

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'язях. 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 тромбoplastинового часу: з $(32,7 \pm 2,8)$ с – при неускладненій вагітності – до $(24,9 \pm 2,6)$ с у пацієток 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 пацієток з клінічними проявами загрози аборту та самовільного викидня встановлено зниженням індексу резистентності та індексу пульсації маткових, радіальних і спіральних артеріях. При вагітності, що не розвивалася, розміри ембріона не відповідали нормативним значенням цього терміну гестації. Серцебиття ембріона не визначалося. Величини ІР та ІІІ 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 коліквацийних 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 E-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 багатопрофільна 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, E-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. Horbachevskiy Ternopil National Medical University.

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

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Дубик ЛВ. Роль системи гемостазу у патогенезі репродуктивних втрат. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;1:81-4. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.9663> (Дисертант виконала дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала матеріал, підготувала статтю до друку).
2. Дубик ЛВ, Юзько ОМ, Приймак СГ. Роль Е-селектину у розвитку невиношування вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(2):73-7. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.11> (Дисертант виконала дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала матеріал, підготувала статтю до друку).
3. Dubyk LV, Yuzko OM, Chernetska NV, Kolotylo TR. Early pregnancy and endothelial dysfunction. Wiadomości Lekarskie; 2020;73(4):743-5. doi: 10.36740/WLek202004122 (Дисертант виконала дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала матеріал, підготувала статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Дубик ЛВ, Юзько ОМ. Особливості перебігу вагітності при ендотеліальній дисфункції. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Пріоритети розвитку медичних наук у ХХІ столітті; 2017 Бер 17-18; Одеса. Одеса: Південна фундація

медицини; 2017, с. 100-3. *(Дисертант виконала дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала матеріал, підготувала тези до друку).*

5. Дубик ЛВ. Значення ендотеліальної дисфункції при ранніх втратах вагітності. In: International research and practice conference Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine; 2017 Apr 28-29; Lublin, Poland. Lublin; 2017, p. 122-5. *(Дисертант виконала дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала матеріал, підготувала тези до друку та доповідь).*

6. Дубик ЛВ. Ендотеліальна дисфункція як фактор ранніх викиднів. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети; 2019 Лют 21-22; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 45-6. *(Дисертант виконала дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала матеріал, підготувала тези до друку).*

7. Дубик ЛВ. Зміни в системі гемостазу при спонтанних викиднях, що відбулися на тлі ендотеліальної дисфункції. В: Матеріали VI Міжнар. медико-фарм. конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2019; 2019 Кві 2-5; Чернівці. ВІМСО Journal. 2019; 2019:19. *(Дисертант виконала дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала матеріал, підготувала тези до друку та доповідь).*

8. Дубик ЛВ. Роль Е-селектину у розвитку акушерських ускладнень. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку; 2021 Січ 29-30; Львів. Львів: ГО Львівська медична спільнота; 2021, с. 34-36. *(Дисертант виконала дослідження, статистично опрацювала та проаналізувала матеріал, підготувала тези до друку та доповідь).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

9. Дубик ЛВ, Юзько ОМ. Роль системи гемостазу у патогенезі репродуктивних втрат (огляд літератури). Буковинський медичний вісник.

2017;21(2 Ч 2):134-6. doi:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.76 (*Дисертант опрацювала та проаналізувала джерела літератури, підготувала статтю до друку*).

10. Дубик ЛВ, Юзько ОМ, Никифор ЛВ. Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок із загрозливим абортom на фоні ендотеліальної дисфункції. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;8(4):54-9. doi:<https://doi.org/10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.11> (*Дисертант виконала дослідження, підготувала статтю до друку*).

радіальних і спіральних артеріях.....	92
РОЗДІЛ 5. ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОМЕТРІЮ В МІСЦІ ІМПЛАНТАЦІЇ ПЛІДНОГО ЯЙЦЯ ПРИ РАННІХ СПОНТАННИХ АБОРТАХ.....	111
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	124
ВИСНОВКИ.....	138
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	140
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	141
ДОДАТКИ.....	166

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ
І ТЕРМІНІВ**

NO	-	оксид нітрогену
ЕД	-	ендотеліальна дисфункція
ЕД-1	-	ендотелін-1
HLA	-	human leucocyte antigens
ПОЛ	-	перекисне окислення ліпідів
ВРО	-	вільного радикального окиснення
ІМТ	-	індекс маси тіла
ПТІ	-	протромбіновий індекс
АЧТЧ	-	активованій частковий тромбопластиновий час
EDRF	-	endothelium derived relaxing factor
МА	-	маткові артерії
ІР	-	індекс резистентності
ІІ	-	індекс пульсації
АМК	-	аномальні маткові кровотечі

ВСТУП

Актуальність проблеми. Проблема втрат вагітності продовжує залишатися однією з найактуальніших і соціально значущих у сучасному акушерстві [8]. За даними МОЗ України, майже кожна п'ята бажана вагітність завершується достроково. При цьому близько 72-80 % репродуктивних втрат припадає на перший триместр [14]. Із зазначених втрат частота самовільних абортів ще вища, оскільки в їх число входить також велика кількість ранніх, субклінічно перебігаючих викиднів. Це підтверджують дані американських авторів – 50 % жінок втрачають вагітність ще до того, як дізнаються про це [189, 223]. Подібну сумну статистику наводять й сусідні країни [21, 49, 68, 74, 132]. Стабільність частоти невиношування вагітності вказує на труднощі, що виникають при веденні цієї групи пацієнток. З одного боку, вони зумовлені багатоманітністю етіології і патогенетичних механізмів захворювання. З другого – недосконалістю використовуваних діагностичних методик і відсутністю адекватного моніторингу ускладнень, що виникають під час вагітності [1, 161].

За узагальненими даними світової літератури, серед причин втрат вагітності близько 7 % припадає на хромосомні аномалії, що трапляються в 50 % викиднів у I триместрі [109, 181]. Ендокринні причини невиношування вагітності, серед яких провідними є недостатність лютеїнової фази фертильного циклу, гіперпролактинемія і дисфункція щитоподібної залози, складають 8-20 % випадків переривання вагітності [17]. Близько 12-15 % жінок з невиношуванням вагітності мають анатомічні особливості матки, які в більшості випадків поєднуються з порушеннями її функціонального стану (аномалії розвитку матки, генітальний інфантилізм, істміко-цервікальна недостатність, внутрішньоматкові синехії). Одне з провідних місць серед причин невиношування займають латентно і хронічно перебігаючі інфекційно-запальні захворювання [143, 205], а також порушення рецепторної активності ендометрію у пацієнток з великим паритетом і внутрішньоматковими втручаннями (у зв'язку з розвитком хронічного ендометриту). Велике значення у вивченні патогенезу ранніх гестаційних втрат приділяється виявленню імунних порушень, зумовлених ало-

та автоімунними механізмами. Проте у 20-40 % причини невдалої вагітності залишаються невідомими [115, 165].

Останніми роками при обговоренні генезу більшості акушерських ускладнень особливу увагу відводять пошкодженням периферичної судинної системи. Гіперперфузія тканин, що виникає внаслідок вазоконстрикції, гіповолемії, порушень реологічних властивостей крові та гіперкоагуляції з розвитком ДВЗ-синдрому неминуче призводить до ішемічних пошкоджень у тканинах різних органів з формуванням поліорганної недостатності [159]. Провідне місце в цьому процесі належить функціональному стану ендотелію судин, який є одним з головних факторів регуляції судинного тону, імунних реакцій організму, стану мікроциркуляції та усіх її складових [121].

Відомо, що ендотелій має унікальну здатність реагувати на різні гуморальні зміни доквілля продукцією судинозвужувальних і судинорозширювальних факторів, баланс яких і визначає тонус гладких м'язових клітин [19, 139].

Серед численних факторів ендотеліального походження визнаними маркерами ендотеліальної дисфункції є оксид азоту (NO) і ангіотензинперетворювальний фермент. Крім того, останніми роками велике значення в розвитку ендотеліальної дисфункції відводять ендотелінам, здатним як безпосередньо, так і опосередковано через генерацію оксиду азоту і утворення ангіотензину-II впливати на судинний тонус [5].

У доступній нам літературі не вдалося знайти вичерпних відомостей про детальне вивчення дисфункції ендотелію та її вплив на тромбоцитарну ланку гемостазу при ранніх репродуктивних втратах, що стало основою для поглибленого дослідження ролі ендотеліопатій у прогнозуванні патологічного перебігу першого триместру вагітності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною комплексної науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету «Сучасні аспекти збереження та відновлення репродуктивного здоров'я жінки при акушерській і гінекологічній патології» (номер держреєстрації

0116U002939). Автор – виконавець фрагмента НДР.

Мета роботи – запропонувати критерії прогнозування ранніх спонтанних викиднів на підставі оцінки рівня метаболітів дисфункції ендотелію, морфофункціональної гетерогенності тромбоцитів, розладів гемостазу.

Для досягнення зазначеної мети поставлені наступні **основні завдання дослідження:**

1. Вивчити вміст маркерів дисфункції ендотелію (ендотеліну-1, оксиду азоту, Е-селектину) в периферичній крові жінок з ранніми репродуктивними втратами.

2. Виявити зв'язок маркерів ендотеліальної дисфункції зі структурними особливостями тромбоцитів і змінами показників плазмової ланки гемостазу;

3. Встановити зв'язок між рівнем маркерів дисфункції ендотелію та показниками матково-плацентарного кровоплину й оцінити значення зазначених маркерів у розвитку морфофункціональних змін хоріону жінок з ранніми втратами вагітності;

4. Розробити критерії прогнозування ранніх втрат вагітності на підставі аналізу отриманих даних;

5. Розробити комплекс удосконалених заходів щодо профілактики та лікування ранніх перинатальних втрат.

Об'єкт дослідження – ранні спонтанні викидні.

Предмет дослідження – дисфункція ендотелію судин, тромбоцитарна і плазмова ланки гемостазу, вітальна морфометрія тромбоцитів, доплерометричне дослідження матково-плацентарного кровоплину, а також морфологічне дослідження матково-плацентарних судин.

Методи дослідження – використані загальноприйняті методи клінічного та лабораторно-інструментального обстеження жінок з ранніми втратами вагітності; визначення маркерів дисфункції ендотелію, гемостатичних показників; вітальна комп'ютерна фазова морфометрія тромбоцитів периферичної крові; доплерометрія маткових, спіральних і радіальних артерій;

гістологічне дослідження біоптатів плідного яйця й ендометрію при завмерлій вагітності та самовільному викидні.

Наукова новизна роботи. 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 нітрогену та Е-селектину.

Встановлено, що 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.

Встановлені основні тригери гемокоагуляційних розладів у вигляді ендотеліальної дисфункції, гетерогенності циркулюючої популяції тромбоцитів, варіабельності середніх морфометричних показників тромбоцитів, а також їх гіперфункції.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі виявлених зв'язків між рівнем маркерів ендотеліальної дисфункції (ЕТ-1, оксиду нітрогену, Е-селектину), морфофункціональними особливостями тромбоцитів периферичної крові та морфологічними особливостями ендотелію спіральних артерій розроблено алгоритм реабілітаційних заходів у жінок з ранніми репродуктивними втратами, що дозволяє планувати наступну вагітність з мінімальним ризиком несприятливого висліду. Цими критеріями можуть бути: збільшення концентрації ЕТ-1, зниження рівнів оксиду нітрогену та Е-селектину; порушення в системі гемостазу, пов'язані з розвитком гіперкоагуляції і гетерогенністю циркулюючої популяції тромбоцитів, а також розлади матково-плацентарного кровотоку.

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 показника, прогнозують наявність ендотеліальної дисфункції та загрозу викиднів у ранні терміни вагітності.

Впровадження результатів роботи у практику. 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», 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.

Особистий внесок здобувача. Дисертантка разом з науковим керівником здійснили інформаційно-патентний пошук за темою дисертаційного дослідження, аналітичний огляд літератури, визначили мету і завдання роботи. Авторка брала участь у підборі методик досліджень, виборі методів обстеження

вагітних, морфологічному дослідженні матково-плацентарних судин, аналізі ефективності передгравідарної підготовки. Дисертанткою самостійно оцінені рівні маркерів дисфункції ендотелію, гемостатичних показників, здійснені цитоморфометрія клітин крові, доплерометричне дослідження, статистична обробка результатів. Наведені у дисертаційній роботі дані отримані та оброблені авторкою самостійно. Дисертантка також самостійно здійснила аналіз результатів досліджень вагітних, написала усі розділи дисертації. Викладені в роботі ідеї, наукові висновки належать авторці та сформульовані нею самостійно. Співавторство інших дослідників у друківаних працях, опублікованих за матеріалами дисертації, полягає у їх консультативній допомозі та участі в діагностичних і лікувальних процесах.

Апробація результатів дисертації. Основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження оприлюднено на: науково-практичній конференції «Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті: матеріали міжнародної науково-практичної конференції» (м. Одеса, 17-18 березня 2017 року); International research and practice conference «Innovative technology in medicine experience of Poland and Ukraine»: Conference Proceedings (April 28-29, 2017, Lublin); «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» (м. Чернівці, 21-22 лютого 2019 року); VI Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО 2019 (м. Чернівці, 2-5 квітня 2019 року); «Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку» (м. Львів, 29-30 січня 2021 року).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 10 наукових праць: 4 статті (1 – одноосібна) – у фахових наукових виданнях України; 1 стаття – в іноземному періодичному виданні, яке входить до науково-метричної бази Scopus, 5 тез доповідей у матеріалах з'їздів, конгресів та конференцій. Отримано 3 деклараційних патенти на корисну модель: Патент України на корисну модель № 133265 МПК(2006.01), А61Р 15/06 (2006.01). Спосіб прогнозування викиднів у ранні терміни / Юзько О.М., Рак Л.М., Дубик Л.В. - Заявка № u201811194; Бюл. № 6/2019 від 25.03.2019 р.; Патент України на корисну модель № 133266

МПК(2006.01), А61Р 15/06 (2006.01). Спосіб прогнозування викиднів у ранні терміни / Юзько О.М., Рак Л.М., Дубик Л.В. - Заявка № u201811196; Бюл. № 6/2019 від 25.03.2019 р. та Патент України на корисну модель № 133267 МПК(2006.01), А61Р 15/06 (2006.01). Спосіб прогнозування викиднів у ранні терміни / Дубик Л.В. - Заявка № u201811197; Бюл. № 6/2019 від 25.03.2019 р.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 183 сторінках, ілюстрована 15 таблицями, 33 рисунком і 4 формулами, складається із вступу, огляду літератури, описання матеріалу і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатку. Обсяг основного тексту дисертації – 115 сторінки. Список використаних літературних джерел, що містить 226 наукових праць (95 – кирилицею та 131 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

ЕТІОЛОГІЧНА Й ПАТОГЕНЕТИЧНА ОЦІНКА РАННІХ ВТРАТ ВАГІТНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Повторні втрати вагітності – проблема сучасного світу, яка стосується не лише однієї жінки, але й суспільства в цілому.

Вивчення питань репродукції людини протягом останніх десятиліть перебуває в центрі уваги вчених світу. У 80-х роках минулого століття Всесвітньою організацією охорони здоров'я була сформульована концепція безпечного материнства. Вона включала сукупність заходів, що стосуються проблем соціально-економічного, правового і медичного характеру і спрямованих на створення умов, які сприяли б народженню бажаних дітей в оптимальні вікові періоди без негативного впливу на здоров'я і життя жінок. Відповідно до цієї концепції, багатьма країнами розроблені та прийняті державні національні програми забезпечення безпечного материнства [25, 191]. В Україні державна програма «Репродуктивне здоров'я нації» була затверджена постановою Кабінету Міністрів України від 27 грудня 2006 року № 1849.

Один з головних напрямків у вирішенні проблеми охорони материнства й дитинства пов'язаний зі зниженням репродуктивних втрат. Повторні втрати вагітності є одним з провідних факторів, що впливають на рівень народжуваності, перинатальної і ранньої дитячої смертності. Ця проблема має і психосоціальний аспект, у зв'язку з тим, що вагітність, яка не відбулася, стає тяжкою психічною травмою, що нерідко призводить до відмови від наступної вагітності [162, 163]. На початок XXI століття проблема репродуктивних втрат стала однією з найактуальніших у репродуктології України. За даними МОЗ (2015 рік), прямі репродуктивні втрати від невиношування вагітності щороку становлять 36-40 тис. ненароджених дітей, що разом з передчасними пологамі становить вагому частину репродуктивних і демографічних втрат [64, 132]. 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 [26], що сформувався аномально.

За даними американських дослідників, 50 % жінок втрачають вагітність ще до того, як дізнаються про це [189, 194, 223]. У першому триместрі вагітності трапляється 25 % репродуктивних втрат на кшталт самовільного викидня з 7 по 12 тижнів гестації [118].

Ряд авторів вважає, що у міру збільшення терміну гестації число втрат вагітності знижується [171]. Проте, на підставі проведених досліджень, встановлено, що термін гестації 17-22 тижні також слід відносити до критичних [81]. Вади розвитку плоду становлять п'яту частину (14-22 %) від усіх репродуктивних втрат у цих термінах [46].

Багато авторів показали у своїх дослідженнях, що ранні терміни вагітності є найважливішим етапом для наступного розвитку плоду і новонародженого, оскільки в цей період відбувається закладка і формування усіх органів і систем плоду [41, 61].

У перші тижні гестації самовільному перериванню вагітності, як правило, передують загибель ембріона або плоду. Розглядаючи причини репродуктивних втрат у ранні терміни, багато дослідників мають на увазі не причини викидня, а етіологічні та патогенетичні механізми загибелі ембріона [187, 204]. Втрати вагітності часто є наслідком не однієї, а декількох причин, які діють одночасно або послідовно. Дуже важливо з'ясувати причину і зрозуміти патогенез припинення гестації для призначення саме патогенетичного, а не симптоматичного лікування, яке часто є вже неефективним.

Існує багато класифікацій можливих причин репродуктивних втрат. Багато авторів [10, 47] виділяють материнські, плацентарні, плодові, середовищні причини втрат вагітності. Подібний поділ може бути зручним і практично корисним, проте, в реальній ситуації усі ці фактори навряд чи можливо розділити. Ці й інші міркування вказують на недостатнє вивчення проблеми й

обумовлюють потребу продовження обговорення питань етіології втрат вагітності.

1.1. Етіологія невиношування вагітності

При узагальненні етіологічних класифікацій репродуктивних втрат стає очевидним, що найчастішими причинами несприятливого результату вагітності є: фактори довкілля (несприятливі побутові й екологічні умови, виробничі шкідливості, токсикоманії та ін.), екстрагенітальні захворювання матері, хронічні інфекційні процеси геніталій, ендокринні порушення, пухлини, аномалії будови статевих органів, різні патологічні автоімунні процеси в організмі, генетичні зміни в одного з подружжя. Оскільки усі перераховані патогенні фактори досить добре вивчені й описані в літературі, у цьому огляді зупинимося лише на основних з них.

На думку більшості дослідників і лікарів, втрати вагітності слід відносити до поліетіологічної форми патології [79, 144, 183].

Стосовно такого фактора ризику як вік, думки дослідників досить суперечливі. Так, за даними В.І. Кулакова (2005) та інших вчених [2, 18, 142, 214], провідним фактором ризику репродуктивних втрат є вік жінок понад 30 років. У той же час ряд інших дослідників [87, 169] виявили, що найбільше прогностичне значення мають неповнолітні жінки. В одному з досліджень останніх років у галузі ювенільного акушерства встановлено, що ранній початок сексуальних зв'язків і неоднозначне ставлення до контрацепції призводить до виникнення небажаної вагітності й можливих її переривань шляхом штучного абортів, що у свою чергу значно знижує репродуктивний потенціал майбутнього покоління [87, 140, 149].

Варто відзначити особливо важливу роль дії несприятливих факторів довкілля і шкідливих звичок на репродуктивну функцію жінки. „Нездорове” екологічне середовище (забруднена питна вода, тютюновий дим, токсичні речовини у повітрі), а також надмірне фізичне й емоційне навантаження, недостатній відпочинок є одними з факторів ризику втрат вагітності [72, 159].

Серед соціальних чинників і факторів, не пов'язаних із оточуючим середовищем, крім екологічних впливів, виробничих шкідливостей, алкоголізму, наркоманії особливо підкреслюється значення для нормального розвитку майбутньої дитини умов проживання, побуту, психічного стану матері з початку вагітності [140, 181], тобто переважно епігенетичних порушень. Дія різних патогенних факторів зазвичай реалізується у тих чи інших змінах в організмі вагітної, що у свою чергу викликають порушення закладки ембріональних тканинних структур у період первинного органогенезу, що характеризується високою інтенсивністю процесів диференціації та росту клітин. Це призводить до переривання вагітності або зупинки розвитку плоду.

