

УДК 618.3:577.1

А.М.Бербець, О.В.Бакун, В.М.Знак

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ДЕЯКИМИ ПОКАЗНИКАМИ ГОМЕОСТАЗУ У ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ У РАННІ ТЕРМІНИ ГЕСТАЦІЇ**Кафедра акушерства та гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології (зав. – проф. О.М.Юзько)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** Обстежено 30 жінок із неускладненим перебігом вагітності та 96 жінок з ознаками невиношування в I триместрі. Вивчалися сироваткові рівні білків вагітності (трофобластичного  $\beta$ -глікопротеїну – ТБГ,  $\alpha$ -2-мікроглобуліну фертильності – АМГФ), гормонів крові (естрадіолу, прогестерону, кортизолу) та показники гемостазу. Для лікування невиношування використовували в складі терапевтичного комплексу екстракт

гінкго білоба та ериніт. Дійшли висновку, що дані препарати покращують функцію трофобласта в I триместрі, а ТБГ та АМГФ є головними чинниками, що перешкоджають розвитку порушень у системі гемостазу при невиношуванні.

**Ключові слова:** невиношування, трофобласт, білки вагітності, гормони, гемостаз, екстракт гінкго білоба, ериніт.

**Вступ.** Серед найважливіших проблем сучасного акушерства одне з перших місць посідає проблема невиношування вагітності. Частота невиношування становить у середньому від 10-12 % до 20-35 % від загальної кількості вагітностей. В Україні питома вага невиношування в загальній кількості вагітностей становить 15-23 % всіх встановлених випадків вагітності [3], і не має тенденції до зниження. Основною ланкою в процесі гестації є імунна та судинна адаптація до вагітності. У процесі розвитку фізіологічної вагітності відбувається зміна спіральних артерій: настає поступова заміна ендотелію судин клітинами трофобласта, а також заміна гладеньком'язових клітин матриксом, клітинами трофобласта та фібрином [2, 5]. Недостатня інвазія трофобласта в ділянці плацентарного ложа веде до оклюзії спіральних та матково-плацентарних артерій, що зумовлює переривання вагітності у вигляді викидня, або розвиток дисфункції плаценти в пізніших термінах гестації. При ускладненні перебігу вагітності невиношуванням гіпоксія та затримка розвитку плода трапляються відповідно з частотою 18,1 % і 14,5 %, у стані асфіксії народжується 17,5 % немовлят [7].

**Мета дослідження.** Знизити частоту ускладнень вагітності та пологів у жінок, вагітність яких була обтяжена загрозою викидня в I триместрі.

**Матеріал і методи.** Нами відібрані 96 вагітних із клінікою невиношування в I триместрі гестації, які склали *основну* групу. Відбирались вагітні з чіткою клінікою загрози викидня в I триместрі, яка включала наступні групи скарг: біль низом живота, кров'яністі виділення із статевих шляхів мазального характеру, УЗД-ознаки загрози переривання вагітності (сегментарні скорочення матки). Жінки, які страждали тяжкою екстрагенітальною патологією, мали верифіковану істмікоцервікальну недостатність, ізосенсибілізацію за АВ0 і Rh системами крові, TORCH-інфекції, виключені з числа обстежених. Групу контролю склали 30 жінок із нормальним перебігом гестації.

Основна група розділена на дві рівні паритетні підгрупи. Так, 48 жінок склали *підгрупу з традиційним лікуванням*, які отримували компле-

ксу зберігаючи терапію [1,4], зокрема, гормональне лікування (дуфастон у дозі 20-40 мг/добу), спазмолітики, седативні, гемостатичні препарати, вітаміни. Іншим 48 жінкам, які увійшли до *підгрупи корекції*, поруч із традиційною терапією призначали розроблений нами лікувальний комплекс у складі: екстракт гінкго білоба, що має дезагрегантну дію (капсули по 40 мг), по 1 капс. тричі на день та донатор оксиду азоту ериніт (табл. по 10 мг) по 1 табл. 3 рази на день. Курс лікування, за винятком дуфастону, складав 10-12 днів і призначався з 6-го – 8-го тижня вагітності. Курс повторювали 3 рази з інтервалом 7-10 днів, із закінченням до 12-го тижня гестації. Вплив запропонованої терапії спрямований на покращання кровопостачання трофобласта.

