

УДК 618.3-003.96:616.151.5]-06:618.3-008.6

Н.Ю. Леміш

Адаптаційні можливості гемокоагуляційної системи у вагітних, які мали ускладнення з групи великих акушерських синдромів

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. 2(98): 23-30; doi: 10.15574/PP.2024.98.23

For citation: Lemish NY. (2024). Adaptive capabilities of the hemocoagulation system in pregnant women who had complications from the group of major obstetric syndromes. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2(98): 23-30; doi: 10.15574/PP.2024.98.23.**Мета** — оцінити адаптаційні можливості гемокоагуляційної системи у вагітних, які мали ускладнення з групи великих акушерських синдромів (ВАС), для розроблення в подальшому алгоритму профілактики цього ускладнення.**Матеріали та методи.** Основна група дослідження (ОГ) — 99 вагітних жінок, які мали ускладнення з групи ВАС, що клінічно проявлялося плацентарною недостатністю; контрольна група (КГ) — 50 практично здорових вагітних жінок зі сприятливим репродуктивним анамнезом і неускладненим перебігом цієї вагітності. Визначено концентрацію фібриногену (Фг), продуктів деградації фібрину/фібриногену (ПДФФ), активованого часу рекальцифікації (АЧР), активованого часткового тромбoplastиновий час (АЧТЧ), підрахування протромбінового індексу (ПТІ), проведено тромбеластографічне дослідження (ТЕГ). Статистичну обробку результатів дослідження виконано з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 6.0», статистично значущими прийнято відмінності за $p < 0,05$.**Результати.** У I триместрі вагітності концентрація Фг у плазмі крові вагітних ОГ становила $2,62 \pm 0,32$ г/л проти $2,94 \pm 0,23$ г/л у вагітних КГ, у II триместрі — $2,76 \pm 0,34$ г/л проти $3,24 \pm 0,28$ г/л, у III триместрі — $2,87 \pm 0,29$ г/л проти $4,18 \pm 0,22$ г/л, відповідно ($p < 0,05$). Середнє значення АЧТЧ у вагітних ОГ було менше в I триместрі на 23,0%, у II триместрі — на 40,0%, у III триместрі — на 17,0% ($p < 0,05$). На початку гестації в ОГ спостерігалось подовження АЧР — $74,6 \pm 3,4$ с проти $64,2 \pm 4,3$ с у КГ в I триместрі гестації на тлі помірного скорочення АЧТЧ. У I триместрі вагітності концентрація ПДФФ в ОГ становила $6,8 \pm 0,08 \times 10$ г/л проти $1,8 \pm 0,02 \times 10$ г/л у КГ, у II триместрі — $9,4 \pm 0,17 \times 10$ г/л проти $2,4 \pm 0,17 \times 10$ г/л, у III триместрі — $11,6 \pm 0,27 \times 10$ г/л проти $4,2 \pm 0,31 \times 10$ г/л, відповідно ($p < 0,05$).**Висновки.** Дизрегуляторні зміни в гемокоагуляційній системі, зокрема, в її ендотеліально-тромбоцитарній ланці, і збільшення загального коагуляційного потенціалу крові характеризуються підвищенням індексу тромбодинамічного потенціалу, відносним подовженням АЧР на тлі помірного скорочення АЧТЧ, зростанням концентрації ПДФФ, тромбоксану і продуктів його метаболізму, порушенням балансу між PgI_2 та TxA_2 , що в цілому є ознакою субклінічного перебігу хронічної форми синдрому дисемінованого внутрішнього згортання, який призводить до раннього розвитку перфузійних розладів у системі «мати–плацента–плід».

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

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, великі акушерські синдроми, плацентарна недостатність, гемокоагуляційна система, ендотеліально-тромбоцитарна ланка, загальний коагуляційний потенціал крові.

Adaptive capabilities of the hemocoagulation system in pregnant women who had complications from the group of major obstetric syndromes

