

УДК 618.3/7-031:611.13/.16-06:616.36-002

О.І. Жданович, С.Є. Савченко, Ю.С. Мудра, Т.В. Коломійченко

Судинні фактори та їхня роль у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з вірусним гепатитом В

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 69-75; doi 10.15574/PP.2023.93.69

For citation: Zhdanovych OI, Savchenko SYe, Mudra YuS, Kolomiichenko TV. (2023). Vascular factors and their role in the development of obstetric and perinatal complications in women with hepatitis B virus. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(93): 69-75. doi: 10.15574/PP.2023.93.69.

Мета — оцінити роль судинних факторів у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з вірусним гепатитом В (ВГВ).

Матеріали та методи. Досліджено показники сироватки периферичної венозної крові у 86 вагітних з ВГВ (основна група, яку поділено на 2 підгрупи: ВГВ1 — 38 жінок з акушерськими та перинатальними ускладненнями; ВГВ2 — 48 вагітних без суттєвих гестаційних ускладнень) та в 50 жінок без інфекційних захворювань печінки (контрольна група). Визначено стан тромбоцитарної та коагуляційної ланки системи гемостазу та основні показники функції ендотелію (оксид азоту та ендотеліну-1).

Результати. У судинно-тромбоцитарній ланці вагітних з ВГВ виявлено відносне зниження кількості тромбоцитів за зростання їхньої агрегаційної здатності та концентрації фактора фон Віллебранда, у коагуляційній ланці — зниження фібриногену за незначного зменшення протромбінового індексу, часу рекальцифікації, міжнародного нормалізованого співвідношення та підвищення активованого часткового тромбопластинового часу. Виявлені зміни ще більш виражені в жінок з акушерськими і перинатальними ускладненнями (підгрупа ВГВ1): на тлі відносної тромбоцитопенії зростають показники анізоцитозу і достовірно підвищується агрегаційна здатність тромбоцитів, рівень D-димеру та фактора фон Віллебранда. У жінок підгрупи ВГВ1 виявлено ендотеліальну дисфункцію (зниження концентрації оксиду азоту за зростання ендотеліну-1).

Висновки. Стан системи гемостазу у вагітних з ВГВ можна охарактеризувати як нестійку рівновагу, яка легко може бути порушена різноманітними екзо- та ендогенними факторами, що спостерігається в жінок з акушерськими та перинатальними ускладненнями і проявляється протромботичними змінами.

Встановлена ендотеліальна дисфункція у вагітних з ВГВ є провідною ланкою в патогенезі акушерських і перинатальних ускладнень у цієї категорії пацієнток.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: жінки, вагітність, вірусний гепатит В, акушерські ускладнення, перинатальні ускладнення, система гемостазу, ендотеліальна дисфункція.

Vascular factors and their role in the development of obstetric and perinatal complications in women with hepatitis B virus

O.I. Zhdanovych, S.Ye. Savchenko, Yu.S. Mudra, T.V. Kolomiichenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Purpose — to assess the role of vascular factors in the development of obstetric and perinatal complications in women with hepatitis B virus (HBV).

Materials and methods. The serum parameters of peripheral venous blood were studied in 86 pregnant women with HBV (the main group, which was divided into 2 subgroups: HBV1 — 38 women with obstetric and perinatal complications; HBV2 — 48 pregnant women without significant gestational complications) and in 50 women without infectious liver disease (the control group). The state of the platelet and coagulation links of the haemostasis system and the main indicators of endothelial function (nitric oxide and endothelin-1) were determined.

Results. In the vascular platelet system of pregnant women with HBV, a relative decrease in the number of platelets with an increase in their aggregation capacity and von Willebrand factor concentration was found, in the coagulation system — a decrease in fibrinogen with a slight decrease in the prothrombin index, recalcification time, international normalized ratio and an increase in activated partial thromboplastin time. The detected changes are even more pronounced in women with obstetric and perinatal complications (HBV1 subgroup): against the background of relative thrombocytopenia, the indicators of anisocytosis increase and the aggregation ability of platelets, the level of D-dimer and von Willebrand factor increase significantly. Endothelial dysfunction was found in women of the HBV1 subgroup (a decrease in the concentration of nitric oxide with an increase in endothelin-1).