Ряд авторів вважає, що однією з основних причин репродуктивних втрат на ранніх термінах гестації є генетичні порушення [76, 120, 225]. Виділяють ефекти генних і хромосомних мутацій, пов'язаних зі змінами генетичного матеріалу, що проявляються облігатно, або лише під впливом зовнішніх пошкоджень [220]. Хромосомні аномалії починають проявляти свою дію вже в зиготі, будучи для людини потужним фактором внутрішньоутробної загибелі організму, що розвивається. Тому при грубих хромосомних порушеннях вагітність, як правило, переривається в найбільш ранні терміни (до 3-4 тижнів), що відповідає природному відбору [76, 78, 202]. Останніми роками активно вивчається роль головного комплексу гістосумісності подружжя HLA (human leucocyte antigens) в генезі репродуктивних втрат. Думки про роль різних класів HLA неоднозначні. Одні автори вважають, що класи HLA діагностично не значущі для виявлення причин втрат вагітності. Інші дослідники відзначають роль антигенів системи HLA в етіопатогенезі репродуктивних втрат [180, 223].

За даними багатьох авторів, гормональні порушення, що обумовлюють втрати вагітності, характеризуються передусім гіпофункцією яєчників, що супроводжується функціональною неповноцінністю ендометрію. Це перешкоджає нормальній імплантації та подальшому розвитку яйцеклітини [105, 107, 166]. Порушення гіпофізарної регуляції менструального циклу і вторинні порушення функції яєчників призводять до формування синдрому полікістозних

яєчників, при якому в 40-80 % випадків вагітність закінчується спонтанним абортom [116] і розвитку таких гінекологічних захворювань, як ендометріоз, міома матки, на тлі яких кожна третя вагітність переривається в першому триместрі.

Переконливих даних про можливу патогенетичну роль функціональної гіперпролактинемії в сучасній літературі не наводиться, проте природно припустити, що ця патологія є наслідком гіпоталамо-гіпофізарних порушень, що повторно призводять до неповноцінності лютеїнової фази і втрати вагітності. Крім того, пролактин може безпосередньо впливати на тканини-мішені за допомогою рецепторів клітин зернистого шару фолікула, порушуючи стероїдогенез [115, 135]. Велика роль (21-48 % серед гормональних порушень) в етіології ранніх репродуктивних втрат відводиться гіперандрогенії [40, 68]. Підвищена секреція андрогенів може бути яєчникового, надниркового генезу, а найчастіше – змішаного. Кожна з цих клінічних форм має особливості порушення продукції гонадотропних, стероїдних гормонів.

Раніше вважали, що велика частина ранніх репродуктивних втрат обумовлена функціональними порушеннями, в основі яких лежить гормональний дисбаланс [17, 104]. Досі багато авторів вважають, що саме адекватний рівень прогестерону в периферичній крові жінки впливає на підтримку ранньої вагітності й належить до прогностичних показників розвитку гестації у перші 8 тижнів [119, 201]. В той же час досить відомостей про те, що на розвиток ембріона естріол має більший вплив, ніж прогестерон і пролактин [99]. Дослідження деяких авторів показують, що адекватний рівень прогестерону в периферичній крові жінки не забезпечує сприятливий перебіг вагітності, оскільки у пацієток з репродуктивними втратами в анамнезі має місце автоімунний хронічний ендометрит [119, 210]. Також значний вплив на виникнення вагітності і її вдале завершення мають гормони щитоподібної залози [155, 219].

Питання про етіологічну роль інфекції активно дискутується в літературі. Одні дослідники вважають, що інфекція – одна з найважливіших причин як

звичного, так і спорадичного невиношування вагітності [26]. Інші вважають, що для спорадичного переривання, можливо, інфекція відіграє роль, а для звичного – ні [100]. При цьому доведено, що інфекційно-запальні захворювання матері є найчастішою причиною репродуктивних втрат. Величезна роль відводиться умовно-патогенній флорі (кишкова паличка, стрептококи, золотистий стафілокок та ін.).

Відзначено підвищення ризику втрати вагітності за наявності генітальної інфекції. Більшість дослідників вважають, що у виникненні генітальної інфекції велике значення мають асоціації мікроорганізмів (стафілококів, ентеробактерій, анаеробів, стрептококів, герпес-вірусів, хламідій, гонококів). У той же час монокультури трапляються порівняно рідко [11].

Пильну увагу акушерів-гінекологів привертає хламідійна інфекція, мікоплазма, уреоплазма, стрептокок групи В, гемофільна паличка, вірус простого герпесу [23, 215].

За даними ряду авторів [15, 57] хламідії часто виступають як збудники (частіше один зі збудників) гострих і хронічних сальпінгітів, спричиняючи в 30-50 % випадків малосимптомні й субклінічні процеси, тяжкість яких не відповідає істинній вираженості деструктивних та інфільтративних змін у придатках матки. В більшості випадків змішана інфекція обумовлена поєднанням гарднерел, хламідій, мікоплазм та уреоплазм. Наявність таких мікробних асоціацій сприяє не лише кращій адаптації хламідій до внутрішньоклітинного паразитування, але й синергічно посилює патогенні властивості кожного учасника цієї асоціації, дозволяючи їм краще протистояти захисним механізмам організму та дії фармакологічних препаратів [3, 123]. Ускладнення, що викликаються змішаною інфекцією, зазвичай бувають тяжчими і складніше піддаються лікуванню, ніж при моноінфекції.

Безумовно, неможливо оцінити повний перелік інфекційних агентів, здатних впливати на репродуктивні втрати. Саме тому у кожної конкретної пацієнтки з цією патологією необхідно проводити ретельне бактеріологічне, серологічне і вірусологічне дослідження.

Гострі та хронічні захворювання геніталій викликають як скороминуші, так і безповоротні зміни в ендометрії. Ці зміни часто локалізуються в зоні плацентарного ложа, що призводить до порушень ранньої плацентациї [77, 172]. Механізм дії інфекційного агента в різних ситуаціях різний. В одному випадку на тлі запальних захворювань шийки матки у жінок можливе порушення бар'єрної функції цервікального слизу, що може призвести до поширення інфекції на ендометрій і згодом до несприятливого висліді вагітності. Інший важливий механізм дії інфекційного агента – це розвиток хронічного ендометриту [141], особливо при безсимптомній персистенції мікроорганізмів. Не лише запальний процес, що розвивається в ендометрії під впливом збудника, але й сам збудник призводить до зміни рецепторного апарату [178]. При цьому підвищення концентрації стероїдних рецепторів ендометрію можна вважати компенсаторним механізмом підтримки фізіологічного стану репродуктивної системи жінки, а зниження вмісту ДНК в ядрі – біологічно доцільним процесом авторегуляції клітин, що перешкоджає внутрішньоклітинному розмноженню збудника за рахунок уповільнення проліферативних процесів у клітинах ендометрію [42].

Враховуючи те, що практично усі збудники під впливом інфекційної інтоксикації проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр, це сприяє зниженню специфічної та неспецифічної резистентності організму, що підвищує ризик втрати вагітності.

Нині серед імунних аспектів ранніх репродуктивних втрат велику увагу привертає роль імунореактивності [124, 131, 161, 222]. Для прогнозування результату вагітності широко використовують ELI-P-тест, в основі якого лежить виявлення підгруп регуляторних автоантитіл. Різні патологічні стани (вірусні інфекції, радіація, хімічні агенти, стреси) призводять до збільшення або аномального зниження їх рівня [112, 143].

В останні роки з'явилися роботи, присвячені дослідженню процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) під контролем системи фізіологічного

антиоксидатного захисту в регуляції метаболізму клітин і патогенезі різних захворювань.

Організм вагітної відповідає на дію різних факторів низкою як загальних неспецифічних реакцій на рівні окремих систем: зміною імунного та ендокринного статусу; так і на клітинному рівні: порушенням процесу ПОЛ [80].

За даними В. Е. Радзинського (2016), патологічні стани, в яких істотну роль відіграє посилення вільного радикального окиснення (ВРО), об'єднуються в групу вільнорадикальної патології [179]. Ряд ускладнень вагітності, такі як спонтанний аборт, належать до цієї групи. Серед існуючих факторів, що порушують життєдіяльність клітини, значна роль належить активації процесів ПОЛ. Виявлене зниження активності захисної системи при вагітності в першому триместрі може служити основою для доклінічної діагностики розвитку плацентарної недостатності [66, 221]. Нині встановлено, що розвиток багатьох патологічних процесів у клітинах пов'язаний з порушенням бар'єрної і структурної функції їх мембран. При існуванні дисбалансу між рівнем утворення продуктів ліпопероксидації та вмістом антиоксидантів в організмі створюється несприятливий фон для настання й розвитку вагітності, особливо в першому триместрі, коли тканини плодового яйця найчутливіші до дії будь-яких пошкоджувальних факторів [20, 65].

В наш час багато дослідників намагається з'ясувати, чи впливає переривання вагітності, у тому числі штучне, на перебіг і результат наступних гестацій [39, 160]. У період з 2015 по 2019 рр. у всьому світі проводилося в середньому 73,3 млн штучних (безпечних і небезпечних) абортів в рік. На кожну тисячу жінок у віці 15-44 років припадало 39 штучних абортів [101]. Так, за даними ВООЗ, щорічно у світі роблять 53 млн абортів. При цьому показник числа абортів на 1000 жінок фертильного віку відрізняється в різних країнах, й Україна, на жаль, показує не кращі результати. Так, наприклад, в Нідерландах кількість абортів становить 5,3, у Фінляндії – 11,7, у Великобританії – 14,2, тоді як в Україні – 19,1 на 1000 жінок репродуктивного віку. На сьогодні відмічена

тенденція до зниження як загального числа абортів, так і поліпшення співвідношення «пологи:аборт» (вже 1:0,9, за даними офіційної статистики, і 1:1,6-1,7, за експертними оцінками, порівняно з недавнім минулим, коли це співвідношення було 2:3-2:4). При цьому артифіціальним абортom все ж завершуються більше 40 % вагітностей. Аборт – це біологічний стрес, що розвивається внаслідок руйнування ендокринної системи вагітності, а також в 25 % випадків –ендометрит [158].

Відомо, що найбільшу шкоду здоров'ю завдає переривання саме першої вагітності, тим більше у юних жінок [50, 147]. Дослідження, проведені в різних країнах, включаючи Україну, показали, що близько 25-35 % дівчат мали сексуальні контакти до 16 років, а у віці 16-19 років – від 40 до 70 %. При цьому підліткам властиві випадковий характер статевиx зв'язків, неосвіченість у питаннях профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом, і небажаної вагітності [117, 151, 162]. На жаль, одним з вирішень проблеми підліткової вагітності є аборт. Згідно з офіційною статистикою, щорічно у світі у 5 млн підлітків вагітність закінчується абортom. За даними МОЗ України (2019 р.), частота штучного переривання вагітності досягає 19,1 на 1000 жінок репродуктивного віку), що впливає на фертильність і перебіг наступної вагітності та пологів. Штучне переривання вагітності і пов'язані з ним ускладнення призводять до смерті майже кожної десятої жінки. При цьому у дівчаток-підлітків абортom завершується до 75 % перших вагітностей [47, 169].

Аналіз існуючих робіт показав, що думки з приводу впливу першого абортu на репродуктивну функцію в майбутньому, неоднозначні. Багато авторів вважають, що вагітність після абортu перебігає з великим числом ускладнень [24, 103]. У той же час, за даними інших авторів, ризик втрати вагітності у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі при наступних гестаціях не вище, ніж у популяції [36, 156].

Частим ускладненням наступної гестації за наявності в анамнезі перерваної першої вагітності, за даними ряду авторів, вважаються невиношування і недоношення [113]. Встановлено, що частота передчасних

пологів у жінок з перериванням першої вагітності в анамнезі в 1,5-4 рази вище ніж у першовагітних [39, 177, 218]. Деякими авторами встановлено, що у жінок після абортів в анамнезі ризик загрози переривання наступної вагітності збільшується в 1,5 рази.

Слід зазначити, що жінки, які навіть зберегли фертильність після абортів (чи абортів), виношують наступну вагітність в умовах хронічного, частіше автоімунного, ендометриту. Ендометрит як реалізована системна запальна відповідь обумовлює інфертильність, дефекти імплантації, невиношування. А вагітності, що виношуються в умовах ендометриту, якщо і не перериваються мимоволі, то перебігають у несприятливих умовах, що формують затримку розвитку плоду або призводять до перинатальної захворюваності та смертності. У структурі індукованих абортів останнім часом упевнено відвойовує місце медикаментозний аборт [160]. Так, у Франції медикаментозне переривання вагітності використовують у 70 % від загального числа абортів. Для порівняння, в Україні переривання вагітності до 6 тижнів цим методом виконується тільки в 25 % випадків. Доведено, що використання медикаментозного абортів дозволяє знизити частоту і тяжкість ускладнень в 10-14 разів. Останніми роками у світі розроблені й широко використовуються нові ефективні схеми переривання вагітності [138].

1.2. Патогенез ендотеліальної дисфункції

Ендотелій, за класичним визначенням – це одношаровий пласт спеціалізованих клітин, що вистилають зсередини кровоносні, лімфатичні судини і порожнини серця. Найбільш вивченими є будова і функції ендотелію судин. У тілі людини середньої ваги міститься близько 1,8 кг ендотеліоцитів або один трильйон клітин [114]. За сучасними уявленнями, ендотелій – не просто напівпроникна мембрана, що забезпечує незмочуваність судини, але й активний найбільший ендокринний орган, дифузно розсіяний по усіх тканинах [94]. Одна з основних функцій ендотелію полягає в збалансованому виділенні регуляторних субстанцій, що забезпечують цілісну роботу системи кровообігу.

Виділяють два варіанти фізіологічної секреторної активності ендотелію – базальну або постійну (синтез NO, простацикліну) і стимулюючу секрецію. Базальна секреція у фізіологічних умовах підтримує тонус судин і забезпечує неадгезивність ендотелію для формених елементів крові [129]. Стимулююча секреція – виділення біологічно активних речовин при стимуляції або пошкодженні ендотелію (фактор Віллебранда, активатор тканинного плазміногену, ендотелін-1 та ін.). Наприклад, синтез NO посилюється при динамічній нарузі м'язових елементів судини, зниженому вмісті кисню в тканині, у відповідь на викид у кров ацетилхоліну, гістаміну, норадреналіну, брадикініну, АТФ та ін. [102, 182].

Усі речовини, що синтезуються ендотеліоцитами, за типом дії можна розділити так.

1. Фактори, що впливають на тонус гладкої мускулатури судин:

- констриктори (ендотелін, ангіотензин II, тромбоксан A₂);
- дилататори (оксид нітрогену – NO, простациклін – PGI₂, ендотеліальний фактор деполяризації – EDHF).

2. Фактори гемостазу:

- протромбогенні (тромбоцитарний фактор росту – PDGF, інгібітор активатора плазміногену, фактор Віллебранда, ангіотензин IV, ендотелін-1);
- антитромбогенні (оксид нітрогену, тканинний активатор плазміногену, простациклін (PGI₂)).

3. Фактори, що впливають на ріст і проліферацію:

- стимулятори (ендотелін-1, ангіотензин II, супероксидні радикали);
- інгібітори (оксид нітрогену, простациклін (PGI₂), C-натрійуретичний пептид).

4. Фактори, що впливають на запалення:

- стимулятори (фактор некрозу пухлини (TNF- α), супероксидні радикали);
- інгібітори (оксид нітрогену, C-натрійуретичний пептид) [190].

Відомо три основні фактори, що стимулюють секреторну активність ендотелію [89]:

- зміна швидкості кровоплину – збільшення тиску зрушення (наприклад, підвищення артеріального тиску);
- циркулюючі і/або «внутрішньостінкові» нейрогормони (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, брадикінін, аденозин, гістамін та ін.);
- фактори, що виділяються з тромбоцитів при їх активації (серотонін, АДФ, тромбін).

У нормі, у відповідь на стимуляцію, ендотелій реагує посиленням синтезу речовин, що викликають розслаблення гладком'язових клітин судинної стінки, передусім NO [168]. Оксид нітрогену, як ендотеліальний фактор розслаблення, відкритий у 1980 р. Р. Фешготтом та И. Завадски. Три американських учених Роберт Фурхготт (Robert F. Furchgott), Луїс Ігнаро (Louis J. Ignarro) і Ферид Мурад (Ferid Murad) за це відкриття отримали у 1998 р. Нобелівську премію. Метою учених було вивчення так званого ендотеліального фактора розслаблення судин (EDRF – endothelium derived relaxing factor). Несподіваним і важливим відкриттям виявився факт, що EDRF і є оксид нітрогену(NO) [90].

У нормально функціонуючому ендотелії низькі рівні NO постійно вивільняються для підтримки кровоносних судин у стані дилатації. Проте в певних кровоносних судинах (периферичні вени і великі церебральні артерії) нормальний ендотелій схильний до вивільнення судинозвужувальних речовин (супероксид аніон, тромбоксан A₂) [130, 137].

Речовини, що утворюються в ендотелії, перебувають у функціональній рівновазі з NO як частина системи зворотного зв'язку, що підтримує тонус судин в нормі. NO є основним стимулятором утворення цГМФ. Збільшуючи кількість цГМФ, він зменшує вміст кальцію у тромбоцитах і гладких м'язах. Іони кальцію – обов'язкові учасники усіх фаз гемостазу і скорочення м'язів. Тому кінцевий ефект NO – антиагрегантний, протизгортальний та вазодилататорний. Вазопротекторні функції NO полягають у модуляції вивільнення вазоактивних медіаторів, блокуванні окиснення ліпопротеїнів

низької щільності, пригніченні адгезії моноцитів і тромбоцитів до судинної стінки [58, 176]. Крім того, NO пригнічує експресію прозапальних генів судинної стінки, зокрема транскрипційного фактора NF κ B. Також оксид нітрогену виконує функції нейромедіатора, транслятора нервових імпульсів, відіграє важливу роль у процесах навчання і пам'яті [167, 173].

Таким чином, дія NO різноспрямована: пряма негативна інотропна, вазодилататорна, антиатеросклеротична (гальмує клітинну проліферацію), антитромботична, антиадгезивна (перешкоджає адгезії циркулюючих тромбоцитів і лейкоцитів до ендотелію, регулює розслаблення шлунка, кишкової стінки, ерекцію, дилатацію трахеї, спорожнення сечового міхура і деякі інші вісцелярні функції [150, 217].

У певних ситуаціях (наприклад, гостра гіпоксія або кровотеча) клітини ендотелію, навпаки, стають «причиною» вазоконстрикції, як за рахунок зниження продукції NO, так і внаслідок посиленого вироблення речовин з вазоконстрикторним ефектом – ендотеліну-1 (одного з найпотужніших вазоконстрикторів ендогенного походження) [75, 224].

Основний механізм дії ендотелінів полягає у вивільненні кальцію, що стимулює усі фази гемостазу, починаючи з агрегації тромбоцитів і закінчуючи утворенням червоного тромбу, скорочення і ріст гладких м'язів судин, що призводить до потовщення їх стінок і зменшення діаметру судин.

Таким чином, функції ендотелію складаються як баланс протилежних ефектів: посилення-послаблення судинного тону, агрегація-деагрегація клітин крові, збільшення-зменшення числа судинних клітин. У кожному конкретному випадку результат зумовлений концентрацією синтезованих речовин, між якими встановлена сувора залежність і рівновага [168].

При дії різних ушкоджувальних факторів (механічних, інфекційних, обмінних, імунокомплексних і т.п.) здатність ендотеліальних клітин звільняти релаксуючі речовини зменшується, тоді як утворення судинозвужувальних факторів зберігається або зростає, тобто формується стан, що позначається як дисфункція ендотелію [51, 196]. Іншими словами, ендотеліальна дисфункція –

це неадекватне (збільшене або знижене) утворення в ендотелії різних біологічно активних речовин [83, 195]. Відомо, що ендотеліальні клітини чутливі до різних ушкоджувальних факторів, таких як деформація зсуву, вільні радикали, запальні цитокіни, холестерин тощо. Найбільш ймовірною ланкою, що пошкоджується в ендотелії при перерахованих порушеннях, є система синтезу важливого ендотеліального фактора – оксиду азоту (NO) [70].

