

УДК 618.39-021.3-06:616.151.5
DOI 10.11603/24116-4944.2019.1.9663

©Л. В. Дубик

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

РОЛЬ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ В ПАТОГЕНЕЗІ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ

Мета дослідження – оцінити зміни деяких показників гемостазу в I триместрі вагітності в жінок із спонтанним абортom.

Матеріали та методи. Нами було обстежено 153 вагітних, які перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні КМУ «МКПБ № 1», а також перебували на обліку в Жіночій консультації № 1. З них 30 жінок були із неускладненою вагітністю в терміни 6–12 тиж. (I група), 60 – із загрозою мимовільного аборту (II група), 34 – зі спонтанним абортom (III група) і 29 – з вагітністю, що не розвивається (IV група).

Результати дослідження та їх обговорення. У більшості вагітних із невиношуванням ранньої вагітності на момент обстеження були виявлені порушення в системі гемостазу, що свідчили про збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію). Так, показником активації внутрішнього шляху згортання служить зменшення величини активованого часткового тромбoplastинового часу ($P < 0,05$). Кількість фібриногену в групі із самовільним перериванням вагітності і вагітністю, що не розвивається, перевищує показники при неускладненій вагітності I триместру удвічі ($P < 0,05$). Аналіз агрегаційної активності тромбоцитів пацієнток із невиношуванням вагітності в ранні терміни виявив невелике, але достовірне збільшення агрегації тромбоцитів порівняно з показником при фізіологічній вагітності ($P < 0,05$).

Висновок. У жінок із невиношуванням вагітності спостерігаються зміни зі сторони системи гемостазу, які проявляються явищами гіперкоагуляції та активацією внутрішнього шляху згортання крові.

Ключові слова: невиношування вагітності; тромбоцити; фібриноген; агрегація тромбоцитів.

РОЛЬ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Цель исследования – оценить изменения некоторых показателей гемостаза в I триместре беременности у женщин со спонтанным абортom.

Материалы и методы. Нами было обследовано 153 беременных, пребывающих на стационарном лечении в гинекологическом отделении КМУ «ГКРД № 1», а также состоящих на учете в Женской консультации № 1. Из них 30 женщин были с неосложненной беременностью в сроки 6–12 нед. (I группа), 60 – с угрозой самопроизвольного аборта (II группа), 34 – со спонтанным абортom (III группа) и 29 – с беременностью, которая не развивается (IV группа).

Результаты исследования и их обсуждение. У большинства беременных с невынашиванием ранней беременности на момент обследования были обнаружены нарушения в системе гемостаза, свидетельствующие об увеличении потенциала свертывания крови (гиперкоагуляции). Так, показателем активации внутреннего пути свертывания служит уменьшение величины активированного частичного тромбoplastинового времени ($P < 0,05$). Количество фибриногена в группе с самовольным прерыванием беременности и беременностью, которая не развивается, превышает показатели при неосложненной беременности I триместра вдвое ($P < 0,05$). Анализ агрегационной активности тромбоцитов пациенток с невынашиванием беременности в ранние сроки показал небольшое, но достоверное увеличение агрегации тромбоцитов по сравнению с показателем при физиологической беременности ($P < 0,05$).

Вывод. У женщин с невынашиванием беременности наблюдаются изменения со стороны системы гемостаза, проявляющиеся явлениями гиперкоагуляции и активацией внутреннего пути свертывания крови.

Ключевые слова: невынашивание беременности; тромбоциты; фибриноген; агрегация тромбоцитов.

THE ROLE OF HEMOSTASIS SYSTEM IN PATHOGENESIS OF REPRODUCTIVE LOSSES

The aim of the study – to evaluate changes in some hemostatic indices in the first trimester of pregnancy in women with spontaneous abortion.