3 підгрупи корекції 25 вагітних обстежені згідно із запропонованою нами наступною методикою [1]. Зокрема, вивчався вміст у венозній крові естрадіолу, прогестерону та кортизолу шляхом радіомунного аналізу на автоматичному комплексі "Гамма-1" з використанням наборів реактивів виробництва Республіки Беларусь (Мінськ). Білковосинтезувальну функцію трофобласта вивчали шляхом дослідження в сироватці крові концентрацій білків вагітності або плацентарних білків: трофобластичного  $\beta$ -глікопротеїну (ТБГ) та  $\alpha$ -2-мікроглобуліну фертильності (АМГФ) із залученням наборів виробництва фірми "ДИА-М" (Росія). Стан системи гемостазу вивчали, спираючись на наступні показники: час рекальцифікації (ЧР), протромбіновий час (ПТЧ), тромбіновий час (ТЧ), рівень фібриногену, а також кількість тромбоцитів в 1 мл крові, процент адгезивних тромбоцитів (ПАТ) та індекс спонтанної агрегації тромбоцитів (ІСАТ). Вказаний обсяг лабораторних досліджень здійснювався в динаміці та проводився двічі в кожній обстеженій жінці: у терміні вагітності 6-8 та 12-13 тижнів, забір крові здійснювався зранку натще. Проведено порівняння відстежуваних показників із даними, отриманими від 24 вагітних із підгрупи з традиційним лікуванням. Перераховані обстеження проведені також у всіх 30 жінок із групи контролю.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дані про вміст гормонів у крові обстежених жінок представлені в таблиці 1.

Як видно з таблиці, сироватковий рівень кортизолу вірогідно вищий в обох групах з невиношуванням, порівняно зі здоровими вагітними ( $p < 0,05$ ). Середній вміст естрадіолу в групі корекції дещо більший, ніж у контрольній групі як на тлі розпочатого лікування в 6-8 тижнів, так і наприкінці I триместру ( $p < 0,05$ ). Це, можливо, пов'язано з компенсаторним підвищенням синтетичної функції трофобласта/плаценти. Найпильнішої уваги заслуговує динаміка концентрації прогестерону в крові вагітних із загрозою викидня. Так, зокрема, якщо вміст даного гормону був найнижчим у групі корекції на початку лікування, то до 12-13-го тижня гестації сироватковий рівень прогестерону вірогідно не відрізнявся від аналогічного показника в контрольній групі, водночас будучи вищим порівняно з групою з традиційним лікуванням ( $p < 0,05$ ).

Результати вивчення вмісту плацентарних білків у крові вагітних із загрозою викидня представлені в таблиці 2.

Нами встановлено, що середня концентрація ТБГ в обох групах із ускладненим перебігом вагітності значно нижча, ніж у контролі. Це справедливо як для 6-8, так і для 12-13 тижнів гестації. Слід зазначити, що наприкінці I триместру показ-

ник ТБГ у групі корекції вірогідно перевищував аналогічний показник у групі з традиційним лікуванням ( $p < 0,05$ ). Стосовно АМГФ виявлено, що середній вміст даного білка в 12-13 тижнів вагітності більший як у контрольній групі, так і в групі корекції, порівняно з групою з традиційною терапією ( $p < 0,05$ ).

Показники загального коагуляційного потенціалу та фібриногену, що вивчались нами в жінок із загрозою викидня в I триместрі, представлені в таблиці 3.

З таблиці 3 видно, що час рекальцифікації, протромбіновий час та тромбіновий час у групі з традиційним лікуванням мають тенденцію до скорочення ближче до кінця I триместру, порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). У групі корекції дані показники до 12-13-го тижня наближаються до рівнів контрольної групи. Середній же рівень фібриногену між групами вірогідно не відрізнявся. Наведені дані, очевидно, свідчать про тенденцію до гіперкоагуляції, яка супроводжує клініку загрози аборту в I триместрі гестації.