Ендотеліальна дисфункція – досить багатогранний процес, основними проявами якого є:

1. Порушення біодоступності NO: зниження синтезу NO, зменшення на поверхні ендотеліальних клітин кількості рецепторів (зокрема, мускаринових), подразнення яких у нормі призводить до утворення NO; посилення деградації NO (руйнування NO настає раніше, ніж речовина досягне свого місця дії).

2. Підвищення вироблення клітинами ендотелію ендотеліну-1 та інших вазоконстрикторних субстанцій [212].

Вивчення стану ендотелію судин при різноманітних патологічних процесах віднедавна стало звичним явищем у наукових дослідженнях [44, 45, 60]. Передусім було встановлено, що порушення функціонального стану ендотелію, зокрема активація та проліферація ендотеліальних клітин, цитокінова реакція та утворення інших прозапальних медіаторів, відіграє важливу роль при багатьох серцево-судинних захворюваннях (ішемічній хворобі серця, ішемічному інсульті), системних хронічних захворюваннях, що супроводжуються ангіопатією (цукровому діабеті, гіпертонічній хворобі), системному ендотоксикозі (гестозі) та ін. [13, 55, 91, 175]. Результати експериментальних і клінічних досліджень останніх років підтвердили теорію про важливий причинно-наслідковий зв'язок між виникненням і/або прогресуванням атеросклерозу та функціональним станом ендотелію [208, 209].

Дисфункція ендотелію може бути самостійною причиною порушення кровообігу в органі, оскільки нерідко провокує ангіоспазм або тромбоз судин, зокрема, спостерігається при ішемічній хворобі серця. З другого боку,

порушення регіонарного кровообігу (венозний застій, ішемія) також можуть призводити до дисфункції ендотелію [63, 184].

Здоровий ендотелій є ендогенним захистом від атеросклеротичного пошкодження судинної стінки [154]. Задовго до клінічних проявів атеросклерозу в інтимі та субендотеліальному шарі артерій запускається складний патогенетичний механізм формування атероми [127, 199].

Зміна експресії гена NOS-3 відбувається в атеросклеротично змінених судинній стінці [153], що призводить до стійкого вазоспазму, проліферації і гіперплазії інтим-медії, інфільтрації інтими макрофагами, активованими Т-лімфоцитами в зоні уражених судин. Дисфункціональний ендотелій, не синтезуючи достатніх кількостей оксиду нітрогену, активно продукує цитокіни і молекули клітинної адгезії [111, 212].

При порушенні функції або структури ендотелію різко змінюється спектр біологічно активних речовин, що виділяються ним. Ендотелій починає секретувати агреганти, коагулянти, вазоконстриктори і стає ініціатором (чи модулятором) багатьох патологічних процесів в організмі: атеросклероз, гіпертонія, інсульт, інфаркти [96].

В експериментальних дослідженнях встановлено, що дієта з високим вмістом жиру призводить до розвитку гіпертонії за рахунок підвищеного утворення вільних радикалів кисню (супероксид аніонів), які інактивують NO [95]. Високе споживання солі пригнічує дію NO в периферичних резистивних судинах. Фізичні вправи викликають збільшення продукції NO, як у нормотоніків, так і в пацієнтів з артеріальною гіпертонією. Доведено порушення вазомоторної активності ендотелію коронарних артерій у курців з тривалим стажем куріння.

Підвищення рівня оксиду нітрогену при активації індукцйбельної NOS-2 може мати прямий цитотоксичний ефект або при зв'язуванні із супероксиданіоном кисню давати нову сполуку – пероксинітрит, що відрізняється високою реакційною здатністю відносно клітинних структур і біологічних молекул з їх руйнуванням і клітинною загибеллю [38].

Встановлене пошкодження ендотелію в капілярах, судинах дрібного і середнього калібру головного мозку, в капілярах периферичної нервової системи при розсіяному склерозі, що свідчить про системність судинного синдрому [88].

На думку Дубенко О. Е. та співавт. (2009) [27], підвищення плазмової концентрації ендотеліну-1 є маркером гострого церебрального інфаркту. При дії різних несприятливих факторів ендотеліальна дисфункція проходить декілька фаз [49, 170]:

1) підвищена секреторна активність ендотеліоцитів – фаза компенсації (зворотна) в умовах зростаючих вимог до судинної системи;

2) порушення балансу ендотеліальної секреції – проміжна фаза (зворотна) порушення в системі продукції та інактивації, ускладнення співвідношень ендотеліальних факторів призводять до порушення власне бар'єрної функції ендотелію, підвищується його проникність для моноцитів, прозапальних цитокінів, ендотеліну-1 та ін. [136, 197];

3) структурно-метаболічне виснаження ендотелію – функціональне згасання, загибель і десквамація клітин, пригнічення їх регенерації – фаза декомпенсації (незворотна).

Таким чином, ендотеліальна дисфункція – це передусім дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, антипроліферативних, ангіопротекторних факторів (оксид нітрогену, простациклін, тканинний активатор плазміногену та ін.) і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних, прозапальних субстанцій (ендотелін, тромбоксан А₂, супероксиданіон, інгібітор тканинного активатора плазміногену, цитокіни та ін.) [106, 148, 182]. При цьому до кінця не ясним залишається питання первинності дисфункції ендотелію при кардіологічній патології, багатьох інфекційних недугах, а також при патології вагітності. Очевидно, що фактори ризику судинних захворювань (вік, паління, надлишкова вага, атерогенні дисліпідемії, гіпергомоцистеїнемія та ін.) рано чи пізно порушують баланс ендотеліальних судинних агентів, що врешті реалізується в ініціюванні та прогресі патологічних змін судин, у тому числі церебральних [110, 145].

Давно відомо, що позитивний ефект на функцію судинного ендотелію мають поліненасичені жирні кислоти, антиоксиданти вітаміни, а також L-аргінін. Встановлено, що оксид нітрогену в організмі людини синтезується з амінокислоти L-аргініну під впливом ферментів NO-синтаз (NOS).

Таким чином, ця незамінна амінокислота є субстратом для синтезу NO [84, 133]. Тому використання L-аргініну позитивно впливає на функцію судинного ендотелію, покращує ендотеліозалежну вазодилатацію як у пацієнтів з високим ризиком кардіоваскулярних захворювань, так і у здорових людей, без факторів ризику.

Як стверджують дослідники, L-аргінін можна застосовувати у комплексній терапії хворих з хронічною серцевою недостатністю з метою підвищення толерантності до фізичного навантаження [37, 183]. Завдяки збільшенню вироблення NO, L-аргінін може використовуватися для профілактики атеросклерозу, поліпшення реологічних властивостей крові, як антиагрегантний засіб і для підвищення толерантності до фізичного навантаження [97]. Крім того, L-аргінін сприяє виведенню з організму аміака за рахунок участі в орнітиновом циклі синтезу сечовини, тому може використовуватися при супутній патології печінки. L-аргінін – один з найефективніших стимуляторів продукції соматотропного гормону гіпофізу (гормону росту), сприяє поліпшенню настрою, робить людину активнішою, ініціативнішою і витривалішою.

Відомо, що великий ендотелін (великий ET) – невеликий пептид, що складається з 38 амінокислот, є біологічним попередником ендотеліну-1 (ET-1), найбільш потужного вазоконстриктора. Ендотеліни продукуються різними типами клітин, включаючи ендотеліальні клітини судин, і не судинні клітини, такі, як мезангіальні клітини, нирки, епітеліальні клітини [6, 35].

Після синтезу в цитоплазмі, великий ET піддається протеолітичному розщепленню, між амінокислотними залишками Trp21 і Val22, під дією ендотелін-перетворюючого фермента. Розщеплення здійснюється у

внутрішньоклітинних структурах і на поверхні клітини, в ході чого утворюється активний ET-1 і C-кінцевий фрагмент.

Фізіологічна значущість розщеплення великого ендотеліну виражається в 140-разовому збільшенні вазоконстрикторної активності при його розщепленні до ET-1, незважаючи на те, що обидва пептиди можуть визначатися в плазмі у приблизно еквімолярних концентраціях. Показано, що час напівжиття ET-1 в плазмі становить менше 1 хв, тоді як розщеплення великого ендотеліну здійснюється значно повільніше.

E-селектин – це глікопротеїд, який виробляється ендотеліальними клітинами у відповідь на запальний процес і відноситься до молекул клітинної адгезії. В стані спокою він, як правило, знаходиться у незначній кількості на ендотеліальних клітинах кровоносних судин [85]. Активація його продукції контролюється прозапальними цитокінами $TNF\alpha$, IL-1.

E-селектин є одним із факторів, які визначають функцію ендотеліальних клітин, і, відповідно, впливають на стан кровоносної системи плаценти. Він є важливим фактором формування плаценти та імплантації ембріона, забезпечує ендovasкулярну інвазію під час ранньої гестації [52]. Зниження E-селектину, який є одним із основних стимуляторів утворення цГМФ, веде до зниження кількості цГМФ, що збільшує вміст кальцію у тромбоцитах і гладких м'язах

Таким чином, аналізуючи вищевикладене, можна зробити висновок, що ендотелій судин є єдиним органом, що регулює гемодинаміку і перфузію відповідно до потреб кожного органу або тканини. Основним важелем впливу ендотелію є виділення ряду біологічно активних речовин, передусім – оксиду нітрогену.

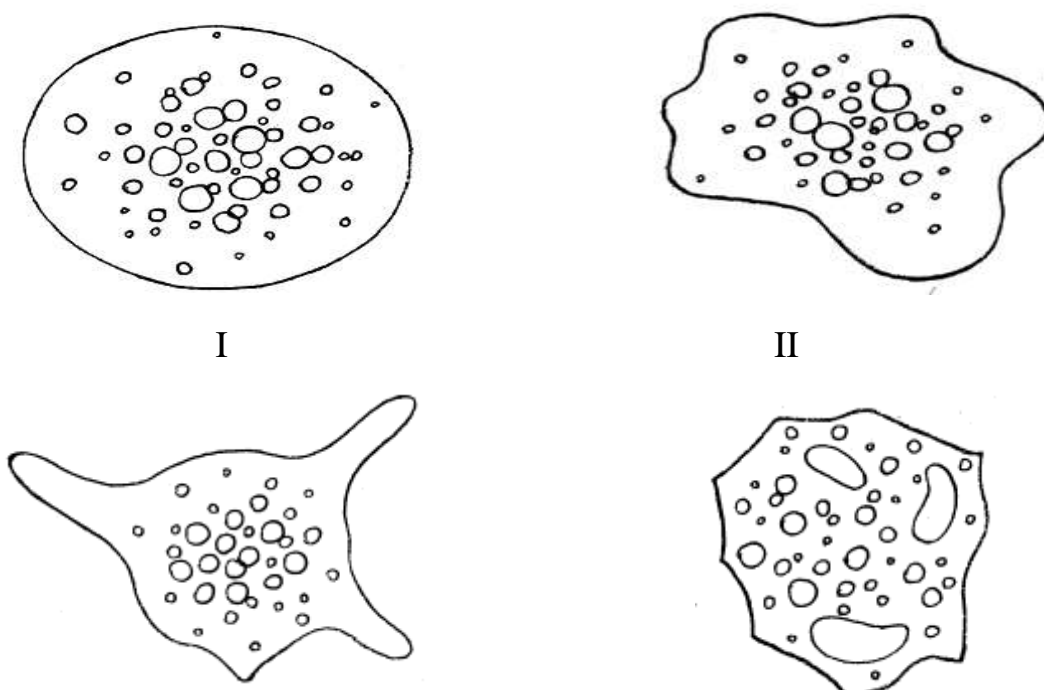
Від адекватного функціонування ендотеліоцитів залежать тонус судин (загальний судинний опір, артеріальний тиск), атромбогенність судинної стінки, активність тромбоцитів і згортаючої системи крові, запального, оксидантного процесу, а так само структурне збереження шарів судинної стінки і прояви атерогенезу [108, 168]. Очевидно, що порушення цих регуляторних впливів призведе до змін в органах і системах, які служать патогенетичною основою для

багатьох патологічних процесів, таких як церебро- і кардіоваскулярна патологія [164].

На сьогодні підтверджена участь судинного ендотелію в різних патологічних процесах, що призводять до ішемічно-гіпоксичних, мікроциркуляторних порушень: зміна секреції оксиду нітрогену та ендотеліну-1, зміна ендотелійзалежних механізмів вазорегуляції, активація окиснювальних процесів, гемореологічні порушення, активація тромбоцитарної ланки гемостазу, ініціація проліферативних процесів гладком'язових клітин судин, ушкодження ендотеліоцитів [129, 213]. У зв'язку з цим набуває великого значення подальше вивчення тонких механізмів судинного патогенезу і при різноманітній акушерсько-гінекологічній патології, зокрема ранніх втратах вагітності.

1.3. Роль системи гемостазу у патогенезі репродуктивних втрат

Ретроспективний аналіз літератури й отримана нами база цих фазово-інтерференційних зображень клітин дозволили виділити та ідентифікувати 4 морфологічні типи живих тромбоцитів, що характеризують той чи інший ступінь їх активації. Основою для дискримінації структурно змінених клітин служили різні варіанти їх форми, характеру рельєфу поверхні, наявності псевдоподій, їх кількість і величина (рис. 2.2).



III

IV

Рис. 1.1. Схема морфофункціональних типів тромбоцитів периферичної крові: I – тромбоцит „спокою”; II – тромбоцит з низьким рівнем активності; III – високоактивований тромбоцит; IV – дегенеративно-змінений тромбоцит.

Важливо враховувати, що параметри фазового зображення містять інформацію не лише про просторово-об’ємні характеристики живої клітини, але й її оптичні властивості, зокрема, внутрішньоклітинну анізотропію. Величина показника заломлення, вимірювана в кожній точці цитооб’єкту, безпосередньо залежить від концентрації, хімічного складу, агрегатного стану внутрішньоклітинної речовини, наявності або відсутності органел і включень. Зміна будь-якої з вказаних умов знаходить віддзеркалення в характерних локальних трансформаціях фазового зображення клітини.

В умовах фізіологічної норми більшість тромбоцитів була представлена плоскими, округлими клітинами з гладкою або складчастою поверхнею – „гладкі” та „рифлені” дискоцити, що відповідали I типу. До II морфологічного типу тромбоцитів були віднесені клітини округлої або неправильної форми з гладкою або складчастою поверхнею і 1-3 короткими (менше діаметру клітини) відростками-псевдоподіями – виростами поверхневої мембрани – „ехіноцити” 1-го класу. Клітини, що мають близько 2-5 довгих (більше діаметру клітини) відростків-„антен”, представляли III тип і відрізнялися великим різноманіттям форм: від плоских дисків до клітин неправильної химерної форми – „ехіноцити” 2-го класу. Тромбоцити неправильної форми з нерівною горбистою поверхнею, великою кількістю відростків різної довжини і численними вакуолями були віднесені до IV морфологічного типу – дегенеративно-змінених клітин.

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 [7, 98, 206, 211]. 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, послабленням фібринолітичної активності антитромбіну III при деякому зменшенні його вмісту. Ці особливості є компенсаторно-приспосовними і потрібні як для нормального формування фетоплацентарного комплексу, так і для обмеження крововтрати під час пологів.

Патогенетичні механізми переривання вагітності ранніх термінів обумовлені переважно активацією системи гемостазу і реалізуються зазвичай через патологію судинної стінки, розвиток інфарктів плаценти, що проявляється симптомами відшарування трофобласту або хоріону [125, 185]. На думку дослідників, у 80 % пацієток з втратою вагітності ранніх термінів виявляються гемостазіологічні зміни, що сприяють гіперкоагуляції [122]. 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 [152, 193].

Відомо, що тромбоцити та їх функціональні властивості беруть велику участь у розвитку вагітності ранніх термінів. Останнім часом багатьма авторами вивчаються морфологічні особливості тромбоцитів периферичної крові у жінок з різними ускладненнями вагітності, у тому числі ранніми репродуктивними втратами. Проте найбільше досліджень було присвячено терміну після 13 тижнів гестації [157].

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 [166, 192].

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 [92]. Інші дослідники застосували цей спосіб для аналізу гемостатичної активності тромбоцитів та ефективності корекції порушень гемостазу [198]. Е. Ю. Кисельова (2009), використовуючи метод комп'ютерної фазометрії, ідентифікувала 6 різних типів тромбоцитів: дискоцити гладкі й рифлені, дискехіноцити I і II порядку, сфероцити, дегенеративно-змінені клітини [43]. Було показано, що зміна форми клітин і їх розмірних параметрів відображає рівень активації тромбоцитарної ланки гемостазу в III триместрі при фізіологічній вагітності та тяжкому ступеню 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, алей 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 [54]. На можливість ефективного використання комп'ютерної морфометрії тромбоцитів в акушерській практиці вказують роботи багатьох авторів [53, 93].

Аналізуючи дані світової літератури, можна відзначити, що практично усі зміни тромбоцитів при вагітності були вивчені, як правило, у пацієток у третьому триместрі, що пов'язано з високою частотою гестозів і, як наслідок, геморагічних змін [203]. Проте вивчення патологічних процесів та особливостей змін клітин периферичної крові не менш важливе і в ранні терміни вагітності. Окремі роботи, присвячені дослідженню ускладнень вагітності першого триместру, показали достовірне зниження кількості тромбоцитів, підвищення

тромбоцитопоезу, зниження середньої тривалості життя тромбоцитів, а також активацію тромбоцитарної ланки гемостазу при загрозі невиношування і мимовільному аборті. При цьому практично усі зміни тромбоцитів були описані й проаналізовані у невагітних жінок-донорів [67]. Таким чином, зазначені дані вимагають подальшого поглибленого вивчення.

Отже, аналізуючи дані світової літератури, можна встановити, що у структурі репродуктивних втрат, невиношування вагітності, особливо в першому триместрі, займає 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 обумовлює 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 однозначний зв'язок невиношування ранніх термінів зі змінами системи гемостазу. Досліджені 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 усі зміни тромбоцитів були описані й проаналізовані у невагітних жінок-донорів. Найбільша кількість досліджень, присвячених аналізу тромбоцитарних змін при вагітності, здійснена, як правило, в пацієток у третьому триместрі, що пов'язано з високою частотою гестозів. Проте вивчення патологічних процесів в ендотелії судин і спектру біологічно

активних речовин, що виділяються ним, не менш важливе і в ранні терміни вагітності.

Поza сумнівом, ці дані вимагають подальшого поглибленого вивчення. Вважаємо, що для з'ясування цих питань особливо цінними можуть стати дослідження секретованих ендотелієм судин біологічних речовини, зокрема оксиду азоту. Ймовірно, вже в осяжному майбутньому це знайде широке застосування і у клінічній практиці.

За матеріалами даного розділу опубліковано:

1. Дубик Л.В., Юзько О.М. Роль системи гемостазу у патогенезі репродуктивних втрат (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. Том 21, № 2 (82), ч. 2, 2017. – С. 134-136.
2. Дубик Л.В., Юзько О.М. Особливості перебігу вагітності при ендотеліальній дисфункції. Пріоритети розвитку медичних наук у ХХІ столітті: матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса, 17-18 березня 2017 року). – Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2017. – С. 100-103.
3. Дубик Л.В. Значення ендотеліальної дисфункції при ранніх втратах вагітності. International research and practice conference «Innovative technology in medicine experience of Poland and Ukraine»: Conference Proceedings, April 28-29, 2017. Lublin. P. 122-125.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених вагітних

Дослідження виконане протягом 2017-2019 рр. на кафедрі акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету.

Всього обстежено 153 вагітних, з них: 30 – з неускладненою вагітністю в терміні 6-12 тижнів (I група), 60 – із загрозою мимовільного аборту (II група), 34 – зі спонтанним абортom (III група) і 29 – з вагітністю, що не розвивається (IV група).

Критерії включення в основні групи: вік 18-45 років; наявність абортів і репродуктивних втрат в анамнезі; відсутність гінекологічних і екстрагенітальних захворювань у гострій і підгострій стадіях.

Критерії виключення: пацієнтки з антифосфоліпідним синдромом.

Програма дослідження включала:

- клінічну характеристику (153 дослідження);
- визначення маркерів дисфункції ендотелію (ендотеліну-1, оксиду азоту, Е-селектину) в периферичній крові (110 досліджень);
- цитоморфометрію клітин крові (153 дослідження);
- доплерометричне дослідження матково-плацентарного кровоплину (153 дослідження);
- морфологічне дослідження матково-плацентарних судин (38 досліджень);
- математичну обробку отриманих результатів.