Materials and Methods. We examined 153 pregnant women who had been in inpatient treatment at the Gynecological Department of the Municipal Health Care Facility "City Clinical Maternity Hospital No. 1, and are also registered in the Well-Woman Clinic No. 1. Among them, 30 women were with uncomplicated pregnancy for 6–12 weeks (Group I), 60 women were with the threat of miscarriage (Group II), 34 women were with spontaneous abortion (Group III) and 29 women were with blighted ovum (Group IV).

Results and Discussion. At the time of the survey the violations in the hemostasis system were revealed in most cases of early pregnancy loss, indicating an increase in the potential for blood coagulation (hypercoagulation). Thus, the index of activation of the internal coagulation pathway is a decrease in the value of the activated partial thromboplastin time ($P < 0,05$). The number of fibrinogen in a group with unauthorized termination of pregnancy and blighted ovum is twice that in case of uncomplicated pregnancy in the first trimester ($P < 0,05$). The analysis of aggregation activity of platelets in patients with early pregnancy loss revealed a small, but a significant increase in platelet aggregation compared to an indicator in case of physiological pregnancy ($P < 0,05$).

Conclusion. The changes of the system of hemostasis are observed in women with miscarriages, which are manifested by the phenomena of hypercoagulation and activation of the internal pathway of blood coagulation.

Key words: miscarriage; platelets; fibrinogen; platelet aggregation.

ВСТУП. Переривання вагітності на ранніх термінах є однією із провідних проблем акушерства. Втрата бажаної вагітності спостерігається у 30 % випадків, і немає тенденції до зменшення цього показника [1]. На жаль, у більш ніж половині випадків причини викидня залишаються невідомими, навіть після проведення ретельної діагностики [2].

Останнім часом з'являється чимало публікацій, що вказують на велику роль тромбофілічних ускладнень при репродуктивних втратах [3–5]. Згідно з дослідженнями, в організмі вагітної жінки створюються певні умови для розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Це проявляється підвищенням загального коагулянтного потенціалу (сумарна активність факторів згортання), підвищенням функціональної активності тромбоцитів при деякому зниженні їх кількості, послабленням фібринолітичної активності антитромбіну III при деякому зменшенні його вмісту. Ці особливості є компенсаторно-присосовними і потрібні як для нормального формування фетоплацентарного комплексу, так і для обмеження крововтрати під час пологів.

Патогенетичні механізми переривання вагітності ранніх термінів обумовлені переважно активацією системи гемостазу і реалізуються зазвичай через патологію судинної стінки, розвиток інфарктів плаценти, що проявляється симптомами відшарування трофобласта або хоріона [6]. На думку дослідників, у 80 % пацієнток із втратою вагітності ранніх термінів виявляються гемостазіологічні зміни, що сприяють гіперкоагуляції [7]. При цьому є дані, що при вагітності, яка не розвивається, явища гіперкоагуляції характерні в 100 % випадків.

Порушення адаптаційних процесів під час вагітності пов'язані з високим ризиком венозного, артеріального і плацентарного тромбозу. Формування цієї патології з ранніх термінів гестації призводить до ускладнень гестаційного процесу, зокрема до невиношування вагітності [8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити зміни деяких показників гемостазу в I триместрі вагітності в жінок із спонтанним абортотом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Нами було обстежено 153 вагітних, які перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні КМУ «МКПБ № 1», а також перебували на обліку в Жіночій консультації № 1. З них 30 жінок були із неускладненою вагітністю в терміні 6–12 тиж. (I група), 60 – із загрозою мимовільного аборту (II група), 34 – зі спонтанним абортотом (III група) і 29 – з вагітністю, що не розвивається (IV група).

