

УДК 616.396:616-005.1-08-092

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.76

*Л.В. Дубик, О.М. Юзько***РОЛЬ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ПАТОГЕНЕЗІ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. У статті наведені дані літератури щодо сучасних поглядів на проблему невиношування вагітності та роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі ранніх репродуктивних втрат.

Ключові слова: невиношування вагітності, ендотеліальна дисфункція.

На початок ХХІ століття проблема репродуктивних втрат стала однією з найактуальніших у репродуктології України. За даними МОЗ (2015 р.), прямі репродуктивні втрати від невиношування вагітності щороку становлять 36-40 тис. ненароджених дітей, що разом з передчасними пологами складає вагому частину репродуктивних і демографічних втрат [10]. Нині немає тенденції до зниження рівня невиношування і недоношування вагітності, що в умовах демографічної кризи призводить до недостатнього приросту населення країни. Дуже важливим є і той факт, що 75-80 % втрат відбувається в терміні до 12 тижнів, причому близько 40 % з них стається в перші 7-8 тижнів гестації, що, на думку деяких авторів, є свого роду природним відбором, елімінацією ембріона, що сформувався аномально [11].

За даними американських дослідників, 50 % жінок втрачають вагітність ще до того, як дізнаються про це [18, 21, 23, 26].

На думку багатьох вчених, досягнення успіху у вирішенні питання ранніх перинатальних втрат полягає у глибшому вивченні етіопатогенезу даної проблеми. Тому пріоритетним напрямком є пошук маркерів, які дозволять виявляти доклінічні форми загрози переривання вагітності, що дасть змогу пролонгувати вагітність та знизити перинатальні втрати [13].

На сучасному етапі для уточнення анатомічних і функціональних порушень репродуктивної системи велике значення приділяється теорії ендотеліальної дисфункції (ЕД) і її ролі в розвитку і патогенезі акушерських ускладнень [4].

Стан системи гемостазу визначає перебіг і вислід вагітності для матері й плоду. Вже є чимало публікацій, що вказують на велику роль тромбофілічних ускладнень при репродуктивних втратах [1, 7, 8, 12]. 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, послабленям 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 зумовлені 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 % пацієток із втратою вагітності ранніх термінів виявляються гемостазіологічні зміни, що сприяють гіперкоагуляції [9]. 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 [24].

Відомо, що тромбоцити та їх функціональні властивості беруть велику участь у розвитку переривання вагітності ранніх термінів. Останнім часом багатьма авторами вивчаються морфофункціональні особливості тромбоцитів периферичної крові у жінок із різними ускладненнями вагітності, у тому числі ранніми репродуктивними втратами. Проте найбільше досліджень було присвячено терміну після 13 тижнів гестації [17].

Дослідження зарубіжних авторів показали, що стану активації тромбоцитарної ланки відповідає посилення агрегаційної здатності тромбоцитів, збільшення розмірних параметрів клітин, зниження кількості дискоцитів і зростання процентного вмісту активованих форм тромбоцитів, що утворюють різні псевдоподії [19, 20, 25].

У науковій літературі також є роботи, присвячені вивченню морфофункціональних особливостей тромбоцитів периферичної крові. Так, А.С. Шитикова (2008) при морфологічній оцінці внутрішньосудинної активації тромбоцитів методом фазово-контрастної мікроскопії виділила наступні форми тромбоцитів: дискоцити, дискехіноцити. Авторка вказувала, що зміна форми тромбоцитів є об'єктивною ознакою їх активації [15]. Інші дослідники застосували цей спосіб для аналізу гемостатичної активності тромбоцитів і

ефективності корекції порушень гемостазу [13]. Е.Ю. Кисельова (2009), використовуючи метод комп'ютерної фазометрії, ідентифікувала шість різних типів тромбоцитів: дискоцити гладенькі й рифлені, дискехіноцити I і II порядку, сфероцити, дегенеративно-змінені клітини [7]. Показано, що зміна форми клітин і їх розмірних параметрів відображає рівень активації тромбоцитарної ланки гемостазу в III триместрі при фізіологічній вагітності та тяжкому ступені гестозу.

Інші дослідники запропонували оригінальний метод, що дозволяє визначати оптичні константи тромбоцитів, – їх ефективні коефіцієнти заломлення і поглинання, що дає можливість характеризувати активацію клітин не лише зміною їх кількості та середнього об'єму тромбоцитів, але й ступенем змін оптичних коефіцієнтів. Така двопараметрова оцінка стану тромбоцитів, на думку авторів, дозволяє пояснити зміну світлопроникності тромбоцитарної плазми у разі, коли активація клітин не призводить до їх агрегації [5]. На можливість ефективного використання комп'ютерної морфометрії тромбоцитів в акушерській практиці вказують роботи багатьох авторів [3, 8, 9, 14, 16].