2.2. Клінічна характеристика обстежених хворих і

методи дослідження

2.2.1. Анамнестичні відомості та об'єктивне обстеження

При зборі анамнезу звертали увагу на: вік, час появи першої менструації, характер менструальної функції, регулярність і тривалість циклів.

Екстрагенітальні захворювання виявляли в результаті комплексу клінічних, лабораторних і функціональних досліджень за спеціально розробленою програмою.

Статеве життя: з якого віку почалося, який шлюб за рахунком, перенесені гінекологічні захворювання та їх тривалість, перебіг і вислід. Дітородну функцію: паритет, відомості про кожну з попередніх вагітностей – результат для матері та плоду, перебіг пологів, післяродового періоду, оперативні втручання в пологах.

При зборі анамнезу додатково до загальноприйнятої методики використовували анкетування пацієнок з метою глибшого вивчення спадковості, виявлення факторів ризику ускладнень вагітності.

Після отримання необхідних анамнестичних даних приступали до зовнішнього огляду, при якому звертали увагу на статуру, розміри тазу, забарвлення шкіри й видимих слизових оболонок. Проводили антропометричне обстеження, вимірювання температури тіла, артеріального тиску, обстеження органів кровообігу, дихання, спеціальне гінекологічне обстеження, включаючи тести функціональної діагностики у вагітних.

Для вивчення біологічної речовини ендотелію судин (оксиду нітрогену) в сироватці крові були проведені спеціальні дослідження.

2.2.2. Визначення маркерів дисфункції ендотелію (ендотеліну-1, оксиду нітрогену, Е-селектину) в периферичній крові

Вміст маркерів дисфункції ендотелію: ендотеліну-1 (ЕТ-1), оксиду нітрогену (NO), Е-селектину вивчали за допомогою імуноферментних наборів при неускладненому та ускладненому перебігу вагітності.

Ендотелін-1

Кількісне визначення великого ендотеліну в сироватці крові здійснювали за допомогою імуноферментного набору ЗАТ „БиоХимМак” (Росія).

Хід роботи:

1. Відділяли сироватку центрифугуванням протягом 20 хв при 2000 g при 4 °С. Аліквотували зразки і зберігали їх при -25 °С.
2. Після приготування згідно з інструкцією розчинів утримували їх до досягнення кімнатної температури. Маркували положення стандартів, бланку, контролів і взірця на схемі аналізу з набору. Помічали згідно зі схемою стріпи мікропланшета. Одну лунку маркували як бланк.
3. Вносили по 50 мкл стандартів (зразків і контролів) у відповідні лунки в дублях. Лунка для бланка залишалася порожньою.
4. Додавали по 150 мкл біотинільованих антитіл в усі лунки, крім бланка і перемішували вміст.
5. Накривали стріпи плівкою та інкубували 4 год при кімнатній температурі в темряві.
6. Видаляли плівку зі стріпів. Повністю видаляли вміст лунок і промивали їх 5 разів 300 мкл розведеного буферу для промивань. Видаляли залишок рідини в лунках після останнього промивання перевертанням стріпів на фільтрувальний папір.
7. Вносили 200 мкл стрептавідин-HRPO до кожної лунки.
8. Накривали стріпи плівкою та знову інкубували 1 год при кімнатній температурі в темряві.
9. Видаляли плівку зі стріпів. Повністю видаляли вміст лунок і промивали їх 5 разів 300 мкл розведеного буферу для промивань. Видаляли залишок рідини в лунках після останнього промивання перевертанням стріпів на фільтрувальний папір.
10. Вносили 200 мкл субстрату в усі лунки.
11. Інкубували 30 хв при кімнатній температурі в темряві.
12. Додавали по 50 мкл стоп-розчину в усі лунки, ретельно перемішували вміст лунок.
13. Відразу ж підраховували оптичну щільність лунок при 450 нм з довжиною хвилі порівняння 630 нм.

14. Оптичну щільність бланка віднімали від значень оптичної щільності інших лунок. Калібрувальну криву будували на основі результатів виміру стандартів. Концентрації тестованих зразків визначали за калібрувальною кривою (рис. 2.1).

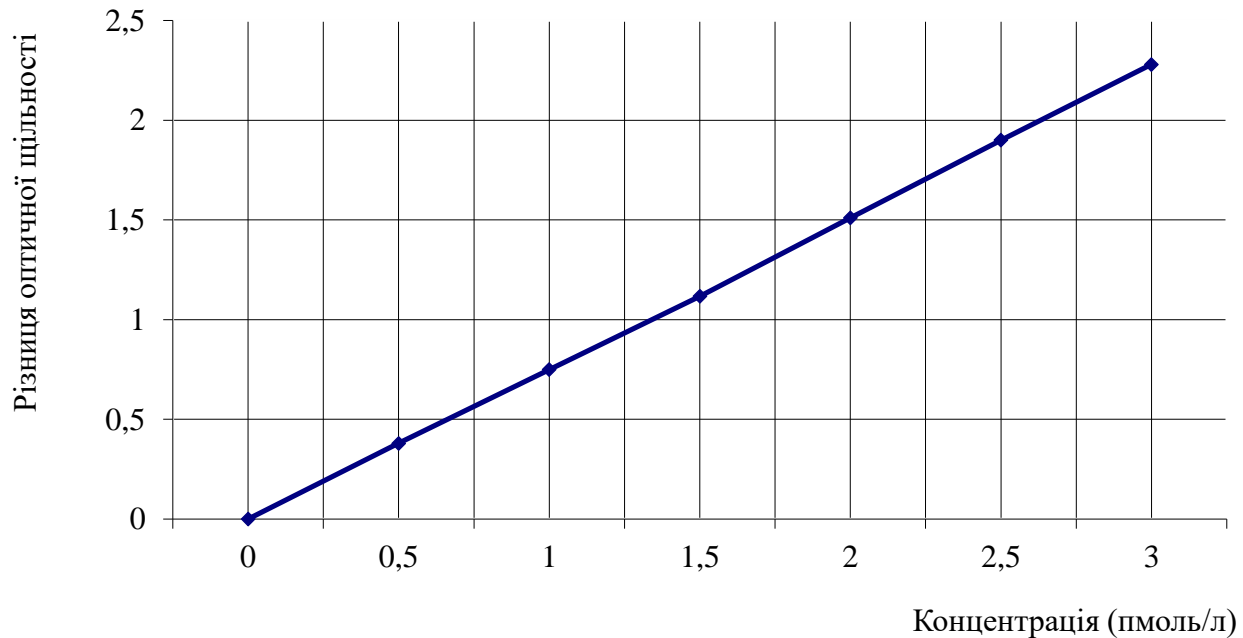
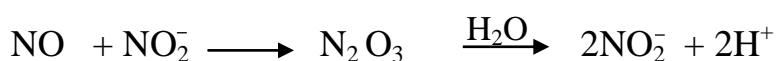
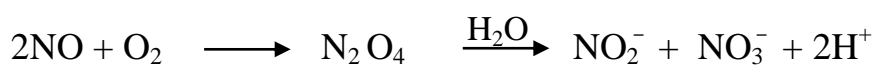


Рис. 2.1. Калібрувальна крива для визначення концентрації тестованих зразків.

Оксид азоту

NO постійно утворюється з L-аргініну за участю NO-синтаз і виділяється з ендотелію. Період напіврозпаду для NO обчислюється декількома секундами в умовах *in vitro* і становить частки секунди *in vivo*.

Нестабільність NO унеможливорює стандартні методи його визначення. Тест-система для визначення NO (ЗАТ «БіохімМак», (R&D Systems, Total Nitric Oxide Assay) заснована на принципі перетворення нітрату (NO_3^-) в нітрит (NO_2^-) в реакції, що каталізується ферментом нітрат-редуктазою.



Приготування розчинів:

1. Приготування 30 %-ного розчину сірчаноокислого цинку: наважку 30 г $ZnSO_4$ переносили до мірної колби на 100 мл, розчиняли у дистильованій воді, доводили об'єм до мітки.

Розчин зберігали у холодильнику протягом місяця.

2. Приготування розчину реактиву Гриса: наважку сухого реактиву Гриса 500 мг переносили до мірної колби на 100 мл, розчиняли повністю дистильованою водою, доводили об'єм до мітки дистильованою водою. Розчин зберігали в темряві в холодильнику протягом одного місяця.

3. Сухий відновлювач: 100 г барію сірчаноокислого, 4 г марганцю сірчаноокислого, 2 г цинкового пилу, 4 г реактиву Гриса. Все змішували у ступці, розтирали, зберігали до повного використання.

4. 12,5 %-ний розчин оцтової кислоти.

5. Приготування стандартного розчину нітриту натрію: 6,9 мг нітриту натрію розчиняли в 100 мл дистильованої води: концентрація 0,001 М (1 ммоль/л); із основного розчину готували 1-й робочий розчин: 0,1 мл основного розчину (0,1 ммоль) доводили до 100 мл дистильованою водою, отримували розчин з концентрацією 0,001 ммоль/л.

2-й робочий розчин: 1 мл 1-го робочого розчину (1 ммоль) доводили до 10 мл дистильованою водою. Концентрація 100 мкмоль/л. Із 2-го робочого розчину готували ряд розведень зконцентрацією 10; 20; 40; 60; 80; 100 мкмоль/л і проводили реакцію з реактивом Гриса.

Хід визначення.

1. Визначення нітрит-аніона (NO_2^-).

До 1,0 мл свіжої (сироватки) плазми крові без ЕДТА і без гепарину додавали 0,5 мл 30 %-ного сульфату цинку для депротейнізації. Ретельно змішували. Відцентрифугували протягом 15 хв при частоті обертання 3000 хв^{-1} . Супернатант зливали і до нього додавали рівний об'єм реактиву Гриса. Ретельно змішували, залишали при кімнатній температурі до розвитку рожевого

кольору. Вимірювали оптичну щільність на спектрофотометрі СФ-46 (ФЕК) при довжині хвилі 540 нм.

Розрахунок проводили на калібрувальному графіку, побудованому за нітритом азоту (концентрації від 10 до 100 мкм: 10; 20; 40; 60; 80; 100 мкм).

2. Визначення іонів нітрату та нітриту.

Оскільки основна маса оксиду азоту перетворюється на нітрати, то для визначення нітритів, нітрати необхідно відновлювати до нітритів. До 1,0 мл сироватки (плазми) крові (без ЕДТА, гепарину) додавали 0,5 мл 30 %-ного сірчаноокислого цинку для депротейнізації, ретельно змішували, відцентрифугували 15 хв при частоті обертання 3000 хв⁻¹. Супернатант зливали в суху чисту пробірку, в яку додавали 60 мг сухого відновлювача, ретельно перемішували та залишали на 15 хв при кімнатній температурі, періодично струшуючи. Додавали 1,0 мл 12,5 %-ної оцтової кислоти, струшували. Відцентрифугували 15 хв при частоті обертання 3000 хв⁻¹. Супернатант акуратно зливали в пробірки, вимірювали оптичну щільність при довжині хвилі 540 нм. Розрахунок проводили за калібрувальним графіком за відомими концентраціями нітриту натрію.

Отримували 3 результати: вміст нітрат-іонів (мкмоль/л), вміст нітрит-іонів (мкмоль/л) і загальний вміст нітрит та нітрат-іонів (мкмоль/л).

3. Контроль похибки вимірювань.

Визначення систематичної похибки вимірювань проводили за методом зливної сироватки. Результати вимірювання зливної сироватки кожного разу відмічали на контрольній карті. Результати, які попадали за межі контрольних вимірювань (+25), вказували на наявність недоліків у системі вимірювання.

Е-селектин

Е-селектин визначали у плазмі крові, яку забирали натще в пробірки з 3,8 % розчином натрію цитрату та центрифугували при 3000 об/хв. Для відділення плазми отримані зразки протягом 10 хв зберігали при температурі -20 °С до проведення аналізу методом ІФА.

Е-селектин визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи виробництва фірми Diaclone (Франція). Людський CD62E ELISA набір призначений для кількісного визначення «*in vitro*» розчинної адгезивної молекули ендотеліальних лейкоцитів ELAM-1 (CD62E) у плазмі, сироватці людини, буферному розчині або в культурі клітин. Він визначає як природний, так і рекомбінантний CD62E.

Під час першої інкубації антиген CD62E додавали в лунки. Після промивання, інкубували біотинолове моноклональне антитіло, специфічне до CD62E. Потім додавали ензим (стрептавідин-пероксидазу). Після інкубації і промивання (для видалення незв'язаних частинок із зразка), додавали розчин субстрату, який реагував зі зв'язаним ензимом і призводив до забарвлення, інтенсивність якого прямо пропорційна концентрації CD62E у зразку.

2.2.3. Вітальна комп'ютерна фазометрія біооб'єктів

Для прижиттєвої оцінки морфофункціонального стану клітин периферичної крові використовували метод комп'ютерної динамічної лазерної фазометрії, що є сукупністю способів пробопідготовки, комп'ютерної системи аналізу зображень, алгоритмів вимірів та ідентифікації фазових портретів клітин, методів статистичної обробки даних.

Забір крові здійснювали до вишкрібання стінок порожнини матки при ускладненому перебігу вагітності.

Дослідження проводили на базі комп'ютерних лазерних фазово-інтерференційних мікроскопів „Цитоскан” і „TomoLab”. У мікроінтерферометрії „Цитоскан” використаний метод реєстрації фази світла шляхом модуляції опорної хвилі, тобто апаратний спосіб. Розробники мікроскопа „TomoLab” використовували метод чотирьох фазових кроків, що дозволяє отримати програмне значення сумарного коефіцієнта заломлення в певній точці. Джерелом світла був лазер з довжиною хвилі 633 нм.

Суспензією клітин заповнювали камеру Горяєва, робоча поверхня якої має дзеркальне напилення. Після 3-5-хвилинного інтервалу, необхідного для

осідання клітин, знімали досліджувані цитооб'єкти. Оптимальний об'єм вибірки становить 50-100 клітин. Для досліджень використовували штатний 30-кратний мікрооб'єктив з числовою апертурою 0,65. Збільшення в каналі реєстрації становить $500\times$. Розмір повного зображення цитооб'єкту становив 128×128 px при мінімальному розмірі пікселя 3 нм. Для дослідження тимчасових процесів у топограмі зображення клітини вибирали довільний розтин і вимірювали локальні значення фази розсіяної хвилі в кожній з 32 точок вибраного клітинного профілю (з номером точки ототожнювалася реальна геометрична координата розтину). В основі принципу дії мікроскопа, що містить ідентичні об'єктиви в сигнальному і реперному плечах, лежить порівняння хвильового фронту, що пройшов крізь об'єкт, з опорним, відображеним від високоякісного дзеркала. Перетворення сигналу полягає в його дискретизації з наступним записом розподілу фаз у вигляді цифрової матриці a_x, y , розміром $m\times n$, де m – число рядків, n – число стовпчиків.

Мета вимірів – визначення фазової інформації, що міститься в об'єкті у вигляді залежної від координат X, Y оптичної товщини H .

$$H(X, Y) = [n(x, y) - n_c] \times h(x, y), \quad (2.1)$$

де, $n(x, y)$ – показник заломлення,

$h(x, y)$ – фізична товщина у напрямку Z ,

n_c – показник заломлення середовища.

Результат зворотного перетворення цифрового масиву у видиме зображення і відновлення фазового портрета об'єкту відображався на екрані монітора комп'ютера.

Кількісний аналіз даних здійснювали окремо за допомогою програмних засобів, розроблених у середовищі MATLAB. Результати розрахунків виводяться на дисплей у вигляді таблиці параметрів кожного об'єкту і серії графіків. Комплексний алгоритм фазометрії припускав автоматичне визначення заданих розмірних параметрів досліджуваних цитооб'єктів, статистичну обробку даних і документування результатів у вигляді протоколів I, II і III рівнів.

Аналіз геометричних параметрів фазових зображень

I рівень – аналіз структурно-об’ємних параметрів (топограма, трьохвимірне зображення клітини, профіль, гістограма розподілу фазових висот) (програма TLUCK);

II рівень – розрахунок морфометричних показників окремих клітин (діаметр – Dmax, периметр – Per, висота – Height, площа – Square, об’єм – Vol); оцінка розподілу об’єму і площі фазово-інтерференційного зображення клітини за рівнями сканування (взаємодія зі сторонньою поверхнею); контурне зображення топографії інтерференційного поля (пошарова інтерферограма клітини у псевдокольорі) (програма MORPH).

III рівень – інтегральний морфометричний аналіз клітинної популяції за мірними ознаками (Dmax, Per, Height, Square, Vol), побудова цитограм (програма StatM).

Методика забору крові та отримання збагаченої тромбоцитами плазми

При дослідженні використовували венозну кров, яку набирали у пробірку з ґреактивного пластику з антикоагулянтном (ЕДТА) в об’ємі 5 мл. Для приготування плазми, збагаченої тромбоцитами, кров центрифугували при 1000 об/хв протягом 5 хв.

Методи дослідження тромбоцитарної ланки гемостазу

Визначення кількості тромбоцитів. Підрахунок кількості циркулюючих тромбоцитів у цілісній крові робили з використанням гематологічного автоматизованого лічильника CobasMicros 18 (Roche).

Методи дослідження коагуляційної ланки гемостазу

Визначення протромбінового індексу. Протромбіновий час визначали за методом Квіка. У пробірку вносили 0,1 мл досліджуваної плазми крові, 0,1 мл суспензії тромбопластину. Пробірку ставили у водяну баню при 37 °С на 60 с. Потім підливали 0,1 мл 0,025 М хлориду кальцію і вмикали секундомір. Відзначали час згортання крові. Протромбіновий індекс підраховували за формулою:

$$\frac{A}{B} \times 100, \quad (2.2)$$

де, А – протромбіновий час стандартної плазми;

В – протромбіновий час досліджуваної особи.

Індекс виражали у відсотках (%).

Визначення кількості фібриногену. Кількість фібриногену визначали за методом Р.А. Рутберга: до 1 мл плазми крові додавали 0,1 мл 5 % розчину хлориду кальцію і 0,1 мл розчину тромбіну. Згусток, що утворився, переносили на незолений паперовий фільтр і просушували іншим фільтром до сухого стану. Зважували сухий фібрин на торсійних вагах, множили на експериментально встановлений коефіцієнт 22,2. Одиниці виміру г/л.

2.2.4. Методика гістологічного і гістохімічного дослідження

Гістологічним і гістохімічним методами вивчені шматочки ендометрію при спонтанному викидні терміном гестації 6-12 тижнів – 24 спостереження. Тканину ендометрію фіксували у 10 %-му розчині нейтрального забуференого формаліну протягом 24-48 годин, потім після зневоднення у висхідній батареї етанолу заливали в парафін. Серійні парафінові зрізи 5 мкм завтовшки забарвлювали для оглядової мети гематоксиліном і еозином [4], з метою вивчення процесів окиснювальної модифікації білків забарвлювали бромфеноловим синім за Mikel Calvo [22], з метою з'ясування стану колагену субендотеліальних базальних мембран забарвлювали хромотропом-водним блакитним за Н.З. Слінченком [4]. В окремих випадках, де потрібна була диференціація гемосидерину та ліпофусцину виконували методику на залізо за Перлсом. Гістологічні та гістохімічні препарати вивчали у світлооптичному мікроскопі Delta Optical Evolution 100 (планахроматичні об'єктиви) у прохідному світлі. За допомогою вказаного мікроскопа та цифрової камери OlympusSP-550UZ отримували цифрові копії зображення. При таких дослідженнях підраховували кількість судин різних типів, з визначенням їх відсотка, відсоток судин різних типів з десквамацією ендотелію.

Для оцінки рівня окиснювальної модифікації білків у середовищі комп'ютерної програми Image J (1.48, W. Rasband, National Institutes of Health, USA) [134] у системі оцінки кольору RGB визначали коефіцієнт R/B за алгоритмом. Коефіцієнт R/B служив показником співвідношення між аміно- та карбоксильними групами в білках конкретної локалізації, тобто був використаний як міра окиснювальної модифікації білків.

Всі кількісні параметри оброблені статистично. Для цього обраховували середню арифметичну та її похибку, розбіжності в середніх тенденціях перевіряли за допомогою непарного критерію Стюдента після позитивної перевірки вибірки на нормальність розподілу в ній за критерієм Shapiro-Wilk (комп'ютерна програма PAST 3.22, вільна ліцензія, O. Hammer, 2019) [146].