N. Y. Lemish

SHEI «Uzhhorod National University», Ukraine

Aim — to evaluate the adaptive capabilities of the hemocoagulation system in pregnant women who had complications from the group of major obstetric syndromes (MOS) for the further development of an algorithm for the prevention of this complication.**Materials and methods.** The main study group (MG) — 99 pregnant women who had a complication from the group of MOS, which was clinically manifested by placental insufficiency; control group (CG) — 50 practically healthy pregnant women with a healthy reproductive history and an uncomplicated course of this pregnancy. The concentration of fibrinogen (Fg), fibrin/fibrinogen degradation products (PDFF), activated recalcification time (ART), activated partial thromboplastin time (APTT), calculation of the prothrombin index (PTI), and thromboelastography (TEG) were determined. Statistical processing of research results was carried out using standard Microsoft Excel 5.0 and Statistical 6.0 programs, differences at $p < 0.05$ were considered statistically significant.**Results.** In the I trimester of pregnancy, the concentration of Fg in the blood plasma of MG pregnant women was 2.62 ± 0.32 g/l against 2.94 ± 0.23 g/l in CG pregnant women, in the II trimester 2.76 ± 0.34 g/l versus 3.24 ± 0.28 g/l, in the III trimester — 2.87 ± 0.29 g/l versus 4.18 ± 0.22 g/l, respectively ($p < 0.05$). The average value of APT in pregnant MG was lower in the I trimester by 23.0%, in the II trimester by 40.0%, and in the III trimester by 17.0% ($p < 0.05$). At the beginning of gestation, the MG showed a lengthening of the APT — 74.6 ± 3.4 s against 64.2 ± 4.3 s in CG in the I trimester of pregnancy against the background of a moderate decrease in APTT. In the first trimester of pregnancy, the concentration of PDFF in MG was $6.8 \pm 0.08 \times 10$ g/l against $1.8 \pm 0.02 \times 10$ g/l in CG, in the second trimester — $9.4 \pm 0.17 \times 10$ g/l against $2.4 \pm 0.17 \times 10$ g/l, in the III trimester — $11.6 \pm 0.27 \times 10$ g/l versus $4.2 \pm 0.31 \times 10$ g/l, respectively ($p < 0.05$).**Conclusions.** The presence of dysregulatory changes in the hemocoagulation system, in particular in its endothelial-platelet link, and an increase in the total coagulation potential of blood, is characterized by an increase in the index of thrombodynamic potential, a relative prolongation of the AChR against the background of a moderate reduction in AChT, an increase in the concentration of PDFF, thromboxane and its metabolic products, a violation of the balance between PgI_2 and TxA_2 , which in general is a sign of the subclinical course of the chronic form of disseminated internal coagulation syndrome, which leads to the early development of perfusion disorders in the mother–placenta–fetus system.

The research was conducted according to principles of Declaration of Helsinki. Protocol of research was proved by local ethical committee, mentioned in institution's work. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

The author is stating no conflict of interests is declared.

Keywords: pregnancy, major obstetric syndromes, placental insufficiency, hemocoagulation system, endothelial-platelet link, general coagulation potential of blood.

Вагітність належить до станів, що супроводжуються складними змінами гемостазіологічних параметрів навіть за фізіологічного її перебігу. В основі подібної мінливості лежить гемохоріальний тип плацентациї в людини та постійна націленість організму на боротьбу з неминучою крововтратою під час пологів. Коагуляційні механізми забезпечуються кооперативною взаємодією системи тромбіну та плазміну. Значну роль відіграють клітинна ланка гемостазу і стан ендотелію. Динамічні зміни системи регуляції агрегатного стану крові безпосередньо стосуються як забезпечення основних гомеостатичних реакцій матері, так і підтримання трофічних процесів у фетоплацентарному комплексі (ФПК) [16,18,20].

Патологія вагітності у вигляді великих акушерських синдромів (ВАС) розвивається внаслідок порушення процесів інвазії трофобласту в спіральні судини матки, що визначається недостатнім рівнем судинного ендотеліального фактора, адгезивних молекул та інших речовин переважно поліпептидної природи [11]. Дизморфоз матково-плацентарних судин є необхідною умовою підтримання гестаційної гіперволемії, що формується, під впливом пригнічення центральної симпатичної барорефлекторної активності на тлі високого рівня оксиду азоту і простагліцину. Збільшення об'єму циркулюючої крові необхідне для забезпечення трофічних потреб плода та збереження оптимальних реологічних властивостей крові. Однак порушення формування та розвитку ФПК є раннім етапом формування ВАС. А однією з провідних ланок патогенезу плацентарної недостатності (ПН) як клінічного прояву ВАС вважають порушення процесу фізіологічної циркуляторної адаптації системи кровообігу вагітних, водночас із відповідними змінами реологічних властивостей крові [1,11,21]. Відомо, що в судинному руслі агрегація тромбоцитів знаходиться під регулюючим впливом ряду інгібіторів і активаторів. Важлива роль у регуляції функціональної активності цього процесу належить простагліцинам, порушення балансу яких може стати однією з причин підвищеної схильності до тромбоутворення, у тому числі в мікросудинах матково-плацентарного басейну, з подальшим розвитком ПН [5,16]. Тромботичні зміни в судинах плаценти ведуть до порушення плацентарної перфузії, що надалі клінічно проявляється ішемією плаценти з переходом у синдром затримки росту пло-

да, прееклампсію, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, антенатальну загибель плода тощо [11,14–16].

Фізіологічна гіперкоагуляція крові, яка досягає максимального розвитку наприкінці III триместру, забезпечує локальний гемостаз у матці після пологів. Однак у динаміці вагітності розвивається гіперволемія та зменшується периферичний опір. Ці механізми носять адаптаційно-захисний характер, але повноцінно функціонують лише в здорових вагітних. У випадках ускладненого або патологічного перебігу гестаційного періоду, що викликає додаткову активацію системи гемостазу, вони втрачають захисну функцію і призводять до розвитку дизадаптаційних порушень у ФПК. Надмірна активність тромбоцитарної ланки системи гемостазу у вагітних із ПН підтвержена дослідженнями ряду авторів [3,5,13].

У зв'язку з багатофакторністю патогенезу можливих розладів у ФПК при ВАС цілком очевидна необхідність отримання чітких уявлень про характер порушень у гемокоагуляційній системі цих жінок як в одній з багатьох ланок єдиної системи «мати-плацента-плід» [3,14,20].