Аналізуючи дані світової літератури, можна відзначити, що практично всі зміни тромбоцитів при вагітності вивчені, як правило, у пацієнток у III триместрі, що пов'язано з високою частотою гестозів і, як наслідок, геморагічних змін [2, 22, 27]. Проте вивчення патологічних процесів та особливостей змін клітин периферичної крові не менш важливе і в ранні терміни вагітності. Окремі роботи, присвячені дослідженню ускладнень вагітності I триместру, показали достовірне зниження кількості тромбоцитів, підвищення тромбоцитопоезу, зниження середньої тривалості життя тромбоцитів, а також активацію тромбоцитарної ланки гемостазу при загрози невиношування і мимовільному аборті. При цьому практично всі зміни тромбоцитів описані й проаналізовані у невагітних жінок-донорів [3]. Таким чином, зазначені дані вимагають подальшого поглибленого вивчення.

Аналізуючи дані світової літератури, можна встановити, що у структурі репродуктивних втрат невиношування вагітності, особливо в I триместрі, посідає важливе місце. Ця проблема багатогранна, актуальна, до кінця не вирішена і вимагає посиленої уваги до неї з боку фахівців. Погляди різних дослідників на етіологію, патогенез, прогнозування і лікувальну тактику цього ускладнення дуже неоднотайні. Недостатня теоретична обґрунтованість думок про патогенез невиношування вагітності зумовлює емпіричну лікувальну тактику, що не дозволяє знизити відсоток ускладнень. Усе це зумовлює необхідність пошуку нових підходів до проблеми невиношування вагітності.

Багатьма авторами достовірно встановлена провідна роль дисфункції ендотелію судин і односторонній зв'язок невиношування ранніх термінів зі змінами системи гемостазу. Досліджено

здатність тромбоцитів до активації, їх структурні та функціональні зміни, що розширює можливості профілактики і корекції порушень у системі гемостазу, що не лише обтяжують перебіг недуги, але й нерідко зумовлюють її вислід. Дискусійні питання про роль спадкових і набутих тромбофілій у патогенезі невиношування.

Проте можна констатувати, що нині, незважаючи на досягнуті успіхи у вивченні клітинного гомеостазу організму жінки в період гестації, багато питань залишаються нез'ясованими. Практично всі зміни тромбоцитів описані й проаналізовані у невагітних жінок-донорів. Найбільша кількість досліджень, присвячених аналізу тромбоцитарних змін при вагітності, здійснена, як правило, у пацієнток у III триместрі, що пов'язано з високою частотою гестозів. Проте вивчення патологічних процесів в ендотелії судин і спектра біологічно активних речовин, що виділяються ним, не менш важливе і в ранні терміни вагітності.

Література

1. 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.
2. Антонова И.Ш. Диагностическое и прогностическое значение морфофункциональных показателей клеточного звена гемостаза при гестозе: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / И. Ш. Новосад. – Ставрополь, 2005. – 25 с.
3. Виноградская Ю.Б. Компьютерная морфометрия клеток крови при физиологическом и патологическом течении беременности в ранние сроки: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Ю.Б. Виноградская. – М., 2005. – 22 с.
4. Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування (огляд літератури) / І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, О.В. Трохимович, А.І. Коваленко // Здоров'я жінчини. – 2012. – № 5. – С. 50-56.
5. Диагностическое применение компьютерной морфометрии тромбоцитов при маточных кровотечениях у подростков / И.М. Лободина, Е.В. Уварова, Н.М. Веселова [та ін.] // Пробл. репродукции. – 2014. – № 3. – С. 52-57.
6. Значение локальных клеточных взаимодействий в эндометрии в процессе вынашивания беременности / Е.М. Демидова, В.Е. Радзинский, Н.Н. Волощук [и др.] // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 67-74.
7. Киселева Е.Ю. Система мониторинга состояния матери и плода: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Е.Ю. Киселева. – Томск, 2009. – 20 с.
8. Клеточная диагностика возможности витальной компьютерной микроскопии / [И.А. Василенко, В.П. Тынчинский, А.Л. Валов [и др.]] // Вестн. Последиплом. мед. образования. – 2009. – № 3-4. – С. 64-68.
9. Лифенко Р.А. Морфофункциональные особенности тромбоцитов и эритроцитов в структуре гестационной адаптации системы гемостаза: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология». – М., 2010. – 25 с.
10. Олусола А.Д. Эндотелиальная дисфункция в генезе ранних репродуктивных потерь: автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.01.01