Conclusions. The state of the haemostatic system in pregnant women with HBV can be characterized as an unstable equilibrium, which can be easily disturbed by various exo- and endogenous factors, which is observed in women with obstetric and perinatal complications and is manifested by prothrombotic changes. Established endothelial dysfunction in pregnant women with HBV is a leading link in the pathogenesis of obstetric and perinatal complications in this category of patients.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: women, pregnancy, viral hepatitis B, obstetric complications, perinatal complications, hemostasis system, endothelial dysfunction.

Вступ

Печінка відіграє ключову роль у первинному та вторинному гемостазі, будучи місцем синтезу всіх факторів згортання та їхніх інгібіторів. Захворювання печінки призводять до складних змін у гемостазі, при цьому зберігається баланс між згортальними і проти згор-

тальними ланками системи, але зі зниженим резервом.

При гострих і хронічних захворюваннях печінки спостерігаються комплексні порушення апарату гемостазу, що супроводжуються поєднаними порушеннями мегакаріотарно-тромбоцитарної системи, згортання

та фібринолізу. Крім дефектів коагуляції внаслідок зниженої гепатоцелюлярної синтетичної здатності, тромбоцитопенія різного ступеня є частою ознакою як при гострих, так і при хронічних захворюваннях печінки. Важливо, що зниження кількості тромбоцитів зазвичай відбувається перед клінічними проявами, пов'язаними з прогресуючою печінковою недостатністю та декомпенсацією. Отже, тромбоцитопенія може бути чутливим неінвазивним біомаркером захворювання печінки та використовуватися як клінічний діагностичний інструмент [9].

Незважаючи на різноманітні гемостатичні дефекти, епізоди кровотечі через порушення гемостазу відносно рідкісні в пацієнтів із захворюваннями печінки. Ще в середині 1980-х років висунута гіпотеза, що при патології печінки відмічається збалансована низька гемостатична рівновага внаслідок узгодженого зниження про- та антигемостатичних компонентів. Однак цей баланс є надзвичайно лабільним і тому може бути легко дестабілізований різними тригерами (наприклад, інфекцією, варикозною кровотечею, декомпенсованим цирозом печінки, інвазивними процедурами або неадекватною гемотерапією з протромботичними компонентами). Останні дослідження підтвердили твердження про *відновлений баланс* гемостазу, що є результатом пропорційного зниження про- та антигемостатичних факторів як у пацієнтів із гострим, так і з хронічним захворюванням печінки [11].

Крім того, незважаючи на зниження прокоагулянтних факторів згортання крові, тромбоцитопенію та підозрювану дисфункцію тромбоцитів, пацієнти з гострим або хронічним захворюванням печінки можуть мати ознаки гіперкоагуляції, що може пояснити, принаймні частково, те, що тромботичні ускладнення є поширенішими за кровотечі [12].

Підвищений рівень фактора фон Віллебранда (VWF) у плазмі крові, який зазвичай спостерігається при хронічних захворюваннях печінки, може компенсувати низьку кількість циркулюючих тромбоцитів і відновити первинний гемостаз [10].

Ендотелій судин має широкий набір функцій, у тому числі регуляцію гемостазу, підтримку проникності судин, опосередкування як гострих, так і хронічних імунних відповідей на різні типи ушкоджень і контроль тону судин. Існує кілька молекулярних механізмів, які керують цими критичними процесами, але жодний з них не є

таким критичним, як сигнальний шлях оксиду азоту (NO). NO володіє потужними судинорозширювальними, протизапальними та антиоксидантними властивостями, відіграє центральну роль у підтримці гомеостазу судин. У концепції ендотеліальної дисфункції (ЕД) провідне місце посідає зниження секреції та чутливості NO, що в кінцевому підсумку призводить до дисбалансу судинного гомеостазу, протромботичних і прозапальних зрушень стінки кровоносної судини [2].