Система гемостазу — складна структура, завданнями якої є, з одного боку, боротьба з кровотечею, з іншого — підтримання рідкого стану крові. Прийнято розрізняти первинний (або судинно-тромбоцитарний) гемостаз і вторинний (або плазмовий) гемостаз. Плазмовий гемостаз включає систему коагуляції, антикоагуляції та систему фібринолізу [5,14,20].

Первинний гемостаз забезпечується взаємодією між тромбоцитами та судинною стінкою, а також адгезивними білками, що приводить до утворення первинної «тромбоцитарної пробки». Неушкоджений ендотелій має антитромботичні властивості, які підтримуються завдяки безлічі факторів. Субендотеліальний шар має виразні тромбогенні властивості [5,15,20]. Завданнями вторинного гемостазу є утворення фібрину для зміцнення первинного тромбу, що утворився, з подальшим його лізисом, а також контролем за системою плазмової коагуляції. Фактори системи коагуляції плазмового гемостазу є зимогенами, тобто попередниками протеолітичних ферментів, і циркулюють у кровотоці в неактивному стані. Більшість із них синтезується в печінці (за винятком III, IV і VIII факторів), де вони проходять посттрансляційну модифікацію під впливом

вітаміну К (вітамін К-залежне γ -карбоксілювання залишків глутамінової кислоти), що дає змогу їм зв'язувати іони кальцію та інші двовалентні катіони та брати участь у процесі коагуляції [6,15,16,20]. Завданням антикоагулянтної системи є інактивація плазмових факторів системи коагуляції з метою локалізації тромбоутворення. Основними представниками антикоагулянтної системи є антитромбін III, TFPI (інгібітор шляху тканинного фактора), елементи шляху протеїну С (протеїн С, тромбомодулін, ендотеліальний рецептор протеїну С), протеїн Z-інгібітор протромбінази (X фактора згортання). Завданнями системи фібринолізу, крім розчинення утвореного згустка, є обмеження його розміру. Лізис згортка – ферментативний процес, що перебігає під впливом плазміну, у результаті якого відбувається фрагментація фібрину з утворенням продуктів його деградації, зокрема D-димера. Плазмін синтезується в печінці у вигляді неактивного попередника плазміногену, активується за урокіназного (u-PA) або тканинного (t-PA) активатора плазміногену [3]. Слід зазначити, що всі три ланки плазмового гомостазу активуються одночасно, проте швидкість активації в них різна [7,20].

Загалом фізіологічні зміни в системі гомостазу належать до проявів загальної циркуляторної адаптації організму вагітної жінки до гестаційного процесу, що сприяє ефективному гомостазу [10,16,19]. Зміни в системі гомостазу відбуваються пропорційно до терміну гестації та мають дві основні функції – підтримання нормального функціонування ФПК і зупинка кровотечі з плацентарного майданчика після відділення плаценти [8,12,16,19,20].

Для нормального функціонування плодово-плацентарної системи в умовах високого коагуляційного потенціалу крові в дію входять компенсаторно-приспосувальні механізми: збільшення кількості кінцевих ворсинок дрібного калібру з гіперплазією та периферичним розташуванням капілярів, зменшення товщини плацентарного бар'єра з витонченням синцитію, утворенням синцитіокапілярних мембран, синцитіальних вузликів [1,4,20].

Особливості функціонування системи гомостазу пов'язані з певними змінами в системі спіральних артерій матки, це – інвазія клітин трофобласта в стінку спіральних артерій, заміщення внутрішньої еластичної мембрани товстим шаром фібрину, порушення цілісності

ендотелії колагенових субендотеліальних структур. У цьому процесі має значення і розгортання міжворсинчастого простору з притаманними йому морфологічними та гемодинамічними особливостями [1,2,7,9,16].

Своєчасна діагностика виявлених патологічних зрушень у різних ланках єдиної функціональної системи «мати–плацента–плід» дає змогу визначити наступну патогенетичну корекцію, що має найважливіше значення для поліпшення перинатальних наслідків у вагітних.

Отже, автором визнано необхідним оцінити стан гемокоагуляційної системи в досліджуваних групах, зокрема, її ендотеліально-тромбоцитарну ланку та загальний коагуляційний потенціал крові у вагітних, які мали ускладнення з групи ВАС.

Мета дослідження – оцінити адаптаційні можливості гемокоагуляційної системи у вагітних, які мали ускладнення з групи ВАС, для розроблення в подальшому алгоритму профілактики цього ускладнення.

Матеріали та методи дослідження

На базі КНП «Ужгородський міський пологовий будинок» за період 2019–2021 рр. (клінічна база кафедри акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет») вивчено стан гемокоагуляційної системи, зокрема, її ендотеліально-тромбоцитарної ланки та загального коагуляційного потенціалу крові у вагітних, які мали ускладнення з групи ВАС протягом гестаційного процесу. Основна група дослідження (ОГ) – 99 вагітних жінок, які мали ускладнення з групи ВАС, що клінічно проявлялося ПН; контрольна група (КГ) – 50 практично здорових вагітних жінок зі сприятливим репродуктивним анамнезом і неускладненим перебігом цієї вагітності.

