

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Дубик Людмила Василівна

Гриф

Прим. № _____

УДК 618.39-021.3-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИЧНИХ ЗАХОДІВ ПРИ РАННІХ
СПОНТАННИХ АБОРТАХ**

222 - Медицина

(14.01.01 – акушерство та гінекологія)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Л.В. Дубик

Науковий керівник: Юзько Олександр Михайлович, доктор медичних наук,
професор

Чернівці – 2021

АНОТАЦІЯ

Дубик Л.В. Удосконалення діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» (14.01.021 – акушерство та гінекологія) – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2021.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального науково-практичного завдання акушерства і гінекології, що полягає в удосконаленні діагностичних заходів при ранніх спонтанних абортах. На основі результатів клінічного та лабораторно-інструментального обстеження жінок з патологічним перебігом першого триместру вагітності обґрунтоване нове вирішення важливої задачі акушерства, яка полягала у встановленні небезпеки ранніх репродуктивних втрат на підставі оцінки рівня метаболітів дисфункції ендотелію, морфофункціональної гетерогенності тромбоцитів, розладів гемостазу і матково-плацентарного кровоплину. Встановлено збільшення концентрації ендотеліну-1 в 3-5 разів та зниження рівня оксиду нітрогену в 1,7-2 рази й Е-селектину в 1,3-1,6 у крові вказує на розвиток ендотеліальної дисфункції у жінок з патологією вагітності. Зазначене зниження концентрації оксиду нітрогену та Е-селектину, які є основними стимуляторами утворення цГМФ, а також збільшення рівня ендотеліну-1 ведуть до зниження кількості цГМФ, що збільшує вміст кальцію у тромбоцитах і гладких м'язах. Іони кальцію – обов'язкові учасники усіх фаз гемостазу і скорочення м'язів. Тому падіння рівня оксиду нітрогену може призводити до вазоконстрикції в судинах матки та до активації агрегації тромбоцитів, а у кінцевому підсумку – до невиношування вагітності.

У жінок із загрозою викидня спостерігається тенденція до зменшення кількості тромбоцитів і до підвищення концентрації фібриногену, у той час як при спонтанному аборті та вагітності, що не розвивається, зареєстровані відповідні достовірні зміни зазначених показників – у 1,5 і 2 рази відповідно. Показником активації внутрішнього шляху згортання служить зменшення величини активованого часткового тромбопластинового часу: з $(32,7 \pm 2,8)$ с – при неускладненій вагітності – до $(24,9 \pm 2,6)$ с у пацієнток з вагітністю, що не розвивається. При невиношуванні ранньої вагітності виявлені наступні порушення в системі гемостазу: гетерогенність циркулюючої популяції тромбоцитів (зниження вмісту тромбоцитів „спокою”, поява дегенеративно-змінених і підвищення частки високоактивованих клітин). При ультразвуковому дослідженні пацієнток з клінічними проявами загрози аборту та самовільного викидня встановлено зниженням індексу резистентності та індексу пульсації маткових, радіальних і спіральних артерій. При вагітності, що не розвивалася, розміри ембріона не відповідали нормативним значенням цього терміну гестації. Серцебиття ембріона не визначалося. Величини ІР та ІП статистично не відрізнялися від показників при неускладненій вагітності у ці ж терміни – $(0,80 \pm 0,04)$ і $(0,69 \pm 0,09)$, а у 7-8 тиж. гестації у 18 з 29 жінок (62,1 %) встановили різке підвищення індексу резистентності та індексу пульсації усіх груп маткових артерій. При гістологічному і гістохімічному дослідженні встановлено, що найбільш виражені морфологічні зміни відмічаються в артеріях і венах ендометрію, зміни в інших судинах є мінімальними і непостійними. В артеріях ендометрію відмічається високий рівень процесів десквамації ендотелію, високий рівень процесів окиснювальної модифікації білків, а в третині випадків – фібриноїдний некроз окремих артерій з руйнуванням субендотеліальних базальних мембран. А у венах ендометрію спостерігається високий рівень процесів десквамації ендотелію та високий рівень процесів окиснювальної модифікації білків (навіть більший, ніж в артеріях), в частині вен

– з ліпофусцинозом ендотелію, що вказує і на підвищену пероксидацію ліпідів, має місце венозне повнокров'я.

Ендотеліальна дисфункція, гетерогенність циркулюючої популяції тромбоцитів, варіабельність середніх морфометричних показників тромбоцитів, а також їх гіперфункція є основними тригерами гемокоагуляційних розладів з вираженим тромбоутворенням, розповсюдженою запальноклітинною лейкоцитарною інфільтрацією, формуванням абсцесів з ділянками колікваційних і розповсюджених коагуляційних некрозів, що ведуть до виключення важливих структурних компонентів у зоні анатомічного контакту ворсин хоріону та ендометрію.