Однак публікацій на тему досліджень, присвячених вивченню порушень гемостазу та ендотеліальної функції саме при гепатиті В, недостатньо і вони містять певні суперечності стосовно механізмів цих порушень.

Мета дослідження — оцінити роль судинних факторів у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з вірусним гепатитом В (ВГВ).

Матеріали та методи дослідження

Для оцінювання судинних факторів у вагітних жінок з ВГВ у терміні гестації 14–16 тижнів досліджено показники сироватки периферичної венозної крові у 86 вагітних з ВГВ (основна група, яку поділено на 2 підгрупи: ВГВ1 — 38 жінок з акушерськими та перинатальними ускладненнями, ВГВ2 — 48 вагітних без суттєвих гестаційних ускладнень) і в 50 жінок без інфекційних захворювань печінки (контрольна група).

Діагноз встановлено на основі Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит В у дорослих» (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 613 від 21.06.2016).

Досліджено показники системи гемостазу в плазмі венозної крові. Загальний аналіз крові виконано на автоматичному гематологічному апараті «Mindray BC-3200» фотометричним і кондуктометричним методом із реагентами «Mindray». Визначено такі показники: тромбоцити (PLT), середній обсяг тромбоцитів (MPV), відносна ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW), тромбокрит (PCT).

Коагуляційні тести проведено на коагулометрі напівавтоматичному «Helena C-2»: протромбіновий індекс (ПТІ), активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), час рекальцифікації, протромбін за Квіком, загальний фібриноген, міжнародне нормалізоване співвід-

Таблиця 1

Судинно-тромбоцитарна ланка системи гемостазу у вагітних з гепатитом

Показник	ВГВ, n=86	Контрольна група, n=50
Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л	(208,2±15,4)*	245,6±12,0
Тромбоцитарні індекси:		
• середній об'єм тромбоцитів — MPV, фл	7,2±0,4	6,8±0,5
• ширина розподілення тромбоцитів за об'ємом — PDW, %	14,7±0,5	13,6±0,5
• тромбокрит — PCT, %	0,185±0,012	0,164±0,009
Агрегаційна функція тромбоцитів (АДФ-індукована), %	(71,4±3,8)*	61,1±3,5
Фактор фон Віллебранда, U/ml	0,84±0,12	0,52±0,07

Примітка: * — достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок контрольної групи (p<0,05).

ношення (МНС), D-димер. Дослідження VWF та агрегаційної функції тромбоцитів виконано з використанням індуктора аденозиндифосфат 2 мкМ, 0,1 мкМ, на агрегометрі «Chronolog 490-4D» (США).

Вміст NO в сироватці крові визначено за рівнем його продуктів метаболізму — сумарних нітратів і нітритів (NO₂+NO₃) за методом Грасса. Рівень ендотеліну-1 (Et-1) у крові визначено імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Endothelin-1 ELISA system» (code RPN 228) виробництва «Amersham Pharmacia Biotech» (Велика Британія).

Дослідження виконано згідно з основними положеннями GCP ICH і Гельсінської декларації, погоджено з етичним комітетом Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, робота є фрагментом НДР «Розробка тактики ведення вагітності після перенесеного грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій». Усі дослідження здійснено після отримання інформованої згоди пацієнтки на проведення діагностики та лікування.

Усі отримані дані оброблено методами варіаційної статистики, прийнятими в медицині, з використанням t-критерію Стьюдента з критичним рівнем значущості p<0,05. Використано пакет статистичного аналізу «Microsoft Excel».

Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено певні відмінності показників системи гемостазу у вагітних з ВГВ і вагітних контрольної групи.

За даними таблиці 1, у жінок основної групи відмічено певні відмінності в показниках судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу. Передусім це — достовірне зниження кіль-

кості тромбоцитів (208,2±15,4×10⁹/л проти 245,6±12,0×10⁹/л у жінок контрольної групи; p<0,05).