2.3. Методи статистичного аналізу результатів

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програмного комплексу Windows, Word і Excel; пакету «Statistica» версії 10 з використанням методу варіаційної статистики і визначенням достовірності за допомогою критерію Стюдента, а при кількості спостережень менше 20 застосовували непараметричний метод Вілкоксона для незалежних сукупностей. У ряді випадків для оцінки статистичної значущості відмінностей використаний критерій знаків. Для характеристики варіаційного ряду використовували середню величину (M), помилку середньої величини (m), достовірність (P) і число досліджень (n).

Гранична ймовірність помилки першого роду $\alpha=0,05$. Вірогідність помилки другого роду $\beta=0,2$ (дозволяє отримати потужність дослідження рівний 80 %). Розраховували двосторонній варіант точного критерію Фішера (Fisher exact p, two-tailed).

При аналізі таблиць спряженості 2×2 використовували критерій ксі-квадрат Пірсона (χ^2) з поправкою Єйтса на безперервність (Yates corrected Chi-square), якщо виконувалися відповідні передумови. Умови Кокрена застосування критерію ксі-квадрат до таблиць 2×2 дозволяють застосовувати цей критерій з

поправкою Єйтса на безперервність в усіх випадках, якщо сума частот досягає 40 або більше. У цьому дослідженні використовували суворіше обмеження, яке передбачає застосування критерію ксі-квадрат тільки у тому випадку, коли мінімальна очікувана частота в комірці дорівнює 10 [69]. Якщо очікувана частота хоча б в одній комірці менше 10, то замість критерію ксі-квадрат використовували точний критерій Фішера. Очікувану частоту розраховували за формулою:

$$\frac{\sum \text{ряду} \times \sum \text{стовпчика}}{\sum \text{таблиці}} \quad (2.3)$$

Поряд з визначенням середніх показників, вираховували також середні квадратичні відхилення (σ), середні похибки різниці (m), ступінь достовірності (T), а також коефіцієнт кореляції (r).

Коефіцієнт кореляції вираховували за формулою [82]:

$$r = \frac{\sum d_x \times d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \times \sum d_y^2}}, \quad (2.4)$$

де, r – коефіцієнт кореляції;

x, y – ряди, що корелюються;

dx – відхилення від середньої арифметичної першого ряду;

dy – відхилення від середньої арифметичної другого ряду;

\sum – знак суми.

Коефіцієнт кореляції оцінювали за такою схемою: кореляція слабка – при $r=0-0,3$ (прямий зв'язок), $0-(-0,3)$ (обернений зв'язок), середня – при $r=0,31-0,69$ ($-0,31-(-0,69)$), сильна – при $r=0,7-1,0$ ($-0,7-(-1,0)$).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК

Відповідно до завдань дослідження і програми обстежили пацієнток з неускладненою вагітністю (I група), із загрозою аборту (II група), із самовільним абортom (III група) і з вагітністю, що не розвивається (IV група).

Вивчили клініко-анамнестичні дані жінок з неускладненим перебігом вагітності й невиношуванням у першому триместрі.

Більшість обстежених перебувала в активному репродуктивному віці (середній вік – $(26,8 \pm 2,7)$ року). Серед обстежених з вагітністю, що не розвивається кількість жінок старше 35 років була 9 ($31,0 \pm 8,6$) %, а у жінок із самовільним викиднем – 5 ($14,7 \pm 6,1$) %. Примітно, що частка неускладненої вагітності у найстаршій віковій групі була найнижчою, а відсоток осіб, у яких вагітність не розвивалася, наростав відповідно до віку – $(6,9 \pm 4,7)$ % у жінок до 20 років, $(13,8 \pm 6,4)$ – 21-25, $(20,7 \pm 7,5)$ – 26-30, $(27,6 \pm 8,3)$ – 31-35 і $(31,0 \pm 8,6)$ – старше 35 років. У групі пацієнток віком 26-30 років найчастішими ускладненнями вагітності були загроза абортu та самовільний аборт – $(41,7 \pm 6,4)$ і $(47,1 \pm 8,6)$ % відповідно.

Соціальний статус пацієнток представлений в таблиці 3.1. З наведених даних видно, що найбільшу кількість жінок становили службовці – 41,2 %. У найбільшій частки саме цього соціального прошарку – $(40,0 \pm 8,9)$ % вагітність перебігала без ускладнень.

Загроза абортu, а також вагітність, що не розвивалася, встановлені приблизно у кожній п'ятій студентки, у кожній другій жінки, яка є службовою працівницею, у кожній шостій робітниці та лише у $(8,3 \pm 3,6)$ і $(10,3 \pm 5,6)$ % домогосподарок відповідно.

Таблиця 3.1

Соціальний статус обстежених

Група	n	Студентки		Службовці		Робітниці		Домогосподиня	
		абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%
I. Неускладнена вагітність	30	7	23,3±7,7	12	40,0±8,9	8	26,7±8,1	3	10,0±5,5
II. Загроза аборту	60	14	23,3±5,5	31	51,7±6,5	10	16,7±4,8	5	8,3±3,6
III. Самовільний аборт	34	7	20,6±6,9	15	44,1±8,5	6	17,6±6,5	5	14,7±6,1
IV. Вагітність, що не розвивається	29	5	17,2±7,0	15	51,7±9,3	6	20,7±7,5	3	10,3±5,6

Самовільний аборт ставався приблизно у кожної п'ятої учениці вищого навчального закладу, у $(44,1 \pm 8,5)$ % представників службовців і приблизно у кожної шостої жінки, яка працювала на виробництві, чи була домогосподаркою.

Шкідливі звички, а саме тютюнопаління, відзначали найчастіше у осіб, вагітність яких не розвивалася – $(48,3 \pm 9,3)$ %. Важливо, що ця шкідлива звичка достовірно частіше ($P < 0,05$) встановлена саме у зазначеної групи жінок, оскільки серед пацієток з неускладненим перебігом вагітності палила кожна шоста, а серед жінок із загрозою абортів – тільки 4 – $(6,7 \pm 3,2)$ % особи. Пацієнтки із самовільним абортів не палили.

При детальному вивченні менструальної функції оцінювали наступні показники: вік настання менархе; час, через який встановився регулярний менструальний цикл; тривалість менструації, болючість, об'єм виділень; регулярність і тривалість менструального циклу, особливості наявних порушень.

Вік настання менархе представлений в таблицях 3.3 і 3.4. Як видно з наведених даних, вік настання менархе, в середньому коливався від 12 до 14 років. У пацієток з вагітністю, що не розвивалася, середній вік менархе був достовірно вищий, ніж у пацієток, в яких вагітність прогресувала нормально, і становив $(14,8 \pm 0,3)$ року ($P < 0,05$).

Притаманно, що регулярний менструальний цикл встановився відразу у більшості обстежених пацієток (від 52,9 до 70,0 %). Регулярний менструальний цикл не встановився в 1 пацієнтки – $(3,3 \pm 3,3)$ % з неускладненою вагітністю і встановився через 1 рік – у 4 жінок – $(6,7 \pm 3,2)$ % із загрозою абортів та у 3 – $(10,3 \pm 5,6)$ % з вагітністю, що не розвивалася.

Варто відзначити, що у $(47,1 \pm 8,6)$ % пацієток із самовільним абортів менструальний цикл встановився через півроку після менархе, що було достовірно більше, порівняно з відповідною часткою осіб, в яких вагітність перебігала без ускладнень – $(23,3 \pm 7,7)$ % ($P < 0,05$). Проте до настання вагітності менструальний цикл встановився відразу у більшості представниць усіх груп.

Тривалість менструації не відрізнялася суттєво у групах і коливалася, в середньому від 4 до 5 діб (табл. 3.5).

У найбільшій кількості жінок усіх груп (від 62,1 до 76,5 %) менструальні виділення були помірними. Однак суттєвої різниці між групами за цією ознакою не було (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Об'єм менструальних виділень обстежених жінок

Група	n	мізерні		помірні		об'ємисті	
		число	M%±m%	число	M%±m%	число	M%±m%
I. Неускладнена вагітність	30	7	23,3±7,7	19	63,3±8,8	4	13,3±6,2
II. Загроза аборт	60	9	15,0±4,6	41	68,3±6,0	10	16,7±4,8
III. Самовільний аборт	34	5	14,7±6,1	26	76,5±7,3	3	8,8±4,9
IV. Вагітність, що не розвивається	29	6	20,7±6,9	18	62,1±8,3	5	17,2±6,5

Аномальні маткові кровотечі (АМК) турбували більше, ніж половину – 22 пацієнок – (64,7±8,2) % із самовільним викиднем і 14 жінок – (48,3±9,3) % з вагітністю, що не розвивається. У двох інших групах частота даної патології менструального циклу була в 2,5-3 рази рідшою. Найрідше АМК відзначали пацієнтки з неускладненою вагітністю – 6 (20,0±7,3) %, що достовірно нижче (P<0,001), ніж серед жінок із самовільним абортм і вагітністю, що не розвивається.

Таким чином, пізні менархе відзначене у пацієнок із самовільним абортм. Найтриваліше становлення менструального циклу було в 1 жінки з неускладненою вагітністю і з вагітністю, що не розвивається, а АМК частіше

Таблиця 3.3

Вік настання менархе (у роках)

Група	n	<11		12-13		14-15		>16	
		абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%
I. Неускладнена вагітність	30	3	10,0±5,5	18	60,0±8,9	7	23,3±7,7	2	6,7±4,6
II. Загроза аборт	60	10	16,7±4,8	28	46,7±6,4	18	30,0±5,9	4	6,7±3,2
III. Самовільний аборт	34	8	23,5±7,3	15	44,1±8,5	7	20,6±6,9	4	11,8±5,5
IV. Вагітність, що не розвивається	29	1	3,4±3,4	14	41,4±9,1	12	48,3±9,3*	2	6,9±4,7

Таблиця 3.4

Вік настання менархе і час встановлення менструального циклу

Група	n	Вік менархе (у роках)	Встановився відразу		Встановився протягом 6 міс.		Встановився через 1 рік		Не встановився	
			абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%
I. Неускладнена вагітність	30	12,5±0,5	21	70,0±8,4	7	23,3±7,7	0	0,0±0,0	1	3,3±3,3
II. Загроза аборту	60	13,0±0,5	42	70,0±5,9	14	23,3±5,5	4	6,7±3,2	0	0,0±0,0
III. Самовільний аборт	34	12,6±0,6	18	52,9±8,6	16	47,1±8,6*	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
IV. Вагітність, що не розвивається	29	13,2±0,4	20	69,0±8,6	6	20,7±7,5	3	10,3±5,6	1	3,4±3,4

Таблиця 3.5

Тривалість менструації (у добах)

Група	n	3-4		5-7		8-10	
		аос. число	M%±m%	аос. число	M%±m%	аос. число	M%±m%
I. Неускладнена вагітність	30	12	40,0±8,9	18	60,0±8,9	0	0,0±0,0
II. Загроза аборту	60	21	35,0±6,2	35	58,3±6,4	4	6,7±3,2
III. Самовільний аборт	34	8	23,5±7,3	26	76,5±7,3	0	0,0±0,0
IV. Вагітність, що не розвивається	29	9	31,0±8,6	19	65,5±8,8	1	3,4±3,4

зустрічалися у пацієток із самовільним абортom і вагітністю, що не розвивається.

На найбільш ранній початок статевого життя зазвичай вказували пацієнтки із самовільним абортom. У них середній вік становив $(16,6 \pm 0,6)$ року, що достовірно відрізнялося від зазначеного показника у жінок з неускладненою вагітністю, а також вагітністю, що не розвивалася – $(18,5 \pm 0,5)$ і $(19,3 \pm 0,6)$ року відповідно (в обох випадках $P < 0,05$). У шлюбі перебували від $(68,3 \pm 6,0)$ % (із загрозою абортu) до $(86,7 \pm 6,2)$ % жінок (пацієнтки з неускладненою вагітністю). Незаміжньою була майже кожна третя жінка із загрозою абортu і кожна четверта – з вагітністю, що не розвивається. Достовірно найменшим цей показник був у пацієток з неускладненим перебігом вагітності – $(13,3 \pm 6,2)$ % ($P < 0,05$).

Структура супутніх хронічних екстрагенітальних захворювань представлена в таблиці 3.6. Фонові екстрагенітальні захворювання встановлені у 13 – $(43,3 \pm 9,0)$ % жінок з неускладненою вагітністю і у 112 – $(91,1 \pm 2,7)$ % пацієток з ускладненим перебігом вагітності ($P < 0,001$). До вагітності гострі інфекційні захворювання (ГРВІ, грип, „дитячі” інфекції) перенесли в I групі 11 – $(36,7 \pm 8,8)$ %, що практично зіставно з числом пацієток з ускладненнями вагітності.

Частота захворювань органів дихання (пневмонія, бронхіт, тонзиліт), а також хронічних хвороб органів травлення (гастрит, виразкова хвороба шлунка, холецистит та ін.) достовірно не відрізнялася між групами. Щоправда, у групі жінок із самовільним абортom і вагітністю, що не розвивається, захворювання травного каналу демонстрували тенденцію до меншої частоти. Відсоток пацієток з хворобами системи кровообігу достовірно вищий серед пацієток із самовільним абортom і вагітністю, що не розвивається – $(35,3 \pm 8,2)$ і $(37,9 \pm 9,0)$ % відповідно, порівняно з пацієнтками з неускладненою вагітністю – $(13,3 \pm 6,2)$ % ($P < 0,05$). Хворобами сечовидільної системи (пієлонефрит, цистит, сечокам’яна хвороба та ін.) страждала кожна четверта жінка із загрозою абортu, що в 2,5 разу частіше, ніж серед пацієток з неускладненою вагітністю ($P < 0,05$).

Таблиця 3.6

Екстрагенітальні захворювання у досліджуваних групах

Група	n	Захворювання шлунково-кишкового тракту		Захворювання серцево-судинної системи		Захворювання сечовидільної системи		Захворювання ендокринної системи		Без захворювань	
		абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%
I. Неускладнена вагітність	30	8	26,7±8,1	4	13,3±6,2	3	10,0±5,5	2	6,7±4,6	13	43,3±9,0
II. Загроза аборту	60	17	28,3±5,8	8	13,3±4,4	16	26,7±5,7*	12	20,0±5,2*	7	11,7±4,1*
III. Самовільний аборт	34	4	11,8±5,5	12	35,3±8,2*	9	26,5±7,6	7	20,6±6,9*	2	5,9±4,0*
IV. Вагітність, що не розвивається	29	5	17,2±7,0	11	37,9±9,0*	5	17,2±7,0	6	20,7±7,5*	2	6,9±4,7*

Захворювання ендокринної системи достовірно частіше діагностували у жінок з ускладненою вагітністю ($P < 0,05$). Серед ендокринних недуг домінували хвороби щитоподібної залози, які встановлені лише в 1 особи з неускладненою вагітністю і у 9 жінок (15,0 %) із загрозою аборту, 4 (11,8 %) – із самовільним викиднем та у 4 (13,8 %) – з вагітністю, що не розвивається. В одиничних випадках діагностували ожиріння, цукровий діабет, синдром полікістозних яєчників та інші захворювання ендокринної системи. Виявили достовірну пряму середньої сили кореляцію між наявністю хвороб щитоподібної залози і загрозою аборту ($r=0,38$, $P < 0,05$) (рис. 3.1), самовільним абортom ($r=0,35$, $P < 0,05$) і вагітністю, що не розвивається ($r=0,44$, $P < 0,05$).

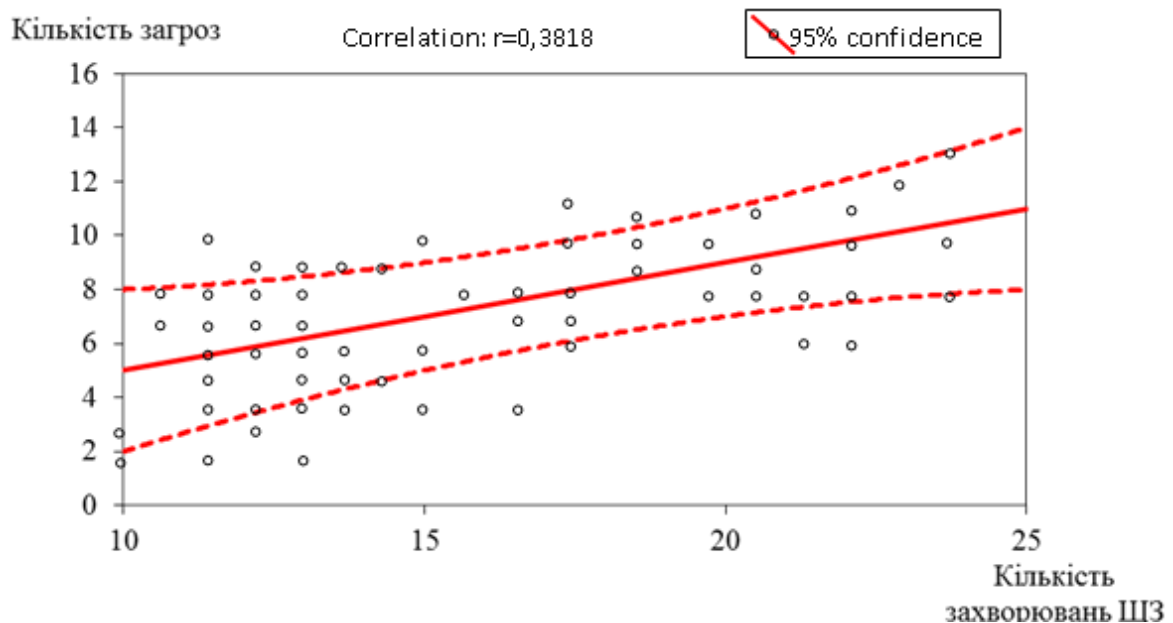


Рис. 3.1. Кореляція між наявністю хвороб щитоподібної залози і загрозою абортu (в абс. числах).

Захворювання молочної залози, а саме дифузна форма фіброзно-кістозної хвороби діагностована у 7 пацієток (11,7 %) із загрозою викидня, у 4 (11,8 %) із самовільним абортom, у 3 (10,3 %) жінок з вагітністю, що не розвивається, і тільки в 1 (3,3 %) з неускладненим перебігом вагітності. Алергічні реакції та анемію виявляли практично з однаковою частотою у пацієток усіх груп.

У цілому на одну жінку з неускладненою вагітністю припадає 2,2 захворювання. Дещо вищим цей показник був у пацієток із самовільним абортom – 3,4 та загрозою викидня – 3,6, а найвищим – у пацієток з вагітністю, що не розвивається – 4,3. Таким чином, на екстрагенітальні захворювання частіше страждали жінки з вагітністю, що не розвивається, особливо слід виділити ендокринопатії, захворювання серцево-судинної та сечовидільної систем.

При об'єктивній оцінці статури ми оцінювали стан показників росту і ваги за індексом маси тіла Брея. Середнє значення індексу маси тіла (ІМТ) становило $22,54 \pm 0,93$. Середні значення ІМТ в усіх чотирьох групах не виходили за межі нормальних показників для жінок репродуктивного віку. При аналізі масо-ростових показників виявили достовірну слабку пряму кореляцію між масою тіла і віком ($r=0,29$, $P<0,05$).

У таблиці 3.6 представлена кількість вагітностей у досліджуваних жінок. Середня кількість вагітностей не мала достовірних відмінностей і становила $2,3 \pm 0,3$. Проте ця вагітність була першою майже у кожної 4-ї пацієтки з неускладненою вагітністю та самовільним викиднем, а майже половина жінок із загрозою викидня і самовільним абортom, а також кожна третя жінка з вагітністю, що не розвивається, мали в анамнезі 2 вагітності. Останнє зазначене ускладнення розвивалося також у кожної третьої особи, вагітність якої була третьою і більше.

Генеративна функція обстежених жінок представлена в таблиці 3.7. При вивченні зазначеної функції виявили, що кількість вагітностей в анамнезі та середнє число пологів не мало достовірних відмінностей у групах.

Кількість медичних і самовільних абортів також представлена в таблиці 3.8. Середня кількість медичних абортів, які передували теперішній вагітності, характеризувалася тенденцією до зростання у пацієток з ускладненою вагітністю ($P>0,05$). Так, лише 1 жінка з неускладненою вагітністю в анамнезі мала один самовільний викидень, а 4 – по одному медичному абортu

Таблиця 3.7

Кількість вагітностей у досліджуваних жінок

Група	n	1		2		3 і більше	
		абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%
I. Неускладнена вагітність	30	8	26,7±8,1	17	56,7±9,0	5	16,7±6,8
II. Загроза аборт	60	17	28,3±5,8	28	46,7±6,4	15	25,0±5,6
III. Самовільний аборт	34	9	26,4±7,9	15	44,1±8,5	10	29,4±7,8
IV. Вагітність, що не розвивається	29	11	37,9±9,0	9	31,0±8,6	9	31,0±8,6

Натомість 3 жінки із загрозою аборт вказували на перенесений один викидень у минулому і така ж кількість – аж на 2-3. Подібним чином 3 пацієнтки із самовільним абортм вже перенесли його раніше, а ще по 1 – мали 2 і 3 втрати. Нарешті аж 4 особи з вагітністю, що не розвивається, зазнали втрат вагітності у минулому, зокрема 1 – одну, 2 – дві та ще 1 – також одну. Важливо, що усі самовільні викидні траплялися тільки у першому триместрі, пізніх викиднів не було у жодної пацієнтки.