Для оцінювання стану системи гомостазу визначено: концентрацію фібриногену (Фг), активований час рекальцифікації (АЧР), активований частковий тромбoplastинний час (АЧТЧ), підраховано протромбіновий індекс (ПТІ). Тромбоеластографічне дослідження (ТЕГ) виконано на тромбоеластографі. Динаміку фібриноутворення характеризує показник «r+k», який відображає хронометричну коагуляцію. Структурні властивості фібринового згустка оцінено за допомогою визначення максимальної амплітуди («ma»); також

Таблиця 1

Показники системи гемостазу в обстежуваних групах у динаміці гестації (M±m)

Показник	Група жінок					
	I тримістр		II тримістр		III тримістр	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
Тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	221±16,8	286±11,4	209±14,8	269±11,2	174±15,6*	245±14,3
Фг (г/л)	2,62±0,32*	2,94±0,23	2,76±0,34*	3,24±0,28	2,87±0,29*	4,18±0,22
ПТІ (%)	96,4±2,8	89,6±3,4	102,2±5,6	94,5±4,2	108,4±4,6	104,3±4,6
АЧТЧ (с)	29,6±2,2*	36,4±2,4	27,6±3,0*	38,6±2,6	30,2±1,7*	35,4±2,8
АЧР (с)	74,6±3,4	64,2±4,3	54,2±2,7	61,4±3,8	50,2±3,4	56,8±4,8
ПДФФ ($\times 10$ г/л)	6,8±0,08*	1,8±0,02	9,4±0,17*	2,4±0,17	11,6±0,27*	4,2±0,31
«m+k» (мм)	17,6±1,4*	26,4±1,4	14,4±1,7*	22,5±1,2	16,4±1,8*	19,5±1,5
«ma» (мм)	56,4±2,3*	46,7±2,4	58,6±2,7*	52,6±2,2	60,4±2,4*	55,2±2,6
ІТП (у.о.)	26,4±1,6*	12,6±1,8	35,2±1,8*	17,6±2,2	33,4±1,7*	22,4±1,6

Примітка: * — достовірність р відносно КГ: $p < 0,05$.

використано інтегративний показник «індекс тромбодинамічного потенціалу» (ІТП), який обчислено за формулою Rabi:

$$\text{ІТП} = \text{Em} / (\text{r} + \text{k}),$$

де «Em» — максимальна еластичність тромбу, підрахована таким чином:

$$\text{Em} = (100 \times \text{ma}) / (100 - \text{ma}).$$

Для визначення концентрації продуктів деградації фібрину та Фг (ПДФФ) використано «латекс-тест» (FDP-Test) виробництва фірми «Boehringer Mannheim» (Німеччина). Простациклін (PgI₂) і тромбоксан (T×A₂) швидко гідролізуються у водних розчинах з утворенням їхніх більш стабільних, але менш біологічно активних метаболітів — 6-кето- Pgf_{1α} і T×B₂, концентрацію яких у сироватці крові досліджено радіоімунним методом із використанням реактивів виробництва фірми «Amersham» (Велика Британія).

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням програми «Statistica 6.1 for Windows» з урахуванням обчислювальних методів, рекомендованих для біології та медицини. Статистично значущими прийнято відмінності за $p < 0,05$ [17]. Кількісні ознаки наведено як $M \pm \sigma$, де M — середнє значення, σ — стандартне відхилення.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації, а також із дотриманням відповідних законодавчих норм і вимог щодо клінічних/біомедичних досліджень. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи, де воно проводилося. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати проведених досліджень у вагітних обстежуваних груп наведено в таблиці 1.

Загальна кількість тромбоцитів серед вагітних обох досліджуваних груп у I триместрі становила: в ОГ — $221 \pm 16,8 \times 10^9/\text{л}$, у КГ — $286 \pm 11,4 \times 10^9/\text{л}$. За отриманими даними, у жінок ОГ середні показники вмісту тромбоцитів були майже на 23% нижчими порівняно з вагітними КГ, ці зміни носили недостовірний характер ($p > 0,05$). Ця тенденція зберігалася протягом II триместру вагітності і становила в ОГ на 22% нижче порівняно з КГ. Наприкінці вагітності загальна кількість тромбоцитів в ОГ дорівнювала $174 \pm 15,6 \times 10^9/\text{л}$, у КГ — $245 \pm 14,3 \times 10^9/\text{л}$ та була достовірно нижчою на 30,0% ($p < 0,05$).

У I триместрі вагітності концентрація Фг у плазмі крові у вагітних ОГ становила $2,62 \pm 0,32$ г/л проти $2,94 \pm 0,23$ г/л у жінок КГ, у II триместрі — $2,76 \pm 0,34$ г/л проти $3,24 \pm 0,28$ г/л, у III триместрі — $2,87 \pm 0,29$ г/л проти $4,18 \pm 0,22$ г/л, відповідно. При цьому в жінок ОГ вміст Фг був достовірно нижчим, ніж у вагітних КГ ($p < 0,05$).