У таблиці 4 наведені результати вивчення тромбоцитарно-судинного гемостазу в обстежених нами вагітних.

Нам вдалося виявити ознаки напруження первинного гемостазу в жінок з ускладненим перебігом вагітності. Це проявляється як підвищенням кількості тромбоцитів на 1 мл, так і акти-

Таблиця 1

## Показники гормонів крові у вагітних із невиношуванням у I триместрі гестації (M±m)

	Кортизол, нмоль/л		Естрадіол, нмоль/л		Прогестерон, нмоль/л	
	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.
Група корекції (n=25)	577,08±36,27*	646,67±30,84*	11,33±0,60*	17,45±1,08*	68,15±2,32*,**	119,79±3,63**
Група з традиційним лікуванням (n=24)	489,65±31,85*	513,23±36,56*	12,09±1,36	14,49±1,92	98,43±6,30	102,31±6,87*
Контрольна група (n=30)	336,54±16,08	343,05±25,16	9,78±0,22	11,78±0,46	108,90±3,90	128,85±3,74

Примітка. \* - різниця показників вірогідна порівняно з контролем, \*\* - різниця показників вірогідна порівняно з групою з традиційним лікуванням

Таблиця 2

## Рівні білків вагітності в сироватці крові вагітних із невиношуванням у I триместрі гестації (M±m)

	Трофобластичний β-глікопротеїн, нг/мл		α-2-мфкроглобулін фертильності, нг/мл	
	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.
Група корекції (n=25)	87,75±5,91*	244,50±16,47*,**	17,58±1,30**	77,87±5,35**
Група з традиційним лікуванням (n=24)	83,30±9,56*	130,55±16,07*	29,05±4,60	23,14±5,02*
Контрольна група (n=30)	186,50±13,60	569,33±12,51	19,87±2,14	96,30±4,04

Примітка. \* - різниця показників вірогідна порівняно з контролем, \*\* - різниця показників вірогідна порівняно з групою з традиційним лікуванням

Таблиця 3

## Показники загального коагуляційного потенціалу та рівень фібриногену у вагітних із невиношуванням у I триместрі (M±m)

	Фібриноген, г/л		Час рекальцифікації, с		Протромбіновий час, с		Тромбіновий час, с	
	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.
Група корекції (n=25)	3,31± 0,17	2,82± 0,18	92,15± 2,15	99,94± 1,81**	18,50± 0,38	20,05± 0,45*, **	16,80± 0,31	18,90± 0,35**
Група з традиційним лікуванням (n=24)	2,90± 0,12	3,16± 0,23	94,80± 1,29	91,95± 1,71*	19,45± 0,61	17,95± 0,51*	17,45± 0,56	16,85± 0,66
Контрольна група (n=30)	2,89± 0,10	2,80± 0,12	95,03± 1,44	99,50± 1,03	19,50± 0,45	21,47± 0,44	16,30± 0,38	17,37± 0,36

Примітка. \* – різниця показників вірогідна порівняно з контролем, \*\* – різниця показників вірогідна порівняно з групою з традиційним лікуванням

Таблиця 4

## Показники тромбоцитарно-судинного гемостазу у вагітних із невиношуванням у I триместрі гестації (M±m)

	К-ть тромбоцитів, тис/мл		Відсоток адгезивних тромбоцитів, %		Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, %	
	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.	6-8 тиж.	12-13 тиж.
Група корекції (n=25)	301,10± 4,36*	274,45± 1,48**	43,45± 0,58*	38,73± 0,60*, **	4,68± 0,27*, **	3,50± 0,14**
Група з традиційним лікуванням (n=24)	297,15± 4,65*	300,55± 3,63*	43,59± 0,65*	43,25± 0,43	5,22± 0,30*	4,67± 0,25*
Контрольна група (n=30)	268,87± 3,00	277,40± 2,13	40,60± 0,47	42,32± 0,43	3,03± 0,17	3,19± 0,11