Операцію медичного аборт перенесли раніше усі жінки із загрозою викидня: 3 – по одному, 1 – два, 1 – три і ще 1 – більше трьох абортів. По дві пацієнтки із самовільним викиднем і вагітністю, що не розвивається, які перенесли раніше медичний аборт, робили його одноразово, а ще по одній – двічі й тричі. При аналізі кількості абортів у досліджуваних жінок виявлена слабка пряма кореляція між кількістю абортів і кількістю вагітностей ($r=0,19\dots0,22$, $P<0,05$). У таблиці 3.9. представлені методи контрацепції, використовувані раніше обстеженими жінками. Як впливає з наведених даних, найчастіше використовуваним методом була бар'єрна контрацепція.

Таблиця 3.8

Генеративна функція обстежених жінок

Група	n	Кількість вагітностей в анамнезі								Кількість пологів							
		0		1		2		3 і більше		0		1		2		3 і більше	
		абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%
I. Неускладнена вагітність	30	16	53,3±9,1	7	26,7±8,1	5	16,7±6,8	2	6,7±4,6	16	53,3±9,1	7	26,7±8,1	2	6,7±4,6	0	0,0±0,0
II. Загроза аборт	60	29	48,3±6,5	17	28,3±5,8	9	15,0±4,6	5	8,3±3,6	29	48,3±6,5	14	23,3±5,5	3	5,0±2,8	2	3,3±2,3
III. Самовільний аборт	34	19	55,9±8,5	7	20,6±6,9	5	14,7±6,1	3	8,8±4,9	19	55,9±8,5	4	11,8±5,5	2	5,9±4,0	1	2,9±2,9
IV. Вагітність, що не розвивається	29	14	48,3±9,3	9	31,0±8,6	4	13,8±6,4	2	6,9±4,7	14	48,3±6,3	4	13,8±6,4	2	6,9±4,7	1	3,4±3,4

Продовження таблиці 3.8.

Група	n	Кількість самовільних викиднів								Кількість абортів							
		1		2		3		>3		1		2		3		>3	
		абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%
I. Неускладнена вагітність	30	1	3,3±3,3	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	4	13,3±6,2	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
II. Загроза аборту	60	3	5,0±2,8	2	3,3±2,3	1	1,7±1,7	0	0,0±0,0	3	5,0±2,8	1	1,7±1,7	1	1,7±1,7	1	1,7±1,7
III. Самовільний аборт	34	3	8,8±4,9	1	2,9±2,9	1	2,9±2,9	0	0,0±0,0	2	5,9±4,0	1	2,9±2,9	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
IV. Вагітність, що не розвивається	29	1	3,4±3,4	2	6,9±4,7	1	3,4±3,4	0	0,0±0,0	2	6,9±4,7	1	3,4±3,4	1	3,4±3,4	0	0,0±0,0

Її застосовувала практично кожна третя-четверта пацієнтка. Внутрішньоматкову контрацепцію використовували передусім пацієнтки із загрозою переривання – 14(23,3±5,5) % ($P < 0,05$). Оральні контрацептиви різні групи жінок приймали приблизно однаково часто – (17,6±6,1) – (20,0±7,3) %, хоча до цього методу контрацепції вдавалися лише 3 пацієнтки – (10,3±5,6) % з вагітністю, що не розвивається. Заслужує на увагу факт, що кожна друга-третья жінка раніше не використовувала жодних методів контрацепції.

Гінекологічна захворюваність пацієнток представлена в таблиці 3.10. Передусім привертає увагу той факт, що осіб з неускладненою вагітністю, в яких не виявили жодних гінекологічних захворювань, було достовірно більше, ніж з якимось ускладненням вагітності ($P < 0,05$). Ця обставина дозволяє припустити обтяжливий вплив супутніх гінекологічних хвороб на перебіг вагітності, навіть попри те, що тільки у пацієнток із загрозою абортів статистично вагомо частіше виявляли ендометрит – 18 осіб (30,0±5,9) % проти 3 (10,0±5,5) % з ендометритом при неускладненій вагітності ($P < 0,05$).

Більше третини жінок усіх груп перенесли запальні захворювання матки і придатків. Найбільша кількість хвороб шийки матки відзначалася серед пацієнток із вагітністю, що не розвивається – 6 осіб (20,7±7,5) %. При аналізі гінекологічної захворюваності виявлена пряма кореляція між запальними захворюваннями геніталій і хворобами шийки матки ($r = 0,24 \dots 0,31$, $P < 0,05$). На безпліддя страждали тільки жінки з ускладненням вагітності. Міома матки діагностована лише в одиничних випадках, незалежно від перебігу вагітності.

Таким чином, у структурі гінекологічних захворювань жінок з неускладненою вагітністю переважали запальні захворювання геніталій – кольпіт і хронічний сальпінгоофорит, а у пацієнток з ускладненим перебігом вагітності частіше відзначали ендометрит та ектопію шийки матки.

Аналіз перенесених акушерських і гінекологічних операцій показав, що 3 пацієнтки із загрозою викидня раніше перенесли резекцію одного яєчника з приводу розриву кісти. Родорозрішення шляхом операції кесаревого розтину в анамнезі було у 5 пацієнток – (16,7±6,8) % з неускладненою

Таблиця 3.9

Інформація про способи контрацепції обстежених жінок

Група	n	Не застерігались		Гормональна				Механічна		Коїтус-інтерруптус	
		абс. число	M%±m%	ВМС		КОК		абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%
				абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%				
I. Неускладнена вагітність	30	14	46,7±9,1	2	6,7±4,6	6	20,0±7,3	6	20,0±7,3	2	6,7±4,6
II. Загроза аборт	60	20	33,3±6,1	14	23,3±5,5*	11	18,3±5,0	13	21,7±5,3	2	3,3±2,3
III. Самовільний аборт	34	14	41,2±8,4	5	14,7±6,1	6	17,6±6,1	8	23,5±7,3	1	2,9±2,9
IV. Вагітність, що не розвивається	29	14	48,3±9,3	2	6,8±4,7	3	10,3±5,6	9	31,0±8,6	1	3,4±3,4

Таблиця 3.10

Структура гінекологічних захворювань в анамнезі жінок

Група	n	Міома матки		Ектопія шийки матки		Безпліддя в анамнезі		Ендометрит		Кольпіт		Хронічний сальпінгоофорит		Без захворювань	
		абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%	абс. число	M%±m%
I. Неускладнена вагітність	30	1	3,3±3,3	3	10,0±5,5	0	0,0±0,0	3	10,0±5,5	5	16,7±6,8	5	16,7±6,8	13	43,3±9,0
II. Загроза аборту	60	2	3,3±2,3	11	18,3±5,0	2	3,3±2,3	18	30,0±5,9*	6	10,0±3,9	11	18,3±5,0	10	16,7±4,8*
III. Самовільний аборт	34	2	5,8±4,0	3	8,8±4,9	2	5,9±4,0	9	26,5±7,6	5	14,7±6,1	8	23,5±7,3	5	14,7±6,1*
IV. Вагітність, що не розвивається	29	2	6,9±4,7	6	20,7±7,5	1	3,4±3,4	5	17,2±7,0	3	10,3±5,6	7	24,1±7,9	5	17,2±7,0*

вагітністю і у 4 жінок – $(11,8 \pm 5,5)$ % із самовільним абортom. Показанням до оперативного родорозрішення була слабкість пологової діяльності у 3 жінок, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти у 2 пацієнток і тривалий гестоз – у 4 осіб.

Отже, клініко-статистичний аналіз стану здоров'я обстежених жінок виявив порівнюваність груп за віком, соціальним статусом, соматичною і гінекологічною захворюваністю, генеративною функцією [28]. Необхідно відзначити, що у досліджуваних жінок виявлена слабка пряма кореляція між кількістю абортів і кількістю вагітностей ($r=0,19...0,22$, $P<0,05$). Ця обставина вказує на те, що основним методом планування народжуваності серед обстежених жінок був медичний аборт.

Основними клінічними особливостями жінок із загрозою переривання вагітності, що достовірно відрізняють їх від пацієнток з фізіологічною вагітністю, є:

- вік 26-30 років – $(41,7 \pm 6,4)$ % пацієнток;
- аномальні маткові кровотечі;
- наявність супутніх екстрагенітальних захворювань, особливо хвороб сечовидільної системи (пієлонефрит, цистит, сечо-кам'яна хвороба та ін.), а також ендокринних недуг, зокрема тиреопатій – між наявністю хвороб щитоподібної залози і загрозою абортu встановлена пряма кореляція ($r=0,38$, $P<0,05$);
- переривання попередніх вагітностей і розвиток ускладнень вагітностей в анамнезі;
- наявність гінекологічних захворювань, зокрема ендометриту (порівняно з неускладненою вагітністю, $P<0,05$).

Встановлено, що для пацієнток із самовільним перериванням вагітності характерно:

- вік 26-30 років – $(47,1 \pm 8,6)$ % пацієнток;
- професійний фактор – $(44,1 \pm 8,5)$ % представників службовців;

- АМК в анамнезі – у $(47,1 \pm 8,6)$ % таких пацієнок менструальний цикл встановився через півроку після менархе ($P < 0,05$);
- ранній початок статевого життя;
- висока частота хвороб системи кровообігу $(35,3 \pm 8,2)$ та ендокринних недуг (передусім тиреопатій – $r = 0,35$, $P < 0,05$) та фіброзно-кістозної мастопатії ($P < 0,05$);
- досить висока частота вагітностей, що не розвиваються, в анамнезі.

Привертає увагу те, що у пацієнок з вагітністю, яка не розвивається, достовірно частіше ($P < 0,05-0,01$) відзначалися:

- вік старше 35 років – $(31,0 \pm 8,6)$ % осіб;
- паління – $(48,3 \pm 9,3)$ % жінок;
- АМК та пізній вік настання менархе – у $(48,3 \pm 9,3)$ % таких пацієнок перша менструація сталася в 14-15 років;
- висока частота екстрагенітальної захворюваності, зокрема хвороб системи кровообігу $(37,9 \pm 9,0)$ % і хвороб щитоподібної залози $(20,7 \pm 7,5)$ % ($r = 0,44$);
- втрати вагітності у минулому;
- високий рівень хвороб шийки матки – $(20,7 \pm 7,5)$ %.

За матеріалами даного розділу опубліковано:

1. Дубик Л.В., Юзько О.М., Никифор Л.В. Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок із загрозливим абортom на фоні ендотеліальної дисфункції. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. Т. VIII, №4(30), 2018. – С. 54-59.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ЖІНОК З НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ

4.1. Маркери ендотеліальної дисфункції

З метою вивчення ендотеліальної дисфункції у жінок з невиношуванням вагітності обстежили 153 пацієнтки, з них: 30 – з неускладненою вагітністю в терміні 6-12 тиж. (I група – контрольна), 60 – із загрозою самовільного аборту (II група), 34 – зі спонтанним абортom (III група) і 29 – з вагітністю, що не розвивається (IV група). Клінічна характеристика цих жінок дана у розділі 3.

Встановили, що істотних змін зазнавали усі показники ендотеліальної дисфункції (табл. 4.1, рис. 4.1, 4.2, 4.3). Так, у представників II групи (вагітні із загрозою самовільного абортu) концентрація ендотеліну-1 багаторазово перевищувала показники при фізіологічній вагітності, становлячи $(10,46 \pm 1,37)$ пмоль/л при загрозі викидня, $(14,72 \pm 2,98)$ пмоль/л у жінок із самовільним абортom і $(16,90 \pm 3,86)$ пмоль/л при вагітності, що не розвивається (в нормі – $(3,38 \pm 0,83)$ пмоль/л, $P < 0,001$). Важливо, що рівень зазначеного маркера ендотеліальної дисфункції між групами жінок з різними варіантами невиношування вагітності, попри певні коливання, статистично не відрізнявся ($P > 0,05$). Таким чином, разом з розвитком патології вагітності достовірно зростала й концентрація зазначеного маркера (рис. 4.1).

Діаметрально протилежна закономірність стосувалася рівня оксиду нітрогену. Так, у вагітних із загрозою самовільного абортu рівень цього маркера знижувався до $(11,23 \pm 0,86)$ мкмоль/л, будучи статистично вагомо менше від норми – $(19,42 \pm 1,15)$ мкмоль/л ($P < 0,001$), при спонтанному аборті знижувався більш ніж удвічі – до $(9,35 \pm 0,92)$ мкмоль/л ($P < 0,001$), а в осіб, вагітність яких не розвивалася, – до $(10,48 \pm 1,03)$ мкмоль/л ($P < 0,001$, рис. 4.2). Різниця між значеннями оксиду нітрогену при загрозі спонтанного абортu, вже реалізованому викидні та при вагітності, що не розвивається, статистично не вагома ($P > 0,05$).

Таблиця 4.1

Показники ендотеліальної дисфункції у жінок різних груп (M±m)

Показник	I група (фізіологічна вагітність), n=30	II група (загроза самовільного аборту), n=60	III група (спонтанний аборт), n=34	IV група (вагітність, що не розвивається), n=29
Ендотелін-1, пмоль/л	3,38±0,83	10,46±1,37	14,72±2,98	16,90±3,86
P _{I-II}		<0,001		
P _{I-III}			<0,001	
P _{I-IV}				<0,001
P _{II-III}			>0,05	
P _{II-IV}				>0,05
P _{III-IV}				>0,05
Оксид нітрогену, мкмоль/л	19,42±1,15	11,23±0,86	9,35±0,92	10,48±1,03
P _{I-II}		<0,001		
P _{I-III}			<0,001	
P _{I-IV}				<0,001
P _{II-III}			>0,05	
P _{II-IV}				>0,05
P _{III-IV}				>0,05
E-селектин, мкг/л	69,04±4,30	52,43±3,91	43,06±5,95	47,14±6,04
P _{I-II}		<0,01		
P _{I-III}			<0,001	
P _{I-IV}				<0,01

Продовження таблиці 4.1.

P_{II-III}			$>0,05$	
P_{II-IV}				$>0,05$
P_{III-IV}				$>0,05$

Подібна закономірність стосувалася й вмісту Е-селектину. У жінок з неускладненою вагітністю в терміни 6-12 тиж. рівень цього маркера становив $(69,04 \pm 4,30)$, а при загрозі переривання вагітності падав до $(52,43 \pm 3,91)$ мкг/л ($P < 0,01$). При спонтанному аборті цей показник характеризувався тенденцією до ще більшого зниження – $(43,06 \pm 5,95)$ мкг/л ($P < 0,001$), а при вагітності, що не

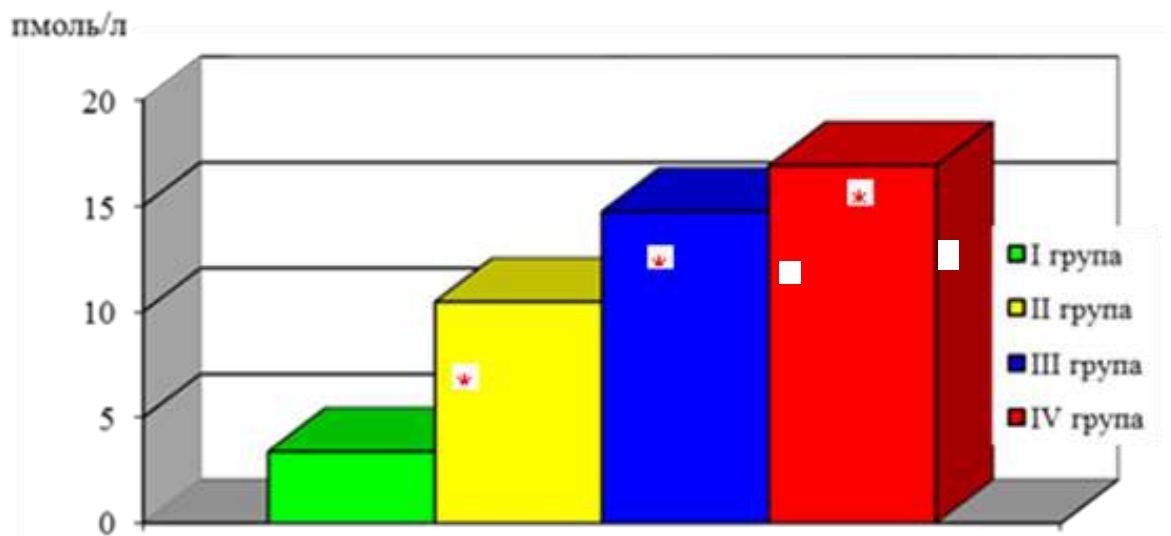


Рис. 4.1. Рівень ендотеліну-1 у жінок з неускладненою вагітністю та різними варіантами її патології.

* – достовірна різниця порівняно з I групою (жінки з неускладненою вагітністю, $P < 0,05-0,001$).

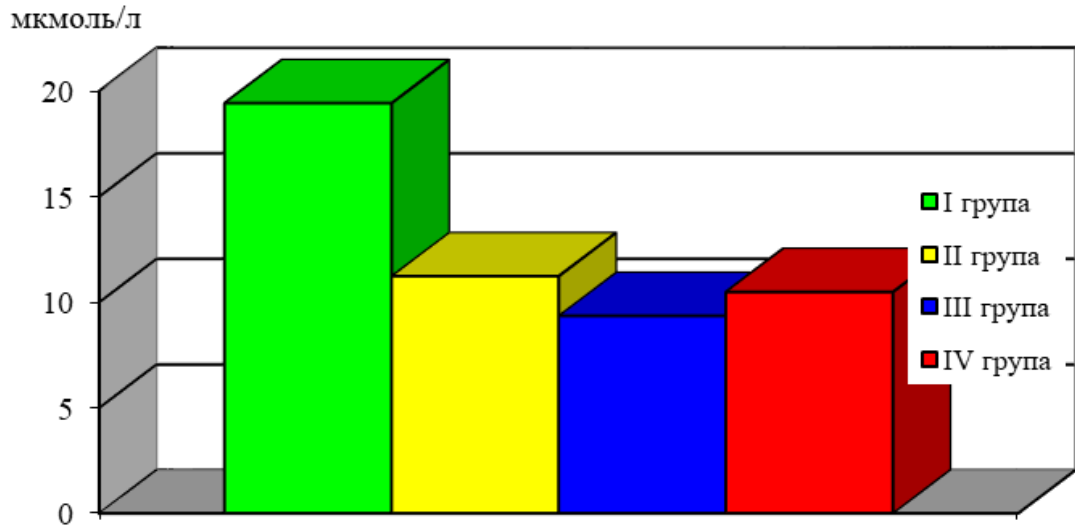


Рис. 4.2. Концентрація оксиду нітрогену у жінок з неускладненою вагітністю та різними варіантами її патології.

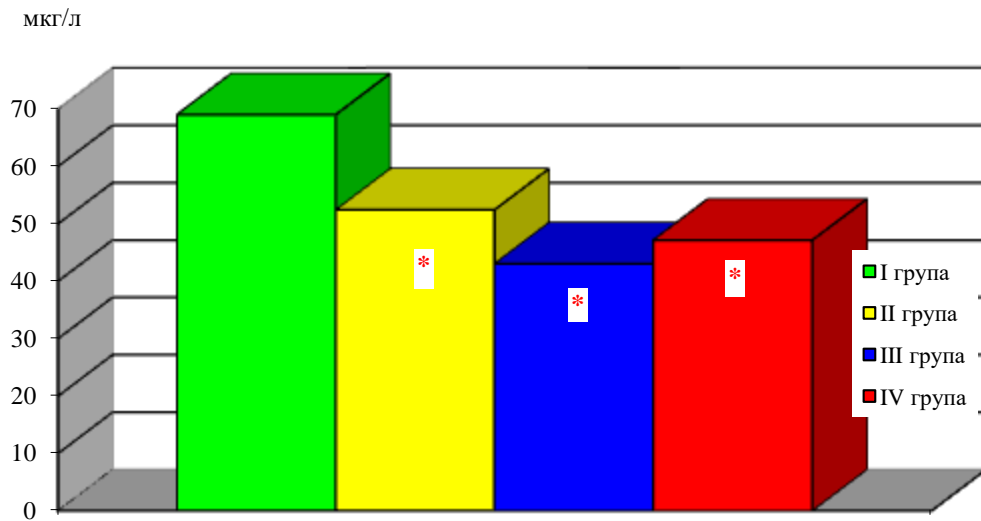


Рис. 4.3. Вміст Е-селектину у жінок з неускладненою вагітністю та різними варіантами її патології.

