


Лоскутова Тетяна Олександрівна 
професорка кафедри акушерства та гінекології
Дніпровський державний медичний університет, Україна

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗУ ТА АКТИВНІСТЬ ФАКТОРА ВІЛЛЕБРАНДУ У ЖІНОК ІЗ ЗВИЧНИМ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ

Втрата вагітності (викидень) відповідно до дефініції ESHRE, 2023 визначається як самовільна загибель плода до того, як він досягне строку життєздатності, який складає 24 тижні вагітності. Втрата вагітності є поширеним ускладненням на ранніх термінах вагітності. Дані Шотландського реєстру свідчать про 5% поширеність викиднів [1]. Ці дані базуються на клінічних втратах вагітності після затримки менструального циклу або позитивного тесту на вагітність, за винятком біохімічних втрат вагітності. Інші дослідження показали більш високу поширеність втрат вагітності, яка коливається від 10 до 15%. Популяційне дослідження 2000 року показало, що 13,5% вагітностей, які планувалося доносити, закінчилися її втратою [2].

Загальноновизнаними факторами, пов'язаними зі звичним невиношуванням вагітності (ЗНВ), є аномалії матки, материнський антифосфоліпідний синдром (АФС), материнська тромбофілія, ендокринні захворювання (такі як діабет, аутоімунний тиреоїдит), аутоімунні захворювання та хромосомні аномалії батьків [3]. Факторами, що сприяють ЗНВ, є вік жінки (40 років), вага (ожиріння та недостатня вага), фактори способу життя, такі як куріння, вживання кофеїну та алкоголю [1]. На жаль, приблизно у 50% пар не вдається виявити фактори які призвели до невиношування [3].

Сама вагітність це складний, багатокомпонентний процес. Патогенез ЗНВ включає різні фактори, такі як протеоміка, метилювання ДНК, генні мутації, імунна відповідь, цитокіни, ендометрит, ендокринні захворювання (СПКЯ), дефіцит вітаміну D і мікроРНК. Повторні втрати вагітності можуть виникати через один фактор у деяких пацієнток, тоді як у інших в патогенезі ЗНВ беруть декілька різноманітних факторів [4]. Діючи через різні патогенетичні механізми кінцевою точкою є порушення процесів імплантації та плантації, і як наслідок зниження плацентарної перфузії. Адекватний баланс про- та антикоагуляційних факторів є обов'язковим для успішної вагітності. Акушерські ускладнення, такі як звична втрата вагітності, можуть бути спричинені порушенням плацентарної перфузії, можливо, пов'язаним із протромботичним статусом.

Метою дослідження стало дослідити стан та виявити зміни в системі гемостазу у вагітних зі звичним невиношуванням вагітності та визначити вплив виявлених порушень на виношування вагітності.

Матеріал та методи дослідження. Було обстежено 143 вагітні, серед яких 109 – з невиношуванням вагітності та генетичними дефектами гемостазу (основна (О) група) та 34 умовно здорові вагітні з необтяжливим анамнезом та перебігом вагітності без наявності факторів ризику невиношування (контрольна (К) група). При постановці діагнозу звичного невиношування плода керувались наказом № 624 МОЗ України та керівництвом ESHRE, 2023 «Recurrent Pregnancy Loss» та визначали, що звичне невиношування вагітності (звичний викидень) – наслідок двох або більше вагітностей поспіль, що закінчилися викиднем. Критеріями виключення із дослідження були наявність антифосфоліпідного синдрому, істміко-цервікальної недостатності, анатомічних вад розвитку, субмукозної лейоміоми тіла матки (тип 0-II за FIGO).

Вивчення агрегації тромбоцитів та активності фактора Віллебранда проводили на агрегометрі AP 2110 «Солар» (Білорусь). Показники системи гемостазу визначали на автоматичному коагулометрі «Amelung Coagulometr KC 4A» (Trinity Biotech, Ірландія). Стан фібринолітичної системи (природний лізис згортку і ретракція фібринового згортку) вивчали за методом Котовщиної М. А. та Кузніка Б. І. Визначення Д-дімеру в плазмі крові проводили шляхом імуно-турбодиметричного аналізу за допомогою латекс-тесту «Tinaquant a D-Dimer» («Roche Diagnostics», США) на системі «Roche/Hitachi Cobas c 6000».