Примітка. \* – різниця показників вірогідна порівняно з контролем, \*\* – різниця показників вірогідна порівняно з групою з традиційним лікуванням

візацією мембранного потенціалу тромбоцитів (у вигляді збільшення ПАТ та ІСАТ) порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ). Водночас на тлі прийому запропонованого нами лікувального комплексу відбувається нормалізація даної ланки гемостазу. Так, зокрема, на 12-13-му тижні гестації середні показники ПАТ, ІСАТ та кількості тромбоцитів на 1 мл крові в групі корекції менші, ніж у групі з традиційною терапією ( $p < 0,05$ ), а відсоток адгезивних тромбоцитів нижчий порівняно навіть із контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Це, на нашу думку, призводить до покращання кровопостачання трофобласта.

Запропонована нами терапія сприяє налагодженню інтегративних контактів між системами організму, відповідальних за нормальний розвиток плідного яйця. Це підтверджується порівняльним аналізом кореляційних зв'язків між показниками, що характеризують різні ланки патогенезу невиношування в жінок обстежених нами груп. Так, зокрема, у групах вагітних із невиношуванням ми виявили наступні взаємозв'язки між білковосинтезувальною та гормональною ланками адаптації: у терміні вагітності 12-13 тижнів показник ТБГ прямо корелює з рівнем кортизолу ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,05$ ) та пролактину ( $r = 0,56$ ,

$p < 0,05$ ). Показник АМГФ у 12-13 тижнів виявився обернено залежним від концентрації прогестерону, виміряної в 6-8 тижнів гестації ( $r = -0,56$ ,  $p < 0,05$ ). Щодо взаємозв'язків між білковосинтезувальною функцією плаценти та системою гемостазу, то в терміні 12-13 тижнів вагітності нами виявлено від'ємний кореляційний зв'язок між концентрацією в крові ТБГ і кількістю тромбоцитів в 1 мл крові ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ), а також відсотком адгезивних тромбоцитів ( $r = -0,58$ ,  $p < 0,05$ ) та індексом спонтанної агрегації тромбоцитів ( $r = -0,60$ ,  $p < 0,05$ ). Так само зворотний кореляційний зв'язок у 12-13 тижнів гестації нами встановлено і між рівнем АМГФ та кількістю тромбоцитів в 1 мл крові ( $r = -0,55$ ,  $p < 0,05$ ), а також відсотком адгезивних тромбоцитів ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ). З боку гормонів найсильніше на тромбоцитарно-судинний гемостаз у вагітних з ознаками невиношування впливав кортизол. Його рівень у 12-13 тижнів гестації негативно корелював із кількістю тромбоцитів в 1 мл крові ( $r = -0,52$ ,  $p < 0,05$ ) та відсотком адгезивних тромбоцитів ( $r = -0,57$ ,  $p < 0,05$ ).

## Висновки

1. Запропонована комплексна терапія невиношування в I триместрі призводить до покращання

щання функції трофобласта на 12-13-му тижні гестації, що проявляється у вигляді вірогідного, порівняно з групою з традиційним лікуванням, підвищення сироваткових рівнів прогестерону, трофобластичного  $\beta$ -глікопротеїну та  $\alpha$ -2-мікроглобуліну фертильності, а також супроводжується нормалізацією показників гемостазу.

2.2. Трофобластичний  $\beta$ -глікопротеїн та  $\alpha$ -2-мікроглобулін фертильності є головними “засобами стримування” запуску прокоагулянтних механізмів, зокрема, тромбоцитарно-судинної ланки гемостазу, при невиношуванні вагітності в I триместрі. Прогресивне зниження рівнів згаданих гестаційних протеїнів при недостатності функції плаценти, що формується, як ми вважаємо, може призвести до виникнення більш тяжких порушень у системі регуляції агрегантного стану крові, що відобразиться на кровопостачанні плідного яйця.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження передбачають відстеження рівнів трофобластичного  $\beta$ -глікопротеїну та  $\alpha$ -2-мікроглобуліну фертильності в більш пізніх термінах вагітності, а також вивчення взаємозв'язків між рівнями вказаних плацентарних білків та станом новонароджених дітей.