Активация прокоагуляційних тенденцій у вагітних ОГ супроводжувалася збільшенням ПТІ, який характеризує активність факторів зовнішнього шляху згортання крові (II, V, VII, X), протягом усього періоду гестації: у I триместрі — $96,4 \pm 2,8\%$; у II триместрі — $102,2 \pm 5,6\%$; у III триместрі — $108,4 \pm 4,6\%$ проти $89,6 \pm 3,4\%$, $94,5 \pm 4,2\%$ і $104,3 \pm 4,6\%$ у жінок КГ. Але це незначне збільшення в ОГ не мало достовірних розбіжностей із результатами, отриманими в КГ ($p > 0,05$).

Скорочення АЧТЧ унаслідок підвищення коагуляційного потенціалу плазми та існуючої схильності до гіперкоагуляції спостерігалася в більшості пацієток ОГ, де становило в I триместрі $29,6 \pm 2,2$ с, у II триместрі — $27,6 \pm 3,0$ с, у III триместрі — $30,2 \pm 1,7$ с.

Середнє значення АЧТЧ у вагітних КГ перевищувало аналогічні показники в I триместрі на 23,0%, у II триместрі – на 40,0%, у III триместрі – на 17,0%. Наявна різниця між вагітними ОГ та КГ носила цілком певний характер ($p < 0,05$). Найнижчі показники АЧТЧ серед вагітних ОГ збігалися з періодом остаточного формування ФПК, коли дорівнювали $27,6 \pm 3,0$ с, що може свідчити про порушення в плазменній ланці гемостазу вже з ранніх термінів гестації.

Дизрегуляторні зміни в плазменній ланці гемостазу на початку гестації у вагітних ОГ підтверджувалися і відносним подовженням АЧР – $74,6 \pm 3,4$ с проти $64,2 \pm 4,3$ с у жінок КГ у I триместрі гестації на тлі помірного скорочення АЧР у динаміці гестації у вагітних ОГ (II триместр – $54,2 \pm 2,7$ с, III триместр – $50,2 \pm 3,4$ с) проти аналогічних показників у вагітних КГ (II триместр – $61,4 \pm 3,8$ с, III триместр – $56,8 \pm 4,8$ с) може свідчити про глибші порушення в плазменній ланці гемостазу зі збільшенням терміну гестації.

Ознаки активації внутрішньосудинного згортання крові з огляду на збільшення концентрації ПДФФ спостерігалися у вагітних ОГ вже з ранніх термінів гестації, зі збільшенням терміну вагітності достовірно зростали проти показників у жінок КГ ($p < 0,05$). Так, у I триместрі вагітності концентрація ПДФФ у пацієнок ОГ становила $6,8 \pm 0,08 \times 10$ г/л проти $1,8 \pm 0,02 \times 10$ г/л у жінок КГ, у II триместрі – $9,4 \pm 0,17 \times 10$ г/л проти $2,4 \pm 0,17 \times 10$ г/л, у III триместрі – $11,6 \pm 0,27 \times 10$ г/л проти $4,2 \pm 0,31 \times 10$ г/л, відповідно. Збільшення концентрації ПДФФ відзначалося у 75% вагітних ОГ. На нашу думку, перевищування фізіологічно припустимої норми концентрації ПДФФ у вагітних ОГ, у середньому майже в 3,5 рази, може бути достовірною ознакою субклінічного перебігу хронічної форми синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ).

Нижче наведено основні тромбоеластографічні показники, які в цілому характеризують процеси згортання, ретракції та фібринолізу в динаміці гестації (табл. 1). Так, показник «r+k», який характеризує наявність порушень у I і II фазах згортання і наявність антикоагулянтів, тобто кінетику згортання крові, виявився достовірно меншим у вагітних ОГ, ніж у жінок КГ, і відповідно дорівнював у I триместрі вагітності $17,6 \pm 1,4$ мм проти $26,4 \pm 1,4$ мм,

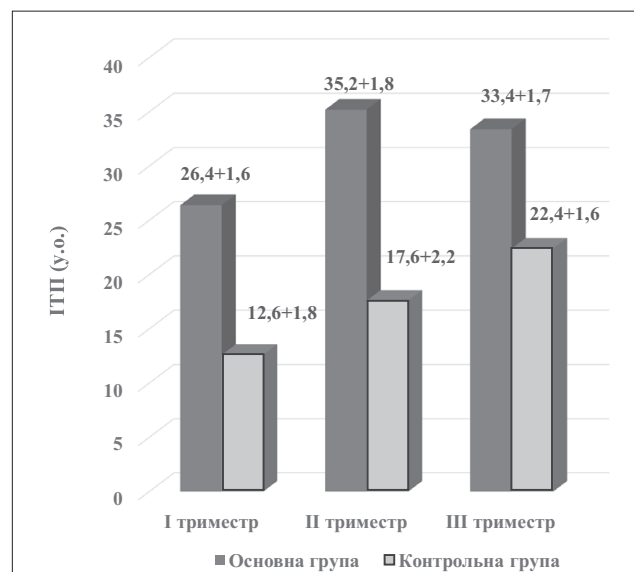


Рис. Індекс тромбодинамічного потенціалу в динаміці гестації (у.о.)

