіологічним перебігом вагітності (57,0 ± 9,0)% тромбоцитів представлені клітинами «спокою», (29,0 ± 8,3)% – тромбоцитами з низьким рівнем активації (II тип). Кількість клітин із довгими відростками-«антенами» становить (10,0 ± 5,5)% (III тип), а дегенеративно змінені (IV тип) – усього (4,0 ± 3,6)%.

Статистично значимої різниці між відсотковою кількістю морфологічних типів тромбоцитів у досліджених групах не встановлено.

Висота тромбоцитів у разі загрози самовільного викидня достовірно знижується: (1,2 ± 0,1) проти (1,5 ± 0,1) мкм за фізіологічного перебігу вагітності. Діаметр тромбоцитів у першій групі жінок статистично вагомо перевищував цей показник порівняно з фізіологічною вагітністю.

Решта показників мають пряму залежність від висоти та діаметра клітин – периметр, площа й об'єм тромбоцитів. Тому для них характерні подібні зміни. Так, у вагітних із загрозою самовільного викидня периметр досліджуваних клітин достовірно перевищував цей показник у групі контролю – (9,1 ± 0,4) мкм проти (7,8 ± 0,3) мкм відповідно (табл. 2).

Таблиця 1

Дані гемостазіологічних досліджень у жінок обстежених груп (M ± m)

Показник	I група (загроза самовільного аборту), n = 60	II група (фізіологічна вагітність), n = 30
1	2	3
Кількість тромбоцитів, Г/л	239,5 ± 16,5	286,3 ± 22,2
АЧТЧ, с	28,6 ± 1,9	32,7 ± 2,8
Фібриноген, г/л	4,63 ± 0,66	2,98 ± 0,51
ПТІ, %	108,1 ± 3,3	90,4 ± 8,3
Агрегація тромбоцитів до колагену, %	40,2 ± 0,3	39,5 ± 0,4

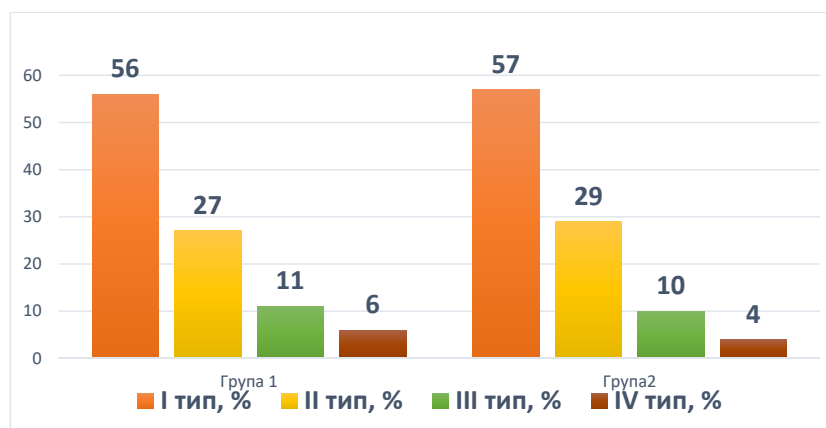


Рис. 1. Морфологічні типи тромбоцитів в обстежених жінок, %

Таблиця 2
Розмірні параметри тромбоцитів периферичної крові жінок досліджуваних груп (М ± m)

Показник	I група (загроза самовільного аборт), n = 60	II група (фізіологічна вагітність), n = 30
Висота, мкм	1,2 ± 0,1	1,5 ± 0,1
Діаметр, мкм	2,9 ± 0,1	2,5 ± 0,1
Периметр, мкм	9,1 ± 0,4	7,8 ± 0,3
Площа, мкм ²	6,6 ± 0,6	4,9 ± 0,3
Об'єм, мкм ³	7,9 ± 0,9	7,4 ± 1,1