розвивається, – до $(47,14 \pm 6,04)$ мкг/л ($P < 0,01$, табл. 4.1, рис. 4.3). Подібно до попередніх маркерів, аналіз рівня Е-селектину у межах II, III і IV груп досліджуваних жінок достовірної різниці не виявив ($P > 0,05$).

Встановили сильну обернену кореляцію між рівнем ендотеліну-1 і вмістом оксиду нітрогену та Е-селектину – $r = -0,77 \dots -0,92$, а між концентрацією оксиду нітрогену та Е-селектину – сильну пряму ($r = 0,83 \dots 0,90$).

Таким чином, збільшення концентрації ендотеліну-1 та зниження рівня оксиду нітрогену й Е-селектину 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 [29]. Іони кальцію – обов'язкові учасники усіх фаз гемостазу і скорочення м'язів. Тому падіння рівня оксиду азоту може призводити до вазоконстрикції в судинах матки та до активації агрегації тромбоцитів, а у кінцевому підсумку – до невиношування вагітності.

4.2. Показники гемостазу

Згідно із сучасними уявленнями, тромбоцити відіграють провідну роль у запуску процесу тромбоутворення. Проведені дослідження показали, що у жінок II групи (загроза викидня) спостерігається тенденція до зменшення кількості тромбоцитів ($P > 0,05$), у той час як при спонтанному аборті та вагітності, що не розвивається, зареєстровано достовірне зниження цього показника – $(198,7 \pm 34,3)$ і $(189,4 \pm 38,5)$ Г/л відповідно порівняно з рівнем при фізіологічній вагітності – $(286,3 \pm 22,2)$ Г/л ($P < 0,05$, табл. 4.2).

У більшості вагітних з невиношуванням ранньої вагітності на момент обстеження виявлені порушення в системі гемостазу, що свідчили про збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію). Так, показником

активації внутрішнього шляху згортання служить зменшення величини активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ): з $(32,7 \pm 2,8)$ с – при неускладненій вагітності до $(24,9 \pm 2,6)$ с у пацієток з вагітністю, що не розвивається ($P < 0,05$). У представниць II і III груп обстежених цей показник мав тенденцію до зменшення, однак достовірної різниці не досяг.

Таблиця 4.2

Дані гемостазіологічних досліджень у жінок різних груп ($M \pm m$)

Показник	I група (фізіологічна вагітність), n=30	II група (загроза самовільного аборту), n=60	III група (спонтанний аборт), n=34	IV група (вагітність, що не розвивається), n=29
1	2	3	4	5
Кількість тромбоцитів, Г/л	$286,3 \pm 22,2$	$239,5 \pm 16,5$	$198,7 \pm 34,3$	$189,4 \pm 38,5$
P_{I-II}		$>0,05$		
P_{I-III}			$<0,05$	
P_{I-IV}				$<0,05$
P_{II-III}			$>0,05$	
P_{II-IV}				$>0,05$
P_{III-IV}				$>0,05$
АЧТЧ, с	$32,7 \pm 2,8$	$28,6 \pm 1,9$	$26,3 \pm 2,4$	$24,9 \pm 2,6$
P_{I-II}		$>0,05$		
P_{I-III}			$>0,05$	
P_{I-IV}				$<0,05$
P_{II-III}			$>0,05$	
P_{II-IV}				$>0,05$

Продовження таблиці 4.2

P_{III-IV}				$>0,05$
Фібриноген, г/л	$2,98 \pm 0,51$	$4,63 \pm 0,66$	$5,88 \pm 1,24$	$6,32 \pm 1,50$
P_{I-II}		$>0,05$		
P_{I-III}			$<0,05$	
P_{I-IV}				$<0,05$
P_{II-III}			$>0,05$	
P_{II-IV}				$>0,05$
P_{III-IV}				$>0,05$
ПТІ, %	$90,4 \pm 8,3$	$108,1 \pm 3,3$	$104,5 \pm 7,6$	$110,4 \pm 8,5$
P_{I-II}		$>0,05$		
P_{I-III}			$>0,05$	
P_{I-IV}				$>0,05$
1	2	3	4	5
P_{II-III}			$>0,05$	
P_{II-IV}				$>0,05$
P_{III-IV}				$>0,05$
Агрегація тромбоцитів до колагену, %	$39,5 \pm 0,4$	$40,2 \pm 0,3$	$40,9 \pm 0,5$	$41,2 \pm 0,6$
P_{I-II}		$>0,05$		
P_{I-III}			$<0,05$	
P_{I-IV}				$<0,05$
P_{II-III}			$>0,05$	
P_{II-IV}				$>0,05$
P_{III-IV}				$>0,05$

При неускладненій ранній вагітності рівень фібриногену становив $(2,98 \pm 0,51)$ Г/л, практично не відрізняючись від фізіологічного значення невагітних жінок [86, 98]. Однак при загрозі самовільного викидня цей показник досягав значення $(4,63 \pm 0,66)$ г/л, що, попри відсутність достовірного виходу за межі нормативних величин, характеризувався чіткою тенденцією до зростання. Зате у пацієток III і IV груп рівень фібриногену статистично вагомо підвищувався, становлячи відповідно $(5,88 \pm 1,24)$ і $(6,32 \pm 1,50)$ Г/л ($P < 0,05$). Аналіз рівня фібриногену у межах II, III і IV груп досліджуваних жінок достовірної різниці не виявив ($P > 0,05$). У групі із самовільним перериванням вагітності і вагітністю, що не розвивається, кількість фібриногену перевищує показники при неускладненій вагітності I триместру удвічі – $(5,88 \pm 1,24)$ і $(6,32 \pm 1,50)$ Г/л ($P < 0,05$, табл. 4.2, рис. 4.4).

Значення протромбінового індексу (ПТІ), що характеризує зовнішній шлях згортання, при неускладненій вагітності супроводжувалося тенденцією до збільшення, однак не перевищувало максимального рівня нормальних величин ($P > 0,05$).

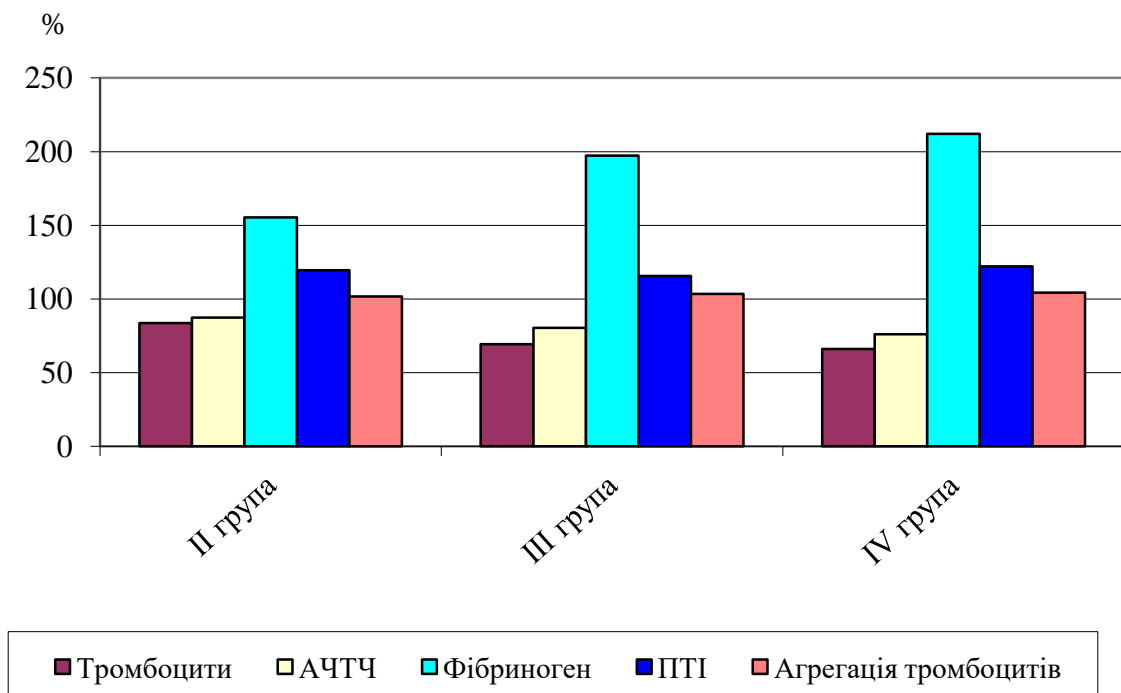


Рис. 4.4. Зміна показників гемостазу жінок з невиношуванням вагітності в ранні терміни порівняно з фізіологічною вагітністю (у %).

У пацієнток з невиношуванням вагітності в ранні терміни ПТІ коливався від $(108,1 \pm 3,3)$ до $(110,4 \pm 8,5)$ %, а аналіз агрегаційної активності клітин, що стимулюють аденозиндифосфат, виявив невелике, але достовірне збільшення агрегації тромбоцитів порівняно з показником при фізіологічній вагітності – $(39,5 \pm 0,4)$ %. Так, у жінок зі спонтанним абортom і вагітністю, що не розвивається, агрегація тромбоцитів до колагену досягала $(40,9 \pm 0,5)$ і $(41,2 \pm 0,6)$ % відповідно ($P < 0,05$) [34]. Як і раніше, достовірної різниці між значеннями цього показника у межах II, III і IV груп не встановлено ($P > 0,05$, табл. 4.2, рис. 4.4).

4.3. Морфологічний стан тромбоцитів периферичної крові

Активація тромбоцитів призводить до зміни їх форми з дисків – клітин, що циркулюють у крові, у сфери – активовані клітини з підвищеною здатністю до адгезії та утворення агрегатів і секреції біологічно активних сполук, що безпосередньо беруть участь у гемостазі або впливають на нього [86, 93, 186].

Встановили, що у жінок з фізіологічним перебігом вагітності $(57,0 \pm 9,0)$ % тромбоцитів представлені клітинами „спокою”, $(29,0 \pm 8,3)$ % – тромбоцитами з низьким рівнем активації (II тип). Кількість клітин з довгими відростками-„антенами” становить $(10,0 \pm 5,5)$ % (III тип), а дегенеративно змінених (IV тип) – усього $(4,0 \pm 3,6)$ %.

У жінок із загрозою переривання вагітності на терміні гестації 8-12 тижнів відсоток тромбоцитів „спокою” становив $(56,0 \pm 6,4)$ %; $(27,0 \pm 5,7)$ % клітин представлені ехіноцитами з короткими відростками (II тип); $(11,0 \pm 4,0)$ % належать до III типу, а дегенеративно змінені клітини становили $(6,0 \pm 3,1)$ %.

Для популяції тромбоцитів в умовах вагітності, що не розвивається, характерна наступна морфологічна картина: значне зменшення циркулюючих тромбоцитів „спокою” – до $(44,0 \pm 9,2)$ % і високий вміст активованих клітин – $(33,0 \pm 8,7)$ % – тромбоцитів II типу; $(13,0 \pm 6,2)$ % – III типу; $(10,0 \pm 5,6)$ % –

дегенеративно змінених тромбоцитів IV типу), а для популяції тромбоцитів в умовах самовільного переривання вагітності характерне значне зменшення у циркуляції тромбоцитів „спокою” – до $(45,0 \pm 8,5)$ % і високий вміст активованих клітин – $(31,0 \pm 7,9)$ % – тромбоцитів II типу; $(16,0 \pm 6,3)$ % – III типу; $(8,0 \pm 4,7)$ % – дегенеративно змінених тромбоцитів IV типу.

Таким чином, у пацієток з невиношуванням ранньої вагітності на тлі різкого зниження числа тромбоцитів „спокою” (45 %) збільшений вміст клітин з низьким (31 %) і високим рівнем активації (16 %) при вдвічі підвищеному відсотку дегенеративних тромбоцитів (8 %). Мабуть, такий стан можна кваліфікувати як стан напруги з ознаками декомпенсації.

Середні розмірні показники тромбоцитів периферичної крові у популяції представлені в таблиці 4.3 і на рисунку 4.5. Привертає увагу деяке збільшення середніх значень діаметра (на 11 % і більше), периметра (на 8 %) і площі (на 12 %) циркулюючих тромбоцитів у пацієток з фізіологічною вагітністю порівняно з невагітними жінками. А от порівняння розмірних показників тромбоцитів при патології вагітності та її фізіологічному перебігу показало такі результати.

Таблиця 4.3

Розмірні параметри тромбоцитів периферичної крові жінок різних груп ($M \pm m$)

Показник	I група (фізіологічна вагітність), n=30	II група (загроза самовільного аборту), n=60	III група (спонтанний аборт), n=34	IV група (вагітність, що не розвивається), n=29
1	2	3	4	5
Висота, мкм	$1,5 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,2$
P_{I-II}		$<0,05$		
P_{I-III}			$>0,05$	

Продовження таблиці 4.3.

P_{I-IV}				<0,05
P_{II-III}			<0,001	
P_{II-IV}				<0,001
P_{III-IV}				>0,05
Діаметр, мкм	2,5±0,1	2,9±0,1	3,3±0,3	3,0±0,2
P_{I-II}		<0,05		
P_{I-III}			<0,02	
P_{I-IV}				<0,05
P_{II-III}			>0,05	
P_{II-IV}				>0,05
P_{III-IV}				>0,05
Периметр, мкм	7,8±0,3	9,1±0,4	10,4±0,7	9,4±0,6
P_{I-II}		<0,02		
P_{I-III}			<0,01	
P_{I-IV}				<0,05
P_{II-III}			>0,05	
1	2	3	4	5
P_{II-IV}				>0,05
P_{III-IV}				>0,05
Площа, мкм ²	4,9±0,3	6,6±0,6	8,5±1,4	7,1±0,9
P_{I-II}		<0,02		
P_{I-III}			<0,02	
P_{I-IV}				<0,05
P_{II-III}			>0,05	
P_{II-IV}				>0,05
P_{III-IV}				>0,05
Об'єм, мкм ³	7,4±1,1	7,9±0,9	14,5±0,3	14,1±2,3

Продовження таблиці 4.3.

P_{I-II}		$>0,05$		
P_{I-III}			$<0,01$	
P_{I-IV}				$<0,02$
P_{II-III}			$<0,01$	
P_{II-IV}				$<0,02$
P_{III-IV}				$>0,05$

Висота тромбоцитів при загрозі самовільного викидня достовірно знижується: $(1,2 \pm 0,1)$ проти $(1,5 \pm 0,1)$ мкм при фізіологічному перебігу вагітності, однак у пацієток з вагітністю, що не розвивається, цей показник статистично значущо зростає – до $(2,0 \pm 0,2)$ мкм ($P < 0,05$). Важливо, що порівняно з II групою жінок (загроза самовільного аборт) при вже реалізованому викидні та при вагітності, що не розвивається, висота тромбоцитів достовірно вища ($P < 0,001$, табл. 4.3).

Діаметр тромбоцитів в усіх групах жінок з патологією вагітності статистично вагомо перевищував цей показник порівняно з фізіологічною вагітністю ($P < 0,05-0,02$).

Відповідно усі похідні показники – периметр, площа та об'єм тромбоцитів – характеризувалися подібними змінами. Так, у представниць II, III і IV груп периметр досліджуваних клітин достовірно перевищував цей показник у групі контролю – $(9,1 \pm 0,4)$, $(10,4 \pm 0,7)$ і $(9,4 \pm 0,6)$ мкм проти $(7,8 \pm 0,3)$ мкм відповідно ($P < 0,05-0,01$, табл. 4.3).

Площа тромбоцитів так само достовірно зростала при патології вагітності: $(6,6 \pm 0,6)$ мкм² у жінок із загрозою самовільного викидня, $(8,5 \pm 1,4)$ мкм² при спонтанному аборті та $(7,1 \pm 0,9)$ мкм² у жінок, в яких вагітність не розвивалася ($P < 0,05-0,02$).

Об'єм тромбоцитів зазнавав майже дворазового зростання у жінок III і IV груп – $(14,5 \pm 0,3)$ і $(14,1 \pm 2,3)$ мкм³ порівняно з фізіологічним перебігом ранньої вагітності – $(7,4 \pm 1,1)$ мкм³ ($P < 0,02-0,01$, табл. 4.3, рис. 4.5).

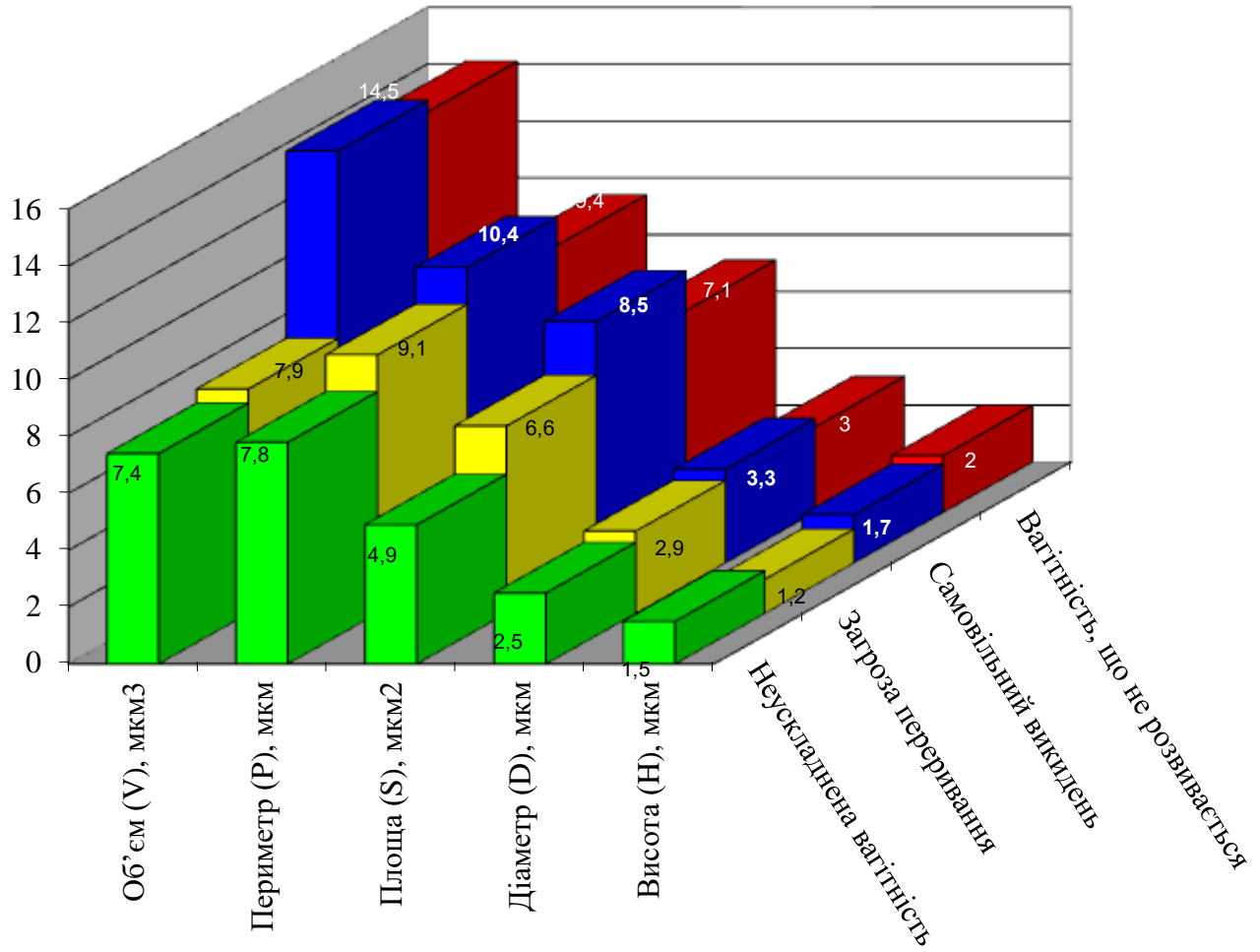


Рис. 4.5. Розмірні параметри тромбоцитів периферичної крові.