Вік обстежених вагітних коливався в межах 18–45 років. Критеріями включення в обстеження були: наявність абортотів і репродуктивних втрат в анамнезі;

відсутність гінекологічних та екстрагенітальних захворювань у гострій і підгострій стадіях.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Проведені дослідження показали, що в жінок II групи (загроза викидня) спостерігається тенденція до зменшення кількості тромбоцитів ($P > 0,05$), у той час як при спонтанному абортоті та вагітності, що не розвивається, зареєстровано достовірне зниження цього показника – $(198,7 \pm 34,3)$ і $(189,4 \pm 38,5)$ Г/л відповідно порівняно з рівнем при фізіологічній вагітності – $(286,3 \pm 22,2)$ Г/л ($P < 0,05$, табл. 1).

У більшості вагітних з невиношуванням ранньої вагітності на момент обстеження були виявлені порушення в системі гемостазу, що свідчили про збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію). Так, показником активації внутрішнього шляху згортання служив зменшення величини активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ): з $(32,7 \pm 2,8)$ с – при неускладненій вагітності до $(24,9 \pm 2,6)$ с у пацієнток з вагітністю, що не розвивається ($P < 0,05$). У представниць II і III груп обстежених цей показник мав тенденцію до зменшення, однак достовірної різниці не досяг.

При неускладненій ранній вагітності рівень фібриногену становив $(2,98 \pm 0,51)$ г/л, практично не відрізняючись від фізіологічного значення невагітних жінок [9]. Однак при зарозі самовільного викидня цей показник досягав значення $(4,63 \pm 0,66)$ г/л, що, попри відсутність достовірного виходу за межі нормативних величин, характеризувався чіткою тенденцією до зростання. Зате у пацієнток III і IV груп рівень фібриногену статистично вагомо підвищувався, становлячи, відповідно, $(5,88 \pm 1,24)$ і $(6,32 \pm 1,50)$ г/л ($P < 0,05$). Аналіз рівня фібриногену у межах II, III і IV груп досліджуваних жінок достовірної різниці не виявив. У групі із самовільним перериванням вагітності і вагітністю, що не розвивається, кількість фібриногену перевищує показники при неускладненій вагітності I триместру удвічі – $(5,88 \pm 1,24)$ і $(6,32 \pm 1,50)$ г/л (табл. 1, рис. 1).

Значення протромбінового індексу (ПТІ), що характеризує зовнішній шлях згортання, при неускладненій вагітності супроводжувалося тенденцією до збільшення, однак не перевищувало максимального рівня нормальних величин ($P > 0,05$).

У пацієнток із невиношуванням вагітності в ранні терміни ПТІ коливався від $(108,1 \pm 3,3)$ до $(110,4 \pm 8,5)$ %, а аналіз агрегаційної активності клітин, що стимулюють аденозиндифосфат, виявив невелике, але достовірне збільшення агрегації тромбоцитів порівняно з показником при фізіологічній вагітності – $(39,5 \pm 0,4)$ %. Так, у жінок зі спонтанним абортотом і вагітністю, що не розвивається, агрегація тромбоцитів до колагену досягала $(40,9 \pm 0,5)$ і $(41,2 \pm 0,6)$ % відповідно ($P < 0,05$). Як і раніше, достовірної

Таблиця 1. Дані гемостазіологічних досліджень у жінок різних груп (M±m)

Показник	I група (фізіологічна вагітність), n=30	II група (загроза самовільного аборту), n=60	III група (спонтанний аборт), n=34	IV група (вагітність, що не розвивається), n=29
Кількість тромбоцитів, г/л	286,3±22,2	239,5±16,5	198,7±34,3	189,4±38,5
АЧТЧ, с	32,7±2,8	28,6±1,9	26,3±2,4	24,9±2,6
Фібриноген, г/л	2,98±0,51	4,63±0,66	5,88±1,24	6,32±1,50
ПТІ, %	90,4±8,3	108,1±3,3	104,5±7,6	110,4±8,5
Агрегація тромбоцитів до колагену, %	39,5±0,4	40,2±0,3	40,9±0,5	41,2±0,6