- «Акушерство и гинекология» / А.Д. Олусола. – М., 2012. – 22 с.
11. Про затвердження Державної програми "Репродуктивне здоров'я нації" на період до 2015 року. – <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/1849-2006-%D0%BF>
 12. Профилактика и терапия аутоиммунных нарушений у женщин с привычным невынашиванием беременности / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, В.М. Сидельникова [и др.] // *Клин. эфферентол.* – 2009. – № 1. – С. 14-17.
 13. 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.
 14. Трохимович О.В. Ранні втрати вагітності: патогенетичні аспекти, діагностичні і лікувальні заходи: автореф. дис. на здоб. наук. ст. д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / О.В. Трохимович. – Київ, 2015. – 39 с.
 15. Чотчаева С.М. Применение современных методов компьютерной цитометрии в комплексной диагностике патологической беременности / С.М. Чотчаева, М.А. Модина, Р.А. Лифенко // *Сб. „Цитометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты”* / Под ред. Василенко И. А. – М., РИИЛ-ТЕКС, 2008. – С. 71-73.
 16. Шитикова А.С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные / Под ред. Л.П. Папаян, О.Г. Головиной. – СПб.: ИИЦ ВМА, 2008. – 320 с.
 17. Шамаков Р.Г. Физиология и патология системы гемостаза во время беременности / Р.Г. Шамаков: матер. конф. [«Приоритетные направления современной лабораторной медицины: от инноваций к клинической практике»]. – Краснодар, 2010. – С. 149-151.
 18. Calprotectin expression in human monocytes: induction by bor phyromonag in givalis lipopolysaccharide, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin- 1-beta / J. Kido, N. Hayashi, M. Kataoka, T. Nagata // *J. Periodontol.* – 2015. – Vol. 76, № 3. – P. 437-442.
 19. Epigenetic regulaci3n of human tropho blastic cell migration and invasion / F. Rahnama, F. Shafiei, P. D. Gluckman [et al.] // *Endocrinology.* – 2016. – Vol. 147, № 11. – P. 5275-5283.
 20. Jagroop I.A. Plate let sand vascular risk: anoption for treatment / I.A. Jagroop, A.I. Kakafika, D.P. Mikhailidis // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – Vol. 13 (16). – P. 1669-1683.
 21. Kwak-Kim J.Y. T helper 1 and 2 immune responses in relationship to pregnancy, nonpregnancy, recurrent spontaneous abortions and infertility of repeated implantation failures / J.Y. Kwak-Kim, A. Gilman-Sachs, C.E. Kim / *Chem. Immunol. Allergy.* – 2015. – Vol. 88. – P. 64-79.
 22. Porter T.F. Evidence-based care of recurrent miscarriage / T.F. Porter, J.R. Scott // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 85-101.
 23. Prenatal diagnosis of pericentric inversion in homologues of chromosome 9: adecision dilemma / R. Sharony, A. Amiel, R. Einy [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 24, № 2. – P. 137-140.
 24. Puschek E.E. The impact of male factor on recurrent pregnancy loss / E.E. Puschek, R.S. Jeyendran // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 19, № 3. – P. 222-228.
 25. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: acase-control study / S. Quenby, R.G. Farquharson, F. Dawood [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 20, № 6. – P. 1729-1732.
 26. Ultra structural analysis of granulo cyte in clusion singenetically confirmed MYH9-related disorders / N. Pujol-Moix, M.J. Kelley, A. Hernandez [et al.] // *Haematologica.* – 2014. – Vol. 89, № 3. – P. 330-337.
 27. Yang C.J. The epidemiology of recurrent miscarriage: a descriptive study of 1214 prepregnant women with recurrent miscarriage / C.J. Yang, P. Stone, A.W. Stewart // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2016. – Vol. 46, № 4. – P. 316-322.

РОЛЬ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.В. Дубик, О.М. Юзько

Резюме. В статье приведены данные литературы о современных взглядах на проблему невынашивания беременности и роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ранних репродуктивных потерь.

Ключевые слова: невынашивание беременности, эндотелиальная дисфункция.

ROLE OF HEMOSTASIS IN THE PATHOGENESIS OF REPRODUCTIVE LOSSES (REVIEW OF LITERATURE)

L.V. Dubyk, O.M. Yuzko

Abstract. The article presents literature on current views on the problem of miscarriages and the role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of early reproductive losses.

Key words: miscarriage, endothelial dysfunction.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.В. Кравченко

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 2. – P. 134-136

Надійшла до редакції 09.03.2017 року