Наукова новизна отриманих результатів. Розширені уявлення про патогенез ранніх втрат вагітності. Уперше вивчено вміст маркерів дисфункції ендотелію (ЕТ-1, оксиду нітрогену, Е-селектину) в периферичній крові жінок з ранніми репродуктивними втратами. Показано, що основними ознаками дисфункції ендотелію судин є збільшення концентрації ЕТ-1 і зниження рівнів оксиду азоту та Е-селектину.

Предикторами мікротромбозів у міжворсинчастому просторі при ранніх втратах вагітності є зміни рівнів маркерів дисфункції ендотелію (оксиду нітрогену, Е-селектину та ЕТ-1) у поєднанні з гетерогенністю циркулюючої популяції тромбоцитів (підвищення вмісту активованих клітин, збільшення їх розмірних параметрів), що погіршують адекватний матково-плацентарний кровоплин.

Вперше встановлені основні тригери гемокоагуляційних розладів у вигляді ендотеліальної дисфункції, гетерогенності циркулюючої популяції тромбоцитів, варіабельності середніх морфометричних показників тромбоцитів, а також їх гіперфункції і змін показників матково-плацентарного кровотоку.

Практичне значення отриманих результатів.

Запропоновано 3 способи прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності:

1. шляхом визначення вмісту маркера дисфункції ендотелію оксиду азоту, і при зниженні його рівня в 1,7-2 рази щодо нормативного показника, прогнозують наявність ендотеліальної дисфункції та загрозу викидня у ранні терміни вагітності;
2. шляхом визначення вмісту маркера дисфункції ендотелію ендотеліну-1 і при підвищенні його концентрації в 3-5 разів щодо нормативної концентрації, прогнозують наявність ендотеліальної дисфункції та загрозу викидня у ранні терміни вагітності;
3. шляхом визначення вмісту маркера дисфункції ендотелію Е-селектину, і при зниженні його рівня в 1,3-1,6 рази щодо нормативного рівня, прогнозують наявність ендотеліальної дисфункції та загрозу викиднів у ранні терміни вагітності.

Наукові розробки впроваджено в практику лікувально-профілактичних закладів України, зокрема, КНП «ТОКПЦ» Мати і дитина Тернопільської обласної ради, КНП «Івано-Франківський обласний перинатальний центр Івано-Франківської обласної ради», КНП «Чернівецький обласний перинатальний центр», КНП Снятинська багатoproфільна лікарня СМР), що підтверджено відповідними актами впровадження. Результатами впровадження є підвищення якості діагностично-лікувальних заходів при ранніх спонтанних абортах.

Матеріали дисертації використовуються в лекційному курсі та на практичних заняттях акушерсько-гінекологічними кафедрами Буковинського державного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Ключові слова: ранні спонтанні викидні, ендотеліальна дисфункція, ендотелін-1, оксид нітрогену, Е-селектин, тромбоцити, фібриноген, гемодинамічні порушення, гіперкоагуляція.

ANNOTATION

Dubyk L.V. Improvement of diagnostic-therapeutic measures with early spontaneous miscarriages. – Qualifying scientific work as a manuscript. The thesis to obtain the academic degree Doctor of Philosophy (PhD) on specialty 222 – «Medicine» (14.01.021 – Obstetrics and Gynecology) – Bukovinian State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, 2021.

The thesis presents a theoretical generalization and new solution of an urgent scientific-practical task in Obstetrics and Gynecology consisting in improvement of scientific-practical measures with early spontaneous miscarriages. On the basis of the results obtained in the course of clinical and laboratory-instrumental examinations of women with pathological course of pregnancy, a new solution of an important obstetrical task is substantiated. It involves identification of danger of early reproductive loss on the basis of evaluation of the level of endothelial dysfunction metabolites, morphofunctional heterogeneity of platelets, disorders of hemostasis and uterine-placental blood flow. The concentration of endothelin-1 increased 3-5 times as much, nitric oxide decreased 1,7-2 times as much, and E-selectin –1,3-1,6 times as much in the blood, which is indicative of the development of endothelial dysfunction in women with pathology of pregnancy. Indicated decrease of nitric oxide and E-selectin concentrations are the main stimulators of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) formation. An increased level of endothelin-1 results in reduction of cGMP amount, which increases calcium content in platelets and smooth muscles. Calcium ions are compulsory participants of all the phases of hemostasis and muscle contraction. Therefore, reduced level of nitric oxide can lead to vasoconstriction in the uterine vessels and activation of platelet aggregation resulting in miscarriage.