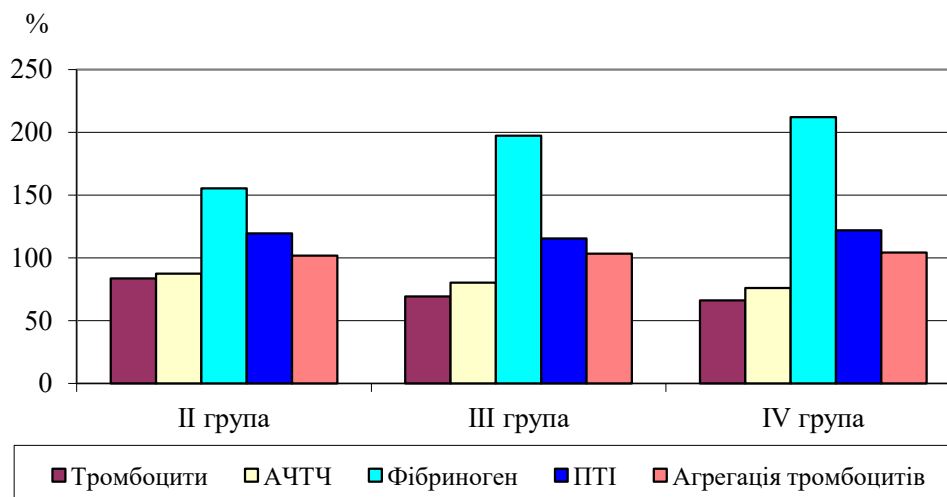


Рис. 1. Зміна показників гемостазу жінок із невиношуванням вагітності в ранні терміни порівняно з фізіологічною вагітністю (у %).

різниці між значеннями цього показника у межах II, III і IV груп не встановлено ($P > 0,05$, табл. 1, рис. 1).

ВИСНОВКИ. 1. Проведені дослідження показали, що в жінок із загрозою викидня спостерігається тенденція до зменшення кількості тромбоцитів, у той час як при спонтанному аборті та вагітності, що не розвивається, зареєстровано достовірне зниження цього показника ($P < 0,05$).

2. У більшості вагітних із невиношуванням ранньої вагітності на момент обстеження були виявлені порушення в системі гемостазу, що свідчили про збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію).

3. Показником активації внутрішнього шляху згортання служить зменшення величини активованого часткового тромбопластинового часу ($P < 0,05$).

4. Кількість фібриногену в групі із самовільним перериванням вагітності і вагітністю, що не розвивається, перевищує показники при неускладненій вагітності I триместру удвічі ($P < 0,05$).

5. Аналіз агрегаційної активності тромбоцитів пацієнток із невиношуванням вагітності в ранні терміни виявив невелике, але достовірне збільшення агрегації тромбоцитів порівняно з показником при фізіологічній вагітності ($P < 0,05$).

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Враховуючи отримані результати, можна стверджувати, що подальші дослідження будуть мати вагоме наукове значення і практичне застосування, з метою профілактики невиношування вагітності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou [et al.] // *Reprod Health*. – 2013. – Vol. 10. – P. S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.

2. Ткаченко В. Б. Оцінка ризику спонтанного викидня залежно від генетичних характеристик жінки / В. Б. Ткаченко, А. С. Раздайбєдіна, І. І. Воробйова // *Перинатологія і педіатрія*. – 2018. – № 1 (73). – С. 74–79.

3. Репина М. А. Наследственные нарушения системы гемостаза и беременность : методические рекомендации / М. А. Репина, Г. Ф. Сумская, Е. Н. Лапина ; под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2008. – 40 с.

4. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии / [А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. М. Баймуродова и др.]. – М. : Триада-Х, 2007. – 456 с.

5. Клеточная диагностика возможности витальной компьютерной микроскопии / И. А. Василенко, В. П. Тычинский,

А. Л. Валов [и др.] // *Вестник последипломного медицинского образования*. – 2009. – № 3–4. – С. 64–68.