Кількісному зниженню тромбоцитів відповідають зміни якісних показників (тромбоцитарних індексів MPV, PDW, PCT): встановлено тенденцію до підвищення частки більших молодих тромбоцитів — відносно зростання MPV та показників анізоцитозу PDW і PCT. При цьому встановлено дещо підвищену АДФ-індуковану агрегаційну здатність тромбоцитів (71,4±3,8% проти 61,1±3,5% в контрольній групі; p<0,05), що, можливо, є компенсаторною реакцією системи гемостазу на відносну тромбоцитопенію. При цьому також виявлено вищу концентрацію VWF (відповідно 0,84±0,12 U/ml та 0,52±0,07 U/ml у жінок основної та контрольної груп; p<0,05), який, з одного боку, також компенсує тромбоцитопенію шляхом стимуляції тромбоцитів, а з іншого — є маркером пошкодження ендотелію.

Аналізуючи стан вторинного гемостазу в пацієток з ВГВ (табл. 2), фактори якого синтезується в печінці, у жінок основної групи виявлено відносно зниження концентрації фібриногену (2,24±0,20 г/л проти 2,78±0,20 г/л у жінок контрольної групи; p<0,05). При цьому відмічено певну тенденцію до зростання коагуляційного потенціалу, на що вказує незначне зменшення ПТІ, часу рекальцифікації та МНС за деякого підвищення АЧТЧ. При цьому концентрація D-димеру достовірно підвищена при ВГВ, хоча і була в межах нормативних значень.

Отже, стан системи гемостазу у вагітних з ВГВ можна охарактеризувати як нестійку рівновагу, яка легко може бути порушена різноманітними екзо- і ендогенними факторами, що встановлено в жінок з акушерськими і перинатальними втратами.

Таблиця 2

Коагуляційна ланка системи гемостазу у вагітних з гепатитом

Показник	ВГВ, n=86	Контрольна група, n=50
Фібриноген, г/л	(2,24±0,20)*	2,78±0,26
ПТІ, %	85,5±4,0	94,0±3,4
Час рекальцифікації, с	87,9±3,5	96,2±4,7
МНС, ум. од.	0,91±0,07	1,06±0,04
АЧТЧ, с	34,2±0,85	32,0±1,1
D-димер, мг/л	(195,0±10,1)*	171,3±8,6

Примітка: * — достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Показники ендотеліальної функції у вагітних з вірусним гепатитом В

Показник	ВГВ, n=86	Контрольна група, n=50
ЕТ-1, пг/мл	12,4±1,5	7,8±1,2
NO, γ/моль	(2,3±0,17)*	3,9±0,28

Примітка: * — достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Судинний гомеостаз поряд з системою гемостазу та станом судинної стінки включає ендотелій судин, роль якого в регуляції багатьох як фізіологічних, так і патологічних процесів в організмі, зокрема при вагітності, доведена численними дослідженнями.

Хронічні інфекції стимулюють тривалу системну запальну відповідь, що призводить до пошкодження ендотелію кровеносних судин і, зрештою, до розвитку атеросклерозу [1].

Нещодавні дослідження підтверджують припущення, що при гепатиті В також підвищується ризик атеросклерозів, обумовлених ЕД [7].

Зважаючи на відсутність подібних досліджень у вагітних з ВГВ та відому роль ЕД у патогенезі плацентарної недостатності, вирішено дослідити деякі показники стану ендотелію.

За даними таблиці 3, у жінок з ВГВ встановлено тенденцію до підвищення ендотеліну-1 (ЕТ-1), який є потужним ендогенним вазоконстрикторним пептидом.