Висновки. Отже, виявлені порушення в системі гемостазу свідчать про збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію), що вкупі суттєво погіршує прогноз для вагітності в ранні терміни. Тому встановлені нами зміни морфометричних параметрів циркулюючих тромбоцитів і показників коагулограми на тлі ендотеліальної дисфункції у жінок у I триместрі вагітності з обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом можуть бути предикторами невиношування й дадуть змогу підібрати адекватну схему лікування, спрямовану на збереження бажаної вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

- Dubyk L., Yuzko O., Chernetska N., Kolotylo T. Early pregnancy and endothelial dysfunction. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. № 4. P. 743–745.
- Coomarasamy A., Gallos I.D., Papadopoulou A., Dhillon-Smith R.K. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. *Lancet*. 2021 May 1. № 397 (10285). P. 1668–1674. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00683-8. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33915095.
- Cao C., Bai S., Zhang J., Sun X., Meng A., Chen H. Understanding recurrent pregnancy loss: recent advances on its etiology, clinical diagnosis, and management. *Med Rev*. 2021. № 2 (6) P. 570–589. DOI: 10.1515/mr-2022-0030. PMID: 37724255; PMCID: PMC10471095.
- Pei C.Z., Kim Y.J., Baek K.H. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects. *Obstet Gynecol Sci*. 2019. № 62. P. 212–23. DOI: 10.5468/ogs.2019.62.4.212.
- Gallo G., Volpe M. and Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Front. Med*. 2022. № 8. DOI: 10.3389/fmed.2021.798958.
- Jourde-Chiche N., Fakhouri F., Dou L. et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019. № 15. P. 87–108. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0098-z>.
- Mussbacher M., Schossleitner, K., Kral-Pointner, J.B. et al. More than Just a Monolayer: the Multifaceted Role of Endothelial Cells in the Pathophysiology of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2022. № 24. P. 483–492. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01023-9>.
- Стасишин О. В. Сучасний погляд на функцію системи гемостазу. *Українськи медичний часопис*. 2020. № 6 (140). URL: www.umj.com.ua/uk/publikatsia-194994-suchasnij-poglyad-na-funktsiyu-sistemi-gemostazu.

REFERENCES

- Dubyk, L., Yuzko, O., Chernetska, N., Kolotylo, T. (2020). Early pregnancy and endothelial dysfunction. *Wiadomości Lekarskie*, 4, 743–745.
- Coomarasamy, A., Gallos, I.D., Papadopoulou, A., Dhillon-Smith, R.K. Sporadic miscarriage: evidence to provide effective care. (2021). *Lancet*, 397 (10285), 1668–1674. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00683-8. Epub 2021 Apr 27. PMID: 33915095.

3. Cao, C., Bai, S., Zhang, J., Sun, X., Meng, A., Chen, H. Understanding recurrent pregnancy loss: recent advances on its etiology, clinical diagnosis, and management. (2021). *Med Rev*, 2 (6), 570–589. DOI: 10.1515/mr-2022-0030. PMID: 37724255; PMCID: PMC10471095.
4. Pei, C.Z., Kim, Y.J., Baek, K.H. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects. (2019). *Obstet Gynecol Sci*, 62, 212–23. DOI: 10.5468/ogs.2019.62.4.212.
5. Gallo, G., Volpe, M., Savoia, C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. (2022) *Front. Med.*, 8. DOI: 10.3389/fmed.2021.798958.
6. Jourde-Chiche, N., Fakhouri, F., Dou, L. (2019). Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol*, 15, 87–108. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0098-z>.
7. Mussbacher, M., Schossleitner, K., Kral-Pointner, J.B. (2022). More than Just a Monolayer: the Multifaceted Role of Endothelial Cells in the Pathophysiology of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.*, 24, 483–492. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01023-9>.
8. Stasyshyn, O.V. (2020). Suchasnyy pohlyad na funktsiyu systemy hemostazu. *Ukrayins'ky medychnyy chasopys*, 6 (140). URL: www.umj.com.ua/uk/publikatsia-194994-suchasnij-poglyad-na-funktsiyu-sistemi-gemostazu [in Ukrainian].