Найімовірніше виявлені зміни при патології ранньої вагітності пов'язані з появою великої кількості активованих тромбоцитів з характерним рельєфом поверхні й наявністю відростків-псевдоподій. Крім того, можна припустити появу у крові певної субпопуляції неактивованих, але великих клітин, що

відрізняються великим діаметром, периметром і площею, але низькою фазовою висотою. Отримані результати демонструють, що в I триместрі при фізіологічному перебігу вагітності можна виявити специфічні адаптивні зміни системи гемостазу, що полягають у деякому підвищенні коагуляційної здатності крові; зміні основних розмірних параметрів клітин (збільшенні діаметра, периметра, площі та об'єму, але зниженні їх фазової висоти); підвищенні рівня активаційного статусу тромбоцитів. При спонтанному перериванні вагітності суттєво порушується тромбоцитарна ланка гемостазу, що проявляється як у модифікації морфології клітин, так і в зміні їх функціональної активності. Варто зазначити, що у пацієток з вагітністю, що не розвивається, порушення в системі плазмового та судинно-тромбоцитарного гемостазу значніші.

Отримані результати мають важливе значення, оскільки точне знання адаптивних змін системи гемостазу при невиношуванні ранньої вагітності дозволяє успішніше діагностувати можливі гемостазіологічні ускладнення в акушерстві, диференціювати фізіологічну гіперкоагуляцію і патологічну активацію гемостазу, забезпечувати цілеспрямовану корекцію виявлених дефектів.

Вважаємо, що дослідження речовин, які виділяються ендотелієм судин, і встановлення їх впливу на тромбоцитарну ланку гемостазу в практичному акушерстві є доцільним і виправданим, оскільки дозволяє у рамках одного методу оперативно виявити рівень функціональної повноцінності циркулюючих клітин і охарактеризувати можливі зміни показників тромбоцитів у традиційних функціональних тромбоцитарних тестах [128].

Проведене дослідження виявило основні закономірності становлення матково-плацентарного і фетоплацентарного кровоплину упродовж першого –початку другого триместру вагітності.

Отже, ми встановили, що у жінок з невиношуванням вагітності істотних змін зазнавали усі показники ендотеліальної дисфункції. Так, у пацієток із загрозою самовільного абортів концентрація ендотеліну-1 багаторазово

перевищувала показники при фізіологічній вагітності. Діаметрально протилежна закономірність стосувалася рівня оксиду нітрогену та Е-селектину. Зазначене зниження рівня NO вказує на користь збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію), а також може призводити до вазоконстрикції в судинах матки та до активації агрегації тромбоцитів, а у кінцевому підсумку – до невиношування вагітності.

Встановили сильну обернену кореляцію між рівнем ендотеліну-1 і вмістом оксиду нітрогену та Е-селектину – $r=-0,77\dots-0,92$, а між концентрацією оксиду нітрогену та Е-селектину – сильну пряму кореляцію ($r=0,83\dots0,90$).

Проведені дослідження показали, що у жінок із загрозою викидня спостерігається тенденція до зменшення кількості тромбоцитів, у той час як при спонтанному аборті та вагітності, що не розвивається, зареєстровано достовірне зниження цього показника ($P<0,05$).

У більшості вагітних з невиношуванням ранньої вагітності на момент обстеження виявлені порушення в системі гемостазу, що свідчили про збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію). Так, показником активації внутрішнього шляху згортання служить зменшення величини активованого часткового тромбопластинового часу ($P<0,05$). Кількість фібриногену в групі із самовільним перериванням вагітності і вагітністю, що не розвивається, перевищує показники при неускладненій вагітності I триместру удвічі ($P<0,05$). Аналіз агрегаційної активності тромбоцитів пацієнток з невиношуванням вагітності в ранні терміни виявив невелике, але достовірне збільшення агрегації тромбоцитів порівняно з показником при фізіологічній вагітності ($P<0,05$).

Встановили, що у пацієнток з невиношуванням ранньої вагітності на тлі різкого зниження числа тромбоцитів „спокою” (45 %) збільшений вміст клітин з низьким (31 %) і високим рівнем активації (16 %) при вдвічі підвищеному відсотку дегенеративних тромбоцитів (8 %). Мабуть, такий стан можна кваліфікувати як стан напруги з ознаками декомпенсації.

Висота тромбоцитів при загрозі самовільного викидня достовірно знижується, однак у пацієток з вагітністю, що не розвивається, цей показник статистично значущо зростає ($P < 0,05$). Діаметр тромбоцитів в усіх групах жінок з патологією вагітності статистично вагомо перевищував цей показник порівняно з фізіологічною вагітністю ($P < 0,05-0,02$). Відповідно усі похідні показники – периметр, площа та об'єм тромбоцитів – характеризувалися подібними змінами.

Так, у представниць II, III і IV груп периметр, площа та об'єм досліджуваних клітин достовірно перевищували відповідні значення у групі контролю ($P < 0,05-0,01$).

Розвиток ендотеліальної дисфункції, зміна морфометричних параметрів циркулюючих тромбоцитів і показників коагулограми спричиняють патологічне зниження периферичного судинного опору в маткових, спіральних і радіальних артеріях, що вкупі суттєво погіршує прогноз для вагітності в ранні терміни.

4.4. Доплерометричне дослідження кровоплину в маткових, радіальних і спіральних артеріях

З метою вивчення характеру кровоплину в маткових, радіальних і спіральних артеріях у динаміці першого триместру фізіологічної вагітності нами проведено динамічне доплерометричне дослідження 30 жінок в терміні від 4 до 16 тижнів. У ході ультразвукового дослідження в усіх випадках візуалізувалося плідне яйце з ембріоном. При біометрії розміри плідного яйця і ембріона в усіх випадках фізіологічної вагітності відповідали гестаційному терміну. При обов'язковому дослідженні ехографічних маркерів хромосомних аберацій не виявили жодного випадку потовщення шийної складки, товщина якої варіювала від 0,2 до 0,29 см, при термінах гестації 8-9 тиж. Структурність хоріону, екстраембріональних структур також відповідала терміну вагітності.

При доплерометрії реєстрація кровотоку в маткових артеріях (МА) була можлива в усіх пацієток упродовж першого триместру вагітності. Доплерометричне дослідження здійснювали з ранніх термінів вагітності. Кровотік у МА був магістрального типу з добре вираженою систолічною хвилею. В усіх випадках виявляли й діастолічний кровотік. Нульових і негативних значень кровотоку не було в жодному випадку. Протодіастолічні вирізки в МА реєструвалися у 100 % вагітних. Індекс резистентності (ІР – відношення різниці між максимальною систолічною та кінцевою діастолічною швидкістю до максимальної систолічної швидкості кровотоку) МА упродовж першого триместру гестації прогресивно знижувався з $(0,78 \pm 0,03)$ у терміні 5-6 тиж. до $(0,54 \pm 0,02)$ – у 10-12 тиж. (рис. 4.6).

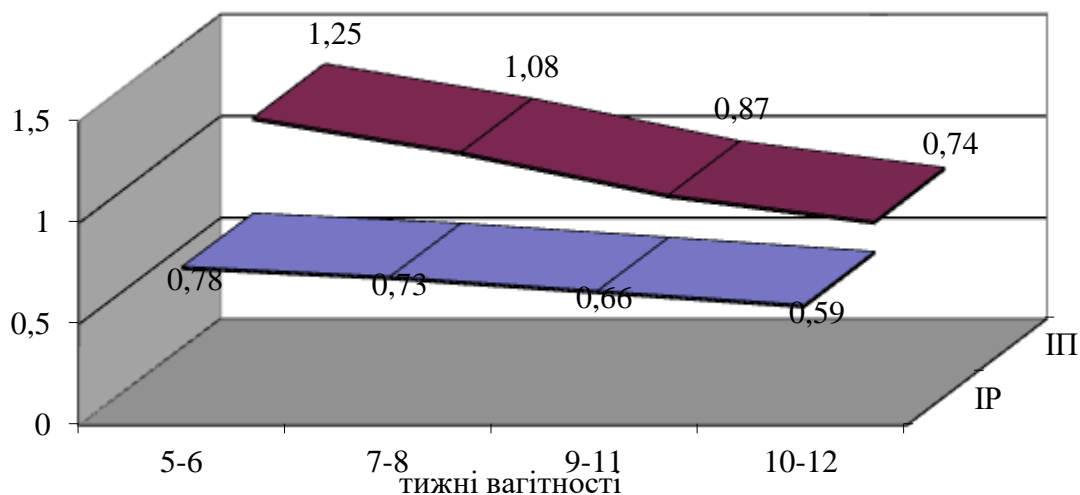


Рис. 4.6. Динаміка індексу резистентності та індексу пульсації маткових артерій при ранній фізіологічній вагітності.

Індекс пульсації (PI – відношення різниці між максимальною систолічною і кінцевою діастолічною швидкістю до середньої швидкості кровотоку) маткових артерій упродовж першого триместру вагітності також прогресивно знижувався з $(1,25 \pm 0,06)$ в 5-6 тиж. до $(0,74 \pm 0,04)$ в 10-12 тиж. Відзначена кореляція периферичного опору в МА з розташуванням хоріону. Так, при розташуванні хоріону на одній з бічних стінок матки периферичний опір в МА з цього боку

був дещо нижчий, ніж з протилежного. Проте різниця показників ІІ МА залежно від боку плацентації не була значною.

Зменшення периферичного судинного опору упродовж першого триместру гестації відображає процес перетворення міометрійних сегментів спіральних артерій в ході першої хвилі інвазії цитотрофобласту в міометрій. Таким чином, особливого значення набуває дослідження матково-плацентарного кровоплину на ранніх термінах гестації, оскільки дія пошкоджувального агента саме на цих термінах може порушити процес формування повноцінної плаценти, сприяє виникненню надалі плацентарної недостатності.

У групі неускладненої вагітності (30 пацієнток) нам вдалося виміряти периферичний опір у радіальних артеріях (РА) матки 100 % жінок. Доплерографічні криві цих судин характеризувалися наявністю систолічної і досить високої діастолічної компонентів хвилі. Нульових і негативних значень систоли і діастоли не було. У більшості жінок кровотік в радіальних артеріях характеризувався наявністю протодіастолічної вирізки, що свідчить про нормальний перебіг вагітності. Важливо, що за два тижні до зникнення протодіастолічної інцизури в спіральних артеріях зникала й ця вирізка у радіальних артеріях (зазвичай до 8-го тижня вагітності). ІР радіальних артерій істотно не змінювався в динаміці першого триместру гестації: $(0,66 \pm 0,02)$ в 5-6 тиж. – $(0,69 \pm 0,04)$ в 10-12 тиж. Динаміка ІР радіальних артерій представлена на рисунку 4.7.

На відміну від ІР ІІ в радіальних артеріях характеризувався значнішою динамікою поступового зниження упродовж усього першого і початку другого триместрів гестації. На 5-6-му тижні він склав $(1,03 \pm 0,02)$, на 10-12 тижні – $(0,75 \pm 0,04)$ (рис. 4.7). Індивідуальні коливання показників ІІ радіальних артерій були в контрольній групі незначними і склали близько 20 % від середніх величин.

Дослідження кровоплину в спіральних артеріях (СА) групи неускладненої вагітності було можливе практично в усіх пацієнток за умови використання

трансвагінального доступу. Доплерометрія спіральних артерій засвідчила досить високу систолу і діастолу, які упродовж першого триместру вагітності практично не змінювалися. Відповідно діапазон коливань ІР СА протягом цього періоду залишався дуже вузьким $-(0,53\pm 0,02)-(0,55\pm 0,02)$ (рис. 4.8).

ІІІ СА, так само як і радіальних, характеризувався більш значним поступовим зниженням з $(0,90\pm 0,08)$ на 5-6-му тиж. до $(0,63\pm 0,03)$ у 10-12 тиж. Поступове зниження опору в спіральних артеріях відображає процес інвазії цитотрофобласта в стінку спіральних артерій, розкриття їх просвіту (6 тиж.),

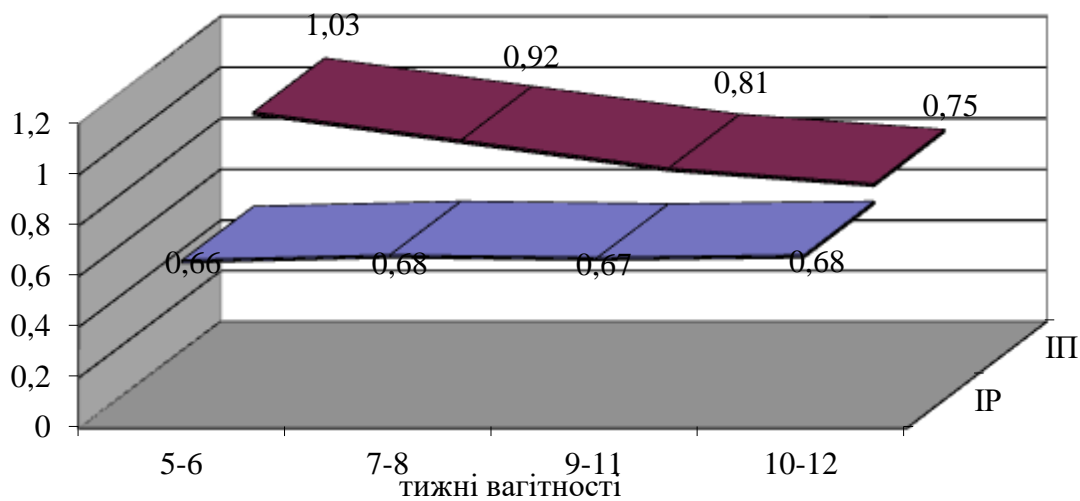


Рис. 4.7. Динаміка індексу резистентності та індексу пульсації радіальних артерій при ранній фізіологічній вагітності.

просування клітин трофобласта в просвіті спіральних артерій у міометріальні сегменти спіральних артерій (10-12 тиж.). Таким чином, кровотік в маткових радіальних і спіральних артеріях упродовж усього першого триместру вагітності характеризувався поступовим зниженням опору.

При ультразвуковому дослідженні 60 пацієнток з клінічними проявами загрози аборту, розміри плодового яйця і ембріона відповідали 95 перцентиліям

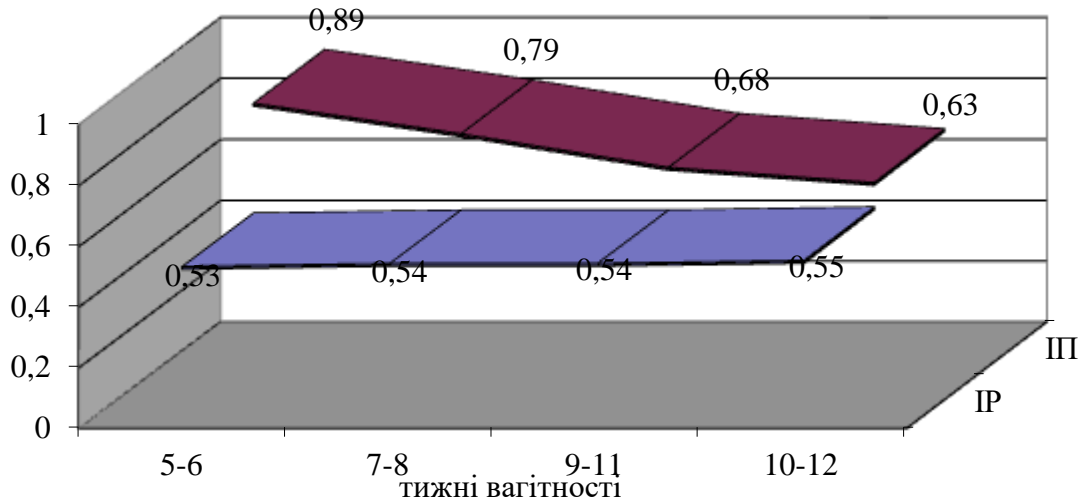


Рис. 4.8. Динаміка індексу резистентності та індексу пульсації спіральних артерій при ранній фізіологічній вагітності.

нормативних значень для цього терміну гестації. У 100 % випадків визначали серцебиття плоду. При оцінці структури хоріону 28 таких жінок (46,7 %) у безпосередній близькості від хоріону, на його межі з міометрієм візуалізували гіпоехогенні структури різної величини. Зазначені структури мали чіткі межі, дрібнодисперсний вміст і відрізнялися високою звукопровідністю, що вкладалося в УЗД-ознаки гематом.

Дослідження кровотоку в МА було можливе в 100 % спостережень. Кровотік у цій групі судин характеризувався досить високою систолою, наявністю діастолічного компонента, а у 5 з 60 жінок (8,3 %) – протодіастолічної вирізки. Нульових і негативних хвиль МА не було.

Відзначалося плавне зниження периферичного судинного опору впродовж першого триместру вагітності. Так, ІР МА у пацієток із загрозою викидня знижувався від $(0,85 \pm 0,09)$ в 5-6 тиж. до $(0,70 \pm 0,05)$ в 10-12 тиж.

Статистично достовірно ІР МА жінок цієї групи відрізнявся від показника контрольної групи тільки після закінчення першої хвилі інвазії трофобласту (після 11-го тиж. гестації).

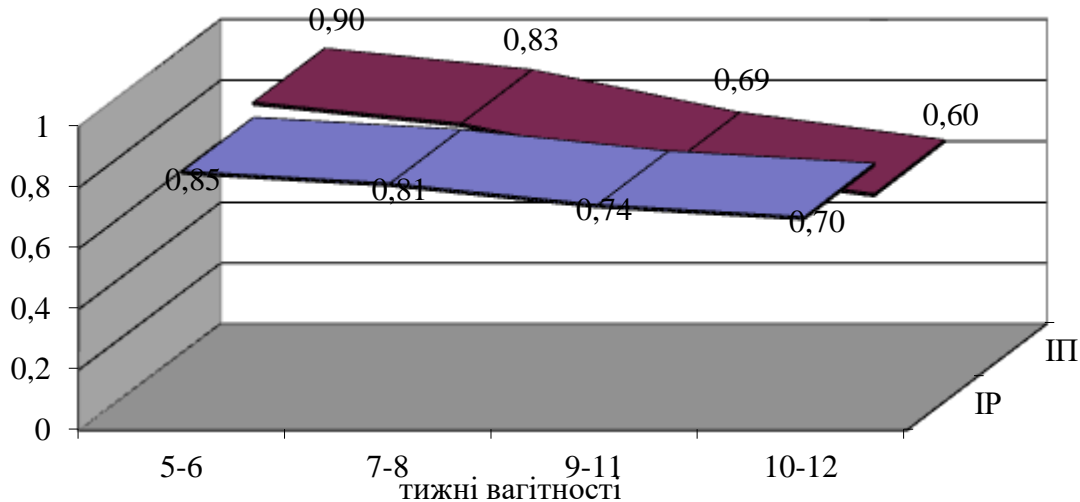


Рис. 4.9. Динаміка індексу резистентності та індексу пульсації маткових артерій пацієнток із загрозою викидня.

ІІІ МА пацієнток із загрозою аборту також характеризувався поступовим зниженням від $(1,09 \pm 0,08)$ у 5-6 тиж. до $(0,58 \pm 0,05)$ в 10-12 тиж. (рис. 4.9).

Дослідження кровотоку в радіальних артеріях пацієнток із загрозою викидня також було можливим в 100 % спостережень. Кровотік у цій групі судин характеризувався наявністю систолічного й діастолічного компонентів хвилі. Упродовж першого триместру вагітності ІР і ІІІ поступово знижувалися: ІР – від $(0,65 \pm 0,05)$ в 5-6 тиж. до $(0,48 \pm 0,04)$ в 10-12 тиж.

Після 11-го тиж. відзначалося статистично достовірне ($P < 0,05$) зниження ІР РА пацієнток із загрозою аборту порівняно з відповідними показниками при фізіологічній вагітності. ІІІ РА статистично достовірно ($P < 0,05$) відрізнявся від даних контрольної групи упродовж усього першого триместру вагітності і також характеризувався поступовим зниженням від $(1,17 \pm 0,23)$ в 5-6 тиж. до $(0,58 \pm 0,05)$ в 10-12 тиж. (рис. 4.10).

При дослідженні кровотоку в спіральних артеріях у пацієнток із загрозою спонтанного аборт зберігалися основні закономірності зміни периферичного судинного опору. ІР у цій групі судин знижувався від $(0,60 \pm 0,04)$ в 5-6 тиж. до $(0,40 \pm 0,04)$ в 15-17 тиж., статистично достовірно відрізняючись від цього