Рецептори ЕТ-1 розташовані в різних тканинах, у тому числі в ендотелію, гладком'язових клітинах судин, адипоцитах і гепатоцитах. Конститутивна секреція ЕТ-1 дає змогу підтримувати базальний тонус судин і метаболічну функцію у здорових людей. Проте підвищені рівні ЕТ-1 у плазмі крові спостерігаються при патофізіологічних станах, у тому числі ожиріння та резистентність до інсуліну [6].

ЕТ-1 вивільняється у відповідь на низку подразників (гострий і хронічний стрес, гіперосмолярність, високе споживання натрію) і гіпоксію [4]. Вважається, що тканинна гіпоксія збільшує виробництво ЕТ-1 ендотеліальними

клітинами або адипоцитами, що призводить до підвищення рівня ЕТ-1 у тканинах і плазмі, що асоціюється з тяжкими ураженнями печінки [3], прееклампсією [8].

При цьому відмічено достовірне зниження NO у вагітних з ВГВ (2,3±0,17 γ/моль у пацієнток основної групи проти 3,9±0,28 γ/моль у жінок контрольної групи; $p < 0,05$).

Оксид азоту, який спочатку розглядали лише як потужний вазодилататор, сучасна медична наука вважає універсальним трансмітером, що відіграє важливу роль у розвитку різноманітних патологічних процесів, він викликає розслаблення гладких м'язів судин, бере участь у захисті від патогенів, є нейромедіатором, регулятором запалення, апоптозу, відіграє важливу роль у секреції та репродукції. Роль NO опосередкована його концентрацією. Низька фізіологічна концентрація чинить цитота нейропротективний вплив, тоді як у великій концентрації він індукує апоптоз, має протимікробні властивості, але при цьому здійснює цитотоксичний та прозапальний вплив. Останнім часом проведено кілька досліджень ролі NO в ішемічно-реперфузійних процесах у печінці [5].

Отже, виявлені низькі рівні NO, з одного боку, можуть вказувати на його захисну роль щодо клітин печінки (у більшості жінок не встановлено суттєвих порушень стану печінки), а з іншого — можуть негативно впливати на перебіг вагітності.

Перспективний клініко-статистичний аналіз свідчить, що у 38 (44,2%) вагітних з ВГВ виявлено різноманітні акушерські та перинатальні ускладнення. Для вивчення ролі змін стану системи гемостазу у виникненні акушер-

Судинно-тромбоцитарна ланка системи гемостазу у вагітних з гепатитом В залежно від наявності значущих акушерських і перинатальних ускладнень

Таблиця 4

Показник	ВГВ1, n=38	ВГВ2, n=48
Кількість тромбоцитів, $10^9/\text{л}$	205,4±17,4	222,6±10,3
Тромбоцитарні індекси:		
середній об'єм тромбоцитів — MPV, фл	6,9±0,6	6,1±0,5
ширина розподілення тромбоцитів за об'ємом — PDW, %	16,4±0,7	14,0±0,8
тромбокрит — PCT, %	0,194±0,023	0,173±0,015
Агрегаційна функція тромбоцитів (АДФ-індукована), %	(75,4±3,4)*	66,1±3,1
Фактор фон Віллебранда, U/ml	(1,04±0,11)*	0,71±0,07

Примітка: * — достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок групи ВГВ2 ($p < 0,05$).

Коагуляційна ланка системи гемостазу у вагітних з гепатитом В залежно від наявності значущих акушерських і перинатальних ускладнень

Таблиця 5

Показник	ВГВ1, n=38	ВГВ2, n=48
Фібриноген, г/л	2,18±0,16	2,32±0,20
ПТІ, %	80,3±3,8	86,7±4,3
Час рекальцифікації, с	85,2±3,6	90,7±4,1
МНС, ум.од.	0,88±0,09	0,96±0,06
АЧТЧ, с	32,4±1,125	30,5±0,9
D-димер, мг/л	(211,3±10,8)*	183,3±9,5

Примітка: * — достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок підгрупи ВГВ2 ($p < 0,05$).