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакетах програм STATISTICA v.6.1 («Statsoft Inc», США) (ліцензійний № AJAR909E415822FA) та MedCalc (MedCalc Software, Belgium) v.9.6.4.0.

Результати дослідження. Було обстежено 143 вагітні, серед яких 109 – з невиношуванням вагітності та генетичними дефектами гемостазу (основна (О) група) та 34 умовно здорові вагітні з необтяжливим анамнезом та перебігом вагітності без наявності факторів ризику невиношування (контрольна (К) група). При постановці діагнозу звичного невиношування плода керувались наказом № 624 МОЗ України та керівництвом ESHRE, 2017 «Resurgent Pregnancy Loss» та визначали, що звичне невиношування вагітності (звичайний викидень) – наслідок двох або більше вагітностей поспіль, що закінчилися викиднем. Критеріями виключення із дослідження були наявність антифосфоліпідного синдрому, істміко-цервікальної недостатності, анатомічних вад розвитку, субмукозної лейоміоми тіла матки (тип 0-II за FIGO).

Вивчення тромбоцитарної ланки гемостазу у вагітних жінок обох груп дослідження (табл. 1) показало відсутність достовірних відмінностей у кількості тромбоцитів ($p=0,443$), але з плином вагітності відмічена тенденція до зниження рівня тромбоцитів у основній групі в порівнянні з першим триместром ($p=0,059$ у III триместрі).

Таблиця 1

Динаміка основних показників системи гемостазу в жінок досліджуваних груп (M±m чи Me [25%; 75%])

Показники	Контрольна група (n=34)	Основна група (n=109)		
		I триместр	II триместр	III триместр
Тромбоцити, г/л	218,0±6,8	202,6±5,13	198,5±8,1	181,4±7,0
Протромбіновий індекс, %	97,0±1,1	91,01±1,16 #	94,8±1,2*	90,4±1,1*
АЧТЧ, сек	31,2±0,5	25,7±0,33 #	25,2±0,3	24,1±0,1
МНС	1,026±0,008	0,93±0,01 #	0,95,1±0,18	0,87±0,18 *
Д-дімер, мкг ФЕО/мл	0,50 [0,40-0,50]	0,90 [0,60-1,175]#	0,95 [0,78-0,99] *	1,5 [0,9-1,8] *
Фібринолітична активність, %	10,01±1,03	10,86±0,45	11,15±0,56	11,6±0,33
Фібриноген, г/л	3,48±0,14	3,69±0,12	4,2±0,1 *	4,98±0,23 *

Примітки: 1* - $p<0,05$ в основній групі в порівнянні з I триместром по критерію Стьюдента або Вилкоксона (T) для залежних вибірок; 2. # - $p<0,05$ у порівнянні з контрольною групою за критерієм Стьюдента (t) або Манна-Уїтні (U) для незалежних вибірок.

Аналіз показників коагуляційної ланки гемостазу в першому триместрі дозволив відмітити наступні відмінності в основній групі в порівнянні з групою контролю. Відмічене достовірне зниження середнього значення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) на 7 % ($0,93 \pm 0,01$ проти $1,026 \pm 0,008$, $p=0,002$), протромбінового індексу — на 5,9% ($91,01 \pm 1,16$ проти $97,0 \pm 1,1$ %, $p=0,021$), АЧТЧ на 16,8 % ($25,7 \pm 0,33$ сек. проти $31,2 \pm 0,5$ сек., $p<0,001$), та підвищення середнього рівня Д-дімеру на 22 % ($0,90$ [$0,60-1,175$] проти $0,50$ [$0,40-0,50$] мкг ФЕО/мл, $p<0,001$). Рівні фібриногену, фібринолітичної активності не мали достовірних відмінностей у вагітних основної та контрольної груп у першому триместрі (при всіх порівняннях $p>0,05$).