у II триместрі – $14,4 \pm 1,7$ мм проти $22,5 \pm 1,2$ мм, у III триместрі – $16,4 \pm 1,8$ мм проти $19,5 \pm 1,5$ мм ($p < 0,05$). Константа «та» – показник, що характеризує властивості самого згустка, який утворюється в результаті взаємодії тромбоцитів, Фг та XIII фактора крові, навпаки, достовірно збільшувався в жінок ОГ порівняно з показником у пацієнок КГ і становив у I триместрі $56,4 \pm 2,3$ мм проти $46,7 \pm 2,4$ мм, у II триместрі – $58,6 \pm 2,7$ мм проти $52,6 \pm 2,2$ мм, у III триместрі – $60,4 \pm 2,4$ мм проти $55,2 \pm 2,6$ мм, відповідно ($p < 0,05$).

За отриманими даними (рис.), ІТП, який дає точнішу характеристику фібринового згустка, також був підвищеним вже з ранніх термінів гестації у вагітних ОГ, де дорівнював $26,4 \pm 1,6$ у.о., що майже в 2 рази перевищувало його значення в жінок КГ – $12,6 \pm 1,8$ у.о. У динаміці гестації ІТП у вагітних ОГ перевищував аналогічні показники в КГ у II триместрі в 2 рази, а в III триместрі – в 1,5 рази і був також достовірно вищим ($p < 0,05$).

Маючи високу біологічну активність, PGI_2 та $T \times A_2$ є короткоживучими біологічно високоактивними сполуками та у водних розчинах швидко гідролізуються з утворенням більш стабільних, але неактивних метаболітів: 6-кето- $PgF_{1\alpha}$ і $T \times B_2$, концентрацію яких встановлено в плазмі крові жінок досліджуваних груп у динаміці вагітності (табл. 2).

У вагітних із ВАС, що клінічно проявлялися ПН, у ранні терміни гестації спостерігалося значне зниження стійкого метаболіту простагліну – 6-кето- $PgF_{1\alpha}$ ($31,7 \pm 13,2$ нг/мл),

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Показники судинно-тромбоцитарного гемостазу в жінок обстежуваних груп у динаміці гестації (M±m)

Показник	Група жінок					
	I тримістр		II тримістр		III тримістр	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
6-кето- P _g F _{1α} (нг/мл)	31,7±13,2*	59,2±14,4	40,7±11,2	61,7±10,2	43,4±11,4	68,4±13,2
T×B ₂ , (нг/мл)	87,0±17,4	49,8±14,3	128,7±16,2	58,7±11,2	141,7±14,2	63,3±15,2
6-кето- P _g F _{1α} /T×B ₂	0,36±0,02	1,18±0,01	0,31±0,02	1,5±0,02	0,30±0,01	1,07±0,02

Примітка: * — достовірність р відносно КГ: p<0,05.

тоді як у жінок КГ його значення сягало 59,2±14,4 нг/мл (p<0,05). Концентрація в периферичній крові T×B₂ у вагітних ОГ дорівнювала 87,0±17,4 нг/мл, а в жінок КГ — лише 49,8±14,3 нг/мл. Тобто в ранні терміни вагітності в пацієнок ОГ значно переважав синтез тромбоксану над простацикліном. Отже, співвідношення 6-кето- P_gF_{1α}/T×B₂ у вагітних ОГ становило 0,36±0,02, а в жінок КГ — 1,18±0,01, що було в 3,3 раза меншим, ніж у КГ. З прогресуванням вагітності в пацієнок ОГ відзначалося подальше підвищення рівня T×B₂ зі зростанням терміну гестації при відносно незначному збільшенні продукції — P_gF_{1α}, що призводило до зменшення коефіцієнта 6-кето- P_gF_{1α}/T×B₂ від 0,36±0,02 у I триместрі вагітності до 0,30±0,01 наприкінці III триместру.

Аналізуючи дані, отримані за результатами оцінювання похідного стану плазменного гемостазу, слід зазначити наявність дизрегуляторних змін у досліджуваних вагітних. Це проявлялося відносним подовженням активованого часу рекальцифікації в жінок КГ на тлі помірного скорочення АЧТЧ у пацієнок ОГ. Одним із факторів такої дисоціації могли бути функціональні ендотеліально-тромбоцитарні порушення та деякі види тромбоцитопатій, пов'язаних із нестачею тромбоцитарного тромбопластину [16,18,20]. Концентрація ПДФФ у вагітних ОГ у середньому в 3,5 раза перевищувала припустимі норми, що було ознакою субклінічного перебігу хронічної форми ДВЗ-синдрому. Структурну та хронометричну гіперкоагуляцію в динаміці гестації підтверджували основні показники тромбоеластограм: достовірне зменшення «r+k» і збільшення «та» (p<0,05). ІГП був майже вдвічі вищим у вагітних ОГ.