Women with the threat of miscarriage have a tendency to reduced amount of platelets and increased fibrinogen concentration, while during spontaneous miscarriage and undeveloped pregnancy appropriate reliable changes of the above parameters are registered – 1,5 and 2 times as much respectively.

The indicator of activation of the clotting internal way is decrease in the amount of activated partial thromboplastin time: from $(32,7 \pm 2,8)$ sec – with uncomplicated pregnancy – to $(24,9 \pm 2,6)$ sec in patients with undeveloped pregnancy.

The following disorders in the hemostasis system are found with miscarriage in early pregnancy: heterogeneity of a circulating population of platelets (decrease of platelet content „of rest”, appearance of degenerative-changed cells and increase in the amount of highly activated cells).

Histological and histochemical examinations found that the most pronounced morphological changes are found in the arteries and veins of the endometrium, while changes in other vessels are minimal and variable. A high level of endothelial desquamation processes, protein oxidation modification processes are found in the arteries of the endometrium, and in a third of cases – fibrinoid necrosis of certain arteries with destruction of the subendothelial basal membranes. High level of endothelial desquamation processes and protein oxidation modification processes are found in the veins of the endometrium as well (even higher than in the arteries). Endothelial lipofuscinosis is found in a part of the veins which is indicative of an increased lipid peroxidation. Plethora of veins is observed.

Endothelial dysfunction, heterogeneity of the circulating population of platelets, variability of average morphometric parameters of platelets, and their hyperfunction are the major triggers of blood coagulation disorders with marked formation of clots, spread inflammatory cellular leukocyte infiltration, formation of abscesses with the areas of colliquative and diffuse coagulative necrosis, resulting in exclusion of important structural components in the area of anatomical contact of the villous chorion and endometrium.

Scientific novelty of the results obtained. The conception concerning pathogenesis of early loss of pregnancy is advanced. For the first time the content of endothelial dysfunction markers (ET-1, nitric oxide, E-selectin) in the peripheral blood of women with early reproductive loss is investigated. An increased concentration of ET-1 and decreased levels of nitric oxide and E-selectin are found to be the major signs of vascular endothelial dysfunction.

Predictors of microthrombosis in the inter-villous space with early miscarriages are changes in the levels of endothelial dysfunction markers (nitric oxide, E-selectin and ET-1) in combination with heterogeneity of the circulating population of platelets (an increased content of activated cells, enlargement of their sizes), which deteriorate an adequate uterine-placental blood flow.

The major triggers of blood coagulation disorders are determined in the form of endothelial dysfunction, heterogeneity of the circulating population of platelets, variability of average morphometric parameters of platelets and their hyperfunction.

Practical value of the results obtained.

Three methods to prognosticate miscarriages in the early terms of pregnancy are suggested:

1. By means of determining the content of endothelial dysfunction marker – nitric oxide; in case its level decreases 1,7-2 times as much concerning the normal parameter, endothelial dysfunction and threat of miscarriage in the early terms of pregnancy can be prognosticated;
2. By means of determining the content of endothelial dysfunction marker – endothelin-1; in case of increase of its 3-5 times as much concerning the normal concentration, endothelial dysfunction and threat of miscarriage in the early terms of pregnancy can be prognosticated;
3. By means of determining the content of endothelial dysfunction marker – E-selectin; in case its level decreases 1,3-1,6 times as much concerning the

normal level, endothelial dysfunction and threat of miscarriage in the early terms of pregnancy can be prognosticated.

The results of the scientific investigation are introduced into the practical work of therapeutic-preventive institutions of Ukraine (Municipal Non-Profit Institution (MNPI) «Ternopil Regional Clinical Perinatal Center» Mother and Child, MNPI «Ivano-Frankivsk Regional Perinatal Center of Ivano-Frankivsk Regional Council», MNPI «Chernivtsi Regional Perinatal Center»), which is confirmed by appropriate implementation acts. The results of implementation are an improved quality of diagnostic-therapeutic measures with early spontaneous miscarriages.

Materials of the research are used in the lecture course and practical classes held by the Departments of Obstetrics and Gynecology at Bukovinian State Medical University, Ivano-Frankivsk National Medical University, and I.Ya. Horbachevskyi Ternopil National Medical University.

Key words: early spontaneous miscarriage, endothelial dysfunction, endothelin-1, nitric oxide, E-selectin, platelets, fibrinogen, hemodynamic disorders, hypercoagulation.