У судинно-тромбоцитарному гемостазі істотну роль грає фактор Віллебранда, який бере участь у процесі фіксації тромбоцитів на субендотелії пошкодженої судинної стінки. З іншого боку, фактор Віллебранда вважається загальноновизнаним маркером ендотеліальної дисфункції. Аналіз активності фактора Віллебранда (рис. 1), який відображає стан ендотеліальної стінки та підвищується при її пошкодженні, показав збільшення активності фактора Віллебранда у вагітних зі звичним невиношуванням вагітності $173,4 \pm 7,19$ ($K=147,7 \pm 5,03$, $p<0,05$) у 1,17 рази. Між активністю фактора Віллебранда й ступенем агрегації тромбоцитів встановлено сильної сили зв'язок $r=0,850$ ($p<0,001$), а з кількістю тромбоцитів зворотній зв'язок середньої сили $r=-0,440$ ($p<0,001$).

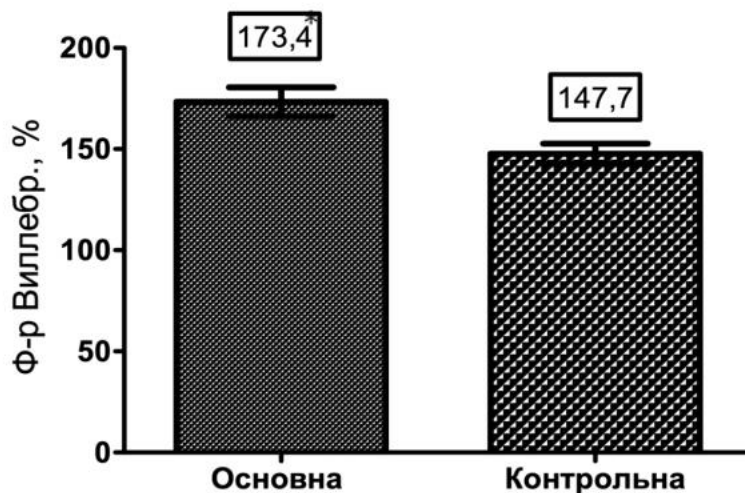


Рис. 1. Активність фактора Віллебранда в досліджуваних групах.
Примітка. * - різниця показників статистично вірогідна з контролем ($p<0,05$).

Висновки.

Аналіз показників системи гемостазу дає змогу твердити, що для вагітних із невиношуванням вагітності в анамнезі притаманні зміни в усіх ланках гемостазу. Для вагітних із невиношуванням вагітності характерне порушення в судинно-тромбоцитарній ланці гемостазу, що характеризується підвищенням активності фактора Віллебранда в 1,17 рази; активацією коагуляційної ланки зі зниженням середнього значення міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) на 7 % ($p=0,002$), протромбінового індексу — на 5,9% ($p=0,021$), АЧТЧ на 16,8 % ($p<0,001$) та підвищення середнього рівня Д-дімеру на 22 % ($0,90$ [$0,60-1,175$] проти $0,50$ [$0,40-0,50$] мкг ФЕО/мл, $p<0,001$).

Список використаних джерел:

1. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik, R., Christiansen, O. B., Elson, J., Kolte, A. M., Lewis, S., Middeldorp, S., Mcheik, S., Peramo, B., Quenby, S., Nielsen, H. S., van der Hoorn, M. L., Vermeulen, N., & Goddijn, M. (2023). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Human reproduction open*, 2023(1), hoad002. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad002>
2. Nybo Andersen, A. M., Wohlfahrt, J., Christens, P., Olsen, J., & Melbye, M. (2000). Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 320(7251), 1708–1712. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7251.1708>
3. Youssef, A., Lashley, L., Dieben, S., Verburg, H., & van der Hoorn, M. L. (2020). Defining recurrent pregnancy loss: associated factors and prognosis in couples with two versus three or more pregnancy losses. *Reproductive biomedicine online*, 41(4), 679–685. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.05.016>
4. Pei, C. Z., Kim, Y. J., & Baek, K. H. (2019). Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects. *Obstetrics & gynecology science*, 62(4), 212–223. <https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.4.212>