Вважається, що антагоністичні ейкозаноїди простациклін і тромбоксан діють як локальні паракринні модулятори клітинних функцій, зумовлюють адгезивні та агрегаційні властивості тромбоцитів, забезпечують морфологічну цілісність і функціональну повноцінність судинної стінки. Співвідношення їхніх ста-

більних метаболітів 6-кето- P_gF_{1α}/T×B₂ у жінок ОГ було в 3,3 раза нижчим, ніж у вагітних КГ. З прогресуванням вагітності спостерігалось подальше підвищення рівня T×A₂, при відносно незначному збільшенні продукції P_gI₂. Це призводило до зменшення коефіцієнта 6-кето- P_gF_{1α}/T×B₂ наприкінці III триместру. Порушення балансу між простацикліном і тромбоксаном, на тлі підвищення коагуляційного потенціалу плазми крові та виявлених дизрегуляторних змін у системі гемостазу в цілому, могло бути як однією з ланок патогенезу, так і наслідком хронічної форми ДВЗ-синдрому, що призводив до раннього виникнення суттєвих розладів у системі «мати-плацента-плід» та її адаптаційної неспроможності. У динаміці гестації в таких жінок посилювалися явища гіперкоагуляції, стан нестійкого напруження в системі гемостазу, відповідно до логіки розвитку процесу адаптації, змінювався зривом компенсаторних можливостей, свідченням чого було виявлення клінічної форми I фази ДВЗ-синдрому. Тенденція до зростання тромбінемії, гіперкоагуляція в плазменній ланці системи гемостазу призводили до посиленого тромбоутворення і виникнення інфарктів у плаценті, які можна вважати морфологічними маркерами тяжких форм ПН, унаслідок порушення плацентарного кровообігу. Усе це здебільшого супроводжувалося дистресом плода та затримкою його росту. Розвиток тромбоцитарно-судинних реакцій призводить до порушення загального коагуляційного потенціалу плазми крові і може супроводжуватися відносною тромбоцитопенією та підвищеним відкладанням фібрину в міжворсинчастому просторі і мікросудинах децидуальної оболонки. Адгезія та агрегація тромбоцитів підтримується пригніченням простациклінсинтетичної функції ендотелію разом зі збільшенням продукції його ендогенного антагоніста — тромбоксану (T×A₂). Порушення співвідношення P_gI₂/T×A₂ ще більше підсилює місцеве тромбоутворення та загальні прокоагулянтні тенденції. Наявні дизрегуля-

торні зміни плазменної ланки системи гемостазу та зростаюча схильність до гіперкоагуляції спричиняють підвищення ІТП, АЧТЧ і появу в периферичному кровотоку ПДФФ [5,15,20]. Усе це призводить до розвитку у вагітних із ВАС тромбофілічного стану, що супроводжується порушенням гемоперфузії морфологічно недосконалої плаценти. Спільний вплив ендокринної дисфункції, імунологічних факторів, коагуляційних і гемодинамічних розладів у фазу ранньої плацентації веде до порушення гістологічної будови плаценти та її функціональної спроможності. На початкових етапах, а також завдяки високим адаптаційним можливостям системи «мати–плацента–плід» ці зміни можуть носити компенсований характер або супроводжуватися ознаками помірної гормональної напруги ФПК, а відсутність своєчасної коригувальної терапії та ушкоджувальна дія додаткових факторів екзо- і ендогенного походження зумовлюють зрив нестійкої рівноваги, виснаження адапта-

ційних резервів і розвиток тяжких клінічних проявів ВАС.

Висновки

У вагітних, які мали ускладнення з групи ВАС, що клінічно проявлялося ПН, спостерігаються дизрегуляторні зміни в гемокоагуляційній системі, зокрема, в її ендотеліально-тромбоцитарній ланці.

Такі зміни і збільшення загального коагуляційного потенціалу крові характеризуються підвищенням індексу тромбодинамічного потенціалу, відносним подовженням АЧР на тлі помірного скорочення АЧТЧ, зростанням концентрації ПДФФ, тромбоксану і продуктів його метаболізму, порушенням балансу між простагліном і тромбоксаном, що в цілому є ознакою субклінічного перебігу хронічної форми синдрому ДВЗ, який призводить до раннього розвитку перфузійних розладів у системі «мати–плацента–плід».