Показники ендотеліальної функції у вагітних з гепатитом В залежно від наявності значущих акушерських і перинатальних ускладнень

Таблиця 6

Показник	ВГВ1, n=38	ВГВ2, n=48
Et-1, пг/мл	(16,8±1,7)*	9,2±1,6
NO, $\gamma/\text{моль}$	(1,9±0,23)*	2,8±0,18

Примітка: * — достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок підгрупи ВГВ2 ($p < 0,05$).

ських та перинатальних ускладнень проведено порівняння досліджуваних показників між підгрупами ВГВ1 та ВГВ2.

Дослідженнями первинного гемостазу (табл. 4) встановлено, що в жінок підгрупи ВГВ1 на тлі відносної тромбоцитопенії дещо зростають показники анізоцитозу і достовірно підвищується агрегаційна здатність тромбоцитів (індекс АДФ-індукованої агрегації становить 75,4±3,4% проти 66,1±3,1%; $p < 0,05$), що свідчить про спрямованість змін системи гемостазу при акушерських і перинатальних ускладненнях у протромботичний бік. При цьому достовірно підвищений також VWF (1,04±0,11 U/ml проти 0,71±0,07 U/ml, відповідно; $p < 0,05$), який у цій ситуації вочевидь виступає маркером ушкодження ендотелію.

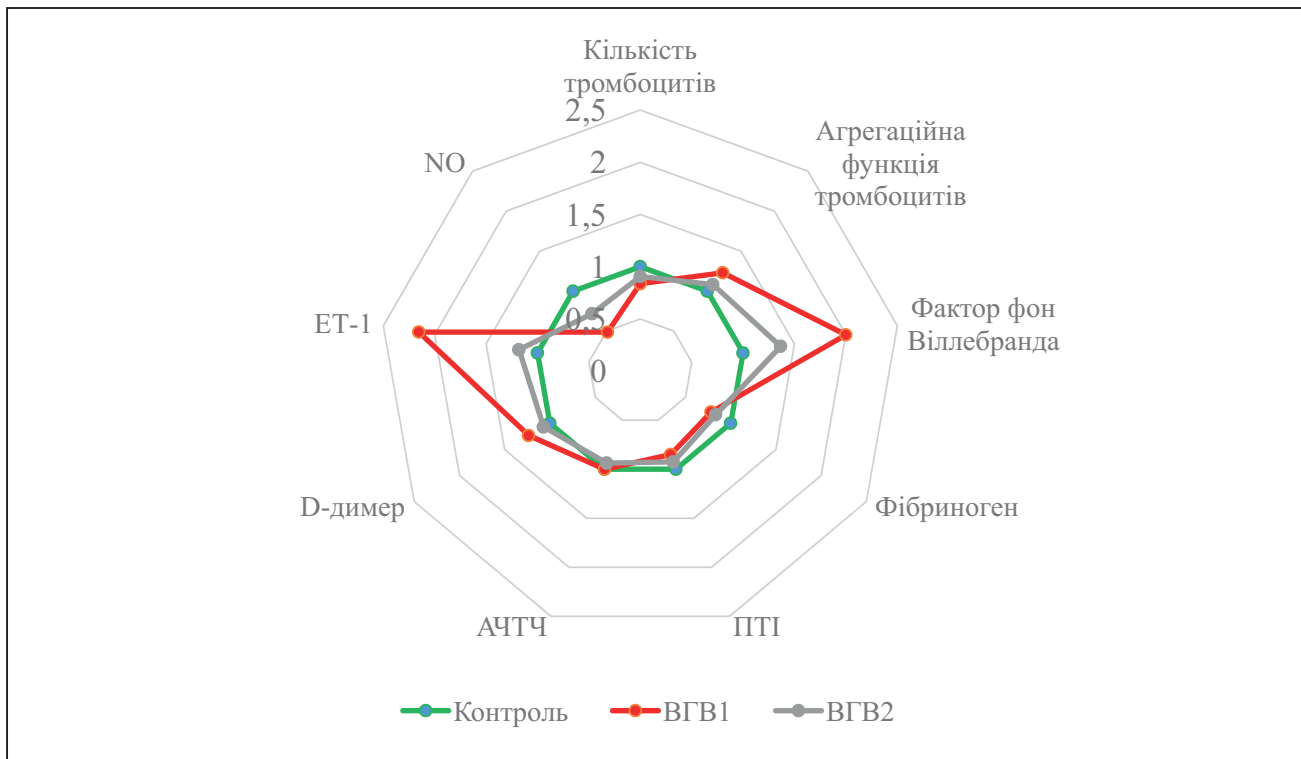
У показниках коагуляційної ланки пацієток підгрупи ВГВ1 (табл. 5) відмічено тенденцію до гіперкоагуляції (зниження ПТІ, часу рекальцифікації та МНО за незначного підвищення АЧТЧ). При цьому достовірно відносно зростання D-димеру вказує на ризик тромбоутво-