#### Література

1. Бербець А.М. Перебіг вагітності і пологів у жінок із комплексним лікуванням децидуально-трофобластичних порушень при невиношу-

ванні в ранні терміни гестації / А.М.Бербець // Клін. та експерим. патол. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 9-15.

2. Гудивок І.І. Комплексна терапія вагітних зі звичними мимовільними викиднями / І.І.Гудивок, І.П.Поліщук // Здоров'я жінки. – 2006. – № 3 (27). – С. 37-38.
3. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И.Жук, Я.В.Калинка, В.М.Сидельникова // Здоров'я України. – 2007. – № 5/1. – С. 3-5.
4. Клінічний протокол з акушерської допомоги «Невиношування вагітності». Наказ МОЗ України №624 від 03.11.2008. – Офіц.вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2008. – 41 с. (Нормативний документ МОЗ України. Клінічний протокол).
5. Милованов А.П. Патология системы “Мать-плацента-плод” / А.П.Милованов. – М.: Медицина, 1999. – 450 с.
6. Сидельникова В.М. Гормональные аспекты невынашивания беременности / В.М.Сидельникова // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 4. – С. 19-22.
7. Krabbendam I. Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias / I.Krabbendam, G.A.Dekker // Obstet. Gynecol. Surv. – 2004. – Vol. 59, № 9. – P. 651-652.

### ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ НЕКОТОРЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ В РАННИЕ СРОКИ ГЕСТАЦИИ

*А.Н.Бербец, О.В.Бакун, В.М.Знак*

**Резюме.** Обследовано 30 женщин с неосложненным течением беременности и 96 женщин с признаками невынашивания в I триместре. Изучались сывороточные уровни белков беременности (трофобластического  $\beta$ -глицопротеина – ТБГ,  $\alpha$ -2-микроглобулина фертильности – АМГФ), гормонов крови (эстрадиола, прогестерона, кортизола) и показатели гемостаза. Для лечения невынашивания использовали в составе терапевтического комплекса экстракт гинкго билоба и эринит. Сделан вывод, что данные препараты улучшают функцию трофобласта в I триместре, а ТБГ и АМГФ являются главными факторами, предупреждающими развитие нарушений в системе гемостаза при невынашивании.

**Ключевые слова:** невынашивание, трофобласт, белки беременности, гормоны, гемостаз, экстракт гинкго билоба, эринит.

### CORRELATIONS BETWEEN CERTAIN PARAMETERS OF HOMEOSTASIS IN WOMEN WITH MISCARRIAGE AT EARLY TERMS OF GESTATION

*A.M.Berbets, O.V.Bakun, V.M.Znak*

**Abstract.** 30 women with an uncomplicated course of pregnancy and 96 women with the signs of miscarriage in the 1<sup>st</sup> trimester were examined. The serum levels of pregnancy proteins (trophoblastic  $\beta$ -glycoprotein – TBG (PP12),  $\alpha$ -2-microglobulin of fertility –  $\alpha$ -2-MGF (PP14), the blood hormones (estradiol, progesterone, cortisol) and hemostatic indices were studied. An extract of Ginkgo biloba and erynium were used in the composition of the therapeutic complex to treat miscarriage. A conclusion has been arrived at to the effect that these particular preparations improve the trophoblastic function in the first trimester, whereas TBG and  $\alpha$ -2-MGF are the principal factors preventing the development of disturbances in the system of hemostasis in noncarrying.

**Key words:** miscarriage, trophoblast, pregnancy proteins, hormones, hemostasis, Ginkgo biloba extract, erynium.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.В.Кравченко

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 1 (57). – P. 6-9

Надійшла до редакції 11.10.2010 року