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abbas Y, Turco MY, Burton GJ, Moffett A. (2020). Investigation of human trophoblast invasion in vitro. Hum. Reprod. Update. 26: 501–513. doi: 10.1093/humupd/dmaa017.
2. Arreola-Díaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, Hernandez-Juarez J. (2022, Jan–Dec). The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective From The Blood Coagulation System. Clin Appl Thromb Hemost. 28: 10760296221088576. doi: 10.1177/10760296221088576. PMID: 35317658; PMCID: PMC8950029.
3. Atrash H, Jack B. (2020). Preconception Care to Improve Pregnancy Outcomes: The Science J. Hum. Growth. Dev. 30(3): 355–362. doi: 10.7322/jhgd.v30.11064.
4. Barbhaya M, Zully S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC et al. (2023, Oct). The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatol. 75(10): 1687–1702. Epub 2023 Aug 28. doi: 10.1002/art.42624. PMID: 37635643.
5. Carter AM. (2021, Jul 28). Unique Aspects of Human Placentation. Int J Mol Sci. 22(15): 80–99. doi: 10.3390/ijms22158099. PMID: 34360862; PMCID: PMC8347521.
6. Cattini PA, Jin Y, Jarmasz JS, Noorjahan N, Bock ME. (2020, Nov). Obesity and regulation of human placental lactogen production in pregnancy. J Neuroendocrinol. 32(11): e12859. Epub 2020 Jun 5. doi: 10.1111/jne.12859. PMID: 32500948.
7. Cha J, Sun X, Dey SK. (2012, Dec). Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. Nat Med. 18(12): 1754–1767. doi: 10.1038/nm.3012. PMID: 23223073; PMCID: PMC6322836.7.
8. Favaloro EJ, Pasalic L. (2023). An Overview of Laboratory Testing for Antiphospholipid Antibodies. Methods Mol Biol. 2663: 253–262. doi: 10.1007/978-1-0716-3175-1_15. PMID: 37204715.
9. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. (2021, Jun). Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. Obstet Gynecol Clin North Am. 48 (2): 267–279. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.002. PMID: 33972065.
10. Davenport BN, Wilson RL, Jones HN. (2022, Jul). Interventions for placental insufficiency and fetal growth restriction. Placenta. 125: 4–9. Epub 2022 Apr 4. doi: 10.1016/j.placenta.2022.03.127. PMID: 35414477.
11. Docheva N, Romero R, Chaemsathong P, Tarca AL, Bhatti G, Pacora P et al. (2019). The profiles of soluble adhesion molecules in the «great obstetrical syndromes». The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 32 (13): 2113–2136.
12. Gris JC, Bouvier S, Cochery-Nouvellon É, Mercier É, Mousty È, Pérez-Martin A. (2019, Sep). The role of haemostasis in placenta-mediated complications. Thromb Res. 181; Suppl 1: S10–S14. doi: 10.1016/S0049-3848(19)30359-7. PMID: 31477220.
13. Harper T, Kuohung W, Sayres L, Willis MD, Wise LA. (2023, Sep). Optimizing preconception care and interventions for improved population health. Fertil Steril. 120; 3 Pt 1: 438–448. Epub 2022 Dec 11. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.12.014. PMID: 36516911.
14. Jaiman S, Romero R, Pacora P, Jung EJ, Kacerovsky M, Bhatti G et al. (2020, Jun 25). Placental delayed villous maturation is associated with evidence of chronic fetal hypoxia. J Perinat Med. 48(5): 516–518. doi: 10.1515/jpm-2020-0014. PMID: 32396141; PMCID: PMC7351034.
15. Kelly AC, Powell TL, Jansson T. (2020, Apr 30). xPlacental function in maternal obesity. Clin Sci (Lond). 134(8): 961–984. doi: 10.1042/CS20190266. PMID: 32313958; PMCID: PMC8820171.

16. Kontovazainitis CG, Gialamprinou D, Theodoridis T, Mitsiakos G. (2024, Feb 5). Hemostasis in Pre-Eclamptic Women and Their Offspring: Current Knowledge and Hemostasis Assessment with Viscoelastic Tests. *Diagnostics (Basel)*. 14(3): 347. doi: 10.3390/diagnostics14030347. PMID: 38337863; PMCID: PMC10855316.
 17. Mintser AP. (2018). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina*. 3: 41–45.
 18. Moiseienko RO, Zhylka NI, Hoida NH, Dudina OO, Holubchikov MV, Ohtysiuk ZhS. (2023). Stan reproduktyvnoho zdorov'ia zhinok Ukrainy. *Ukraina. Zdorov'ia natsii*. (1): 51–59. [Моїсеєнко РО, Жилка НЯ, Гойда НГ, Дудіна ОО, Голубчиков МВ, Октисюк ЖС. (2023). Стан репродуктивного здоров'я жінок України. *Україна. Здоров'я нації*. (1): 51–59].
 19. Muto M, Chakraborty D, Varberg KM, Moreno-Irusta A, Iqbal K, Scott RL et al. (2021, Dec 14). Intersection of regulatory pathways controlling hemostasis and hemochorial placentation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 118(50): e2111267118. doi: 10.1073/pnas.2111267118. PMID: 34876522; PMCID: PMC8685669.
 20. Othman M, Pradhan A. (2023). Laboratory Testing of Hemostasis in Pregnancy: A Brief Overview. *Methods Mol Biol*. 2663: 111–125. doi: 10.1007/978-1-0716-3175-1_7. PMID: 37204707.
 21. Sheridan MA, Fernando RC, Gardner L, Hollinshead MS, Burton GJ et al. (2020, Oct). Establishment and differentiation of long-term trophoblast organoid cultures from the human placenta. *Nat Protoc*. 15(10): 3441–3463. Epub 2020 Sep 9. doi: 10.1038/s41596-020-0381-x. PMID: 32908314.
-

Відомості про авторів:

Леміш Наталія Юрївна — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Адреса: м. Ужгород, площа Народна, 3. <https://orcid.org/0000-0003-0893-8565>.

Стаття надійшла до редакції 05.03.2024 р.; прийнята до друку 15.06.2024 р.