рення (середнє значення показника становить 211,3±10,8 мг/л та 183,3±9,5 мг/л, відповідно у підгрупах ВГВ1 та ВГВ2; $p < 0,05$).

За результатами більш поглибленого дослідження показників функції ендотелію залежно від наявності гестаційних ускладнень (табл. 6) встановлено достовірні зміни обох показників: і зниження NO (1,9±0,23 $\gamma/\text{моль}$ у жінок підгрупи ВГВ1 проти 2,8±0,18 $\gamma/\text{моль}$ у вагітних підгрупи ВГВ2; $p < 0,05$), і підвищену концентрацію Et-1 (16,8±1,7 пг/мл проти 9,2±1,6 пг/мл, відповідно по підгрупах основної групи; $p < 0,05$). Такі зміни можуть асоціюватися з гіпоксією, бути маркерами протромботичних і запальних процесів, а отже, порушувати функцію плаценти, розвиток гестації і стану плода.

Отримані під час дослідження показників судинного гемостазу дані наведено на рисунку у вигляді схеми, що ілюструє зміни системи гемостазу та стану ендотелію за основними показниками.

Якщо в жінок підгрупи ВГВ2 стан досліджених систем перебуває в певному балансі,



Примітка: показники контрольної групи прийняті за одиницю.

Рис. Схематичне зображення змін судинного гомеостазу у вагітних з вірусним гепатитом В з урахуванням наявності акушерських і перинатальних ускладнень (підгрупи ВГВ1 та ВГВ2) відносно відповідних показників вагітних контрольної групи

то у вагітних з акушерськими і перинатальними ускладненнями цей хиткий баланс порушується в бік протромботичних змін із виразними ознаками ЕД. При цьому серед показників системи гемостазу особливо виділяється підвищення рівня VWF, який водночас є маркером порушення ендотелію, що і підтверджується виявленням дисбалансом показників ендотеліальної функції (суттєве зростання Ет-1 за зниження рівня NO).

Висновки

Отже, стан системи гемостазу у вагітних з ВГВ можна охарактеризувати як нестійку рівновагу. У судинно-тромбоцитарній ланці виявлено відносно зниження кількості тромбоцитів за зростання їхньої агрегаційної здатності та концентрації VWF, у коагуляційній ланці — зниження фібриногену за незначного зменшення ППТ, часу рекальцифікації, МНС та підвищення АЧТЧ.

Така рівновага легко може бути порушена різноманітними екзо- і ендогенними факторами, що спостерігається в жінок з акушерськими і перинатальними втратами: на тлі відносної тромбоцитопенії дещо зростають показники анізоцитозу і достовірно підвищується агрегаційна здатність тромбоцитів, що вказує на протромботичну спрямованість змін системи гемостазу, яка підтверджена підвищеним рівнем D-димеру. Достовірно підвищений фактор VWF виступає маркером ушкодження ендотелію.