6. Значение локальных клеточных взаимодействий в эндометрии в процессе вынашивания беременности / Е. М. Демидова, В. Е. Радзинский, Н. Н. Волощук [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 67–74.

7. Олузола А. Д. Эндотелиальная дисфункция в генезе ранних репродуктивных потерь : автореф. дисс. на соискание науч. степени канд. мед. наук / А. Д. Олузола. – М., 2012. – 22 с.

8. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case-control study / S. Quenby, R. G. Farquharson, F. Dawood [et al.] // *Hum. Reprod*. – 2015. – Vol. 20, No. 6. – P. 1729–1732.

9. Физиологические изменения в организме женщины во время беременности // *Новости медицины и фармации [Электронный ресурс]*. – 2016. – URL : <http://www.mif-ua.com/education/symposium/fiziologicheskie-izmeneniya-v-organizme-zhenshiny-vo-vremya-beremennosti>.

REFERENCES

1. Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D., Oestergaard, M., Say, L., Moller, A.-B., ... & Lawn, J. (2013). Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod. Health*, 10, S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
2. Tkachenko, V.B., Razdaibiedina, A.S., & Vorobiova, I.I. (2018). Otsinka ryzyku spontannoho vykydnia zalezno vid henetychnykh kharakterystyk zhinky [Assessment of the risk of spontaneous miscarriage depending on the genetic characteristics of a woman]. *Pernatolohiia i pediatriia. Ukraina – Perinatology and Pediatrics Ukraine*, 1 (73), 74-79 [in Ukrainian].
3. Riepina, M.A., Sumska, H.F., & Lapina, E.N. (2008). *Nasledstvennye narusheniya sistemy gomeostaza i beremenost: metodicheskiye rekomendatsii [Hereditary disorders of the hemostatic system and pregnancy: Methodical recommendations]*. Aylamazyana, (E.K.) (Ed.). Saint-Petersburg: Iz-vo N-L [in Russian].
4. Makatsariya, V.O. (Ed.). (2007). *Antyfosfolipidnyy sindrom – immunaya trombofiliya v akusherstve i ginekologii [Antiphospholipid syndrome – the immune thrombophilia in obstetrics and gynecology]*. Moscow: Triada-KH [in Russian].
5. Vasilenko, I.A., Tychnynskiy, V.P., & Valov, A.L. (2009). Kletochnaya diagnostika vozmozhnosti vitalnoy kompyuternoy mikroskopii [Cellular diagnostics of the possibility of the vital computed microscopy]. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya – Bulletin of Postgraduate Medical Education*, 3-4, 64-68 [in Russian].
6. Demidova, Ye.M., Radzinskiy, V.E., & Voloshchuk, G.G. (2006). Znacheniya lokalnykh kletochnykh vzayemodeystviy v endometrii v protsesse vynashyvaniya beremenosti [The importance of local cellular interactions in the endometrium during pregnancy]. *Pytannia hinekolohii, akusherstva ta perynatolohii – Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 5, 1, 67-74 [in Russian].
7. Olusola, A.D. (2012). Endotelialnaya disfunktsiya v geneze rannikh reproduktivnykh poter [Endothelial dysfunction in the genesis of early reproductive loss]. *Candidate's Extended abstract*. Moscow [in Russian].
8. Quenby, S., Farquharson, R.G., & Dawoodetal, F. (2015). Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case-control study. *Hum. Reprod.*, 20, 6, 1729-1732.
9. (2016). Fiziologichiskiye izmeneniya v organizme zhenshchiny vo vremya beremenosti [Physiological changes in the body of a woman during pregnancy]. *Novosti meditsyny i farmatsii – News of Medicine and Pharmacy*. Retrieved from: <http://www.mif-ua.com/education/symposium/fiziologicheskie-izmeneniya-v-organizme-zhenshiny-vo-vremya-beremennosti> [in Russian].

Отримано 04.12.18