Ендотеліальна дисфункція у вагітних з ВГВ (зниження NO на тлі високих концентрацій Ет-1) є провідною ланкою в патогенезі акушерських і перинатальних ускладнень у цієї категорії пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Campbell LA, Rosenfeld ME. (2015, Jul). Infection and Atherosclerosis Development. Arch Med Res. 46 (5): 339–350. Epub 2015 May 21. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.05.006. PMID: 26004263; PMCID: PMC4524506.
2. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. (2020, Apr). Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. Crit Care Clin. 36 (2): 307–321. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009. PMID: 32172815; PMCID: PMC9015729.

3. Darmadi D, Ruslie RH. (2020, Aug 1). Endothelin-1 level as a predictor of hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis. *Med Glas (Zenica)*. 17 (2): 389–394. doi: 10.17392/1177-20. PMID: 32567294.
4. Fox BM, Becker BK, Loria AS, Hyndman KA, Jin C, Clark H et al. (2018, Feb 16). Acute Pressor Response to Psychosocial Stress Is Dependent on Endothelium-Derived Endothelin-1. *J Am Heart Assoc*. 7 (4): e007863. doi: 10.1161/JAHA.117.007863. PMID: 29453306; PMCID: PMC5850198.
5. Fujiwara RT, Bueno LL. (2022, Jul). Nitric oxide contributes to liver inflammation and parasitic burden control in *Ascaris suum* infection. *Exp Parasitol*. 238: 108267. Epub 2022 May 10. doi: 10.1016/j.exppara.2022.108267. PMID: 35550886.
6. Jenkins HN, Rivera-Gonzalez O, Gibert Y, Speed JS. (2020, Dec). Endothelin-1 in the pathophysiology of obesity and insulin resistance. *Obes Rev*. 21 (12): e13086. Epub 2020 Jul 6. doi: 10.1111/obr.13086. PMID: 32627269; PMCID: PMC7669671.
7. Riveiro-Barciela M, Marcos-Fosch C, Martinez-Valle F, Bronte F, Orozco O, Sanz-Pérez I et al. (2021, Aug 14). Naïve hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients are at risk of carotid atherosclerosis: A prospective study. *World J Gastroenterol*. 27 (30): 5112–5125. doi: 10.3748/wjg.v27.i30.5112. PMID: 34497439; PMCID: PMC8384736.
8. Saleh L, Verdonk K, Visser W, van den Meiracker AH, Danser AH. (2016, Oct). The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Thromb Haemostasis*. 116 (5): 882–889. Epub 2016 Jan 10. doi: 10.1177/1753944715624853. PMID: 26755746; PMCID: PMC5933567.
9. Scharf RE. (2021, Apr 6). Thrombocytopenia and Hemostatic Changes in Acute and Chronic Liver Disease: Pathophysiology, Clinical and Laboratory Features, and Management. *J Clin Med*. 10 (7): 1530. doi: 10.3390/jcm10071530. PMID: 33917431; PMCID: PMC8038677.
10. Stravitz RT, Bowling R, Bradford RL, Key NS, Glover S, Thacker LR, Gabriel DA. (2013). Role of procoagulant microparticles in mediating complications and outcome of acute liver injury/acute liver failure. *Hepatology*. 58: 304–313.
11. Stravitz RT, Lisman T. (2015). Rebalanced Hemostasis in Patients with Acute Liver Failure. *Semin. Thromb. Hemost.* 41: 468–473.
12. Tripodi A. (2015). Liver disease and hemostatic (dys)function. *Semin. Thromb. Hemost.* 41: 462–467.

Відомості про авторів:

Жданович Олексій Ігорович — д.мед.н., професор, професор кафедри акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-6031-8852>.

Савченко Сергій Євгенійович — д.мед.н., професор, професор кафедри акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3802-2187>.

Мудра Юлія Сергіївна — аспірант кафедри акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0009-0003-4066-1479>.

Коломійченко Тетяна Василівна — к.тех.н., головний науковий співробітник кафедри акушерства, гінекології і репродуктології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1131-3611>.
Стаття надійшла до редакції 28.12.2022 р.; прийнята до друку 13.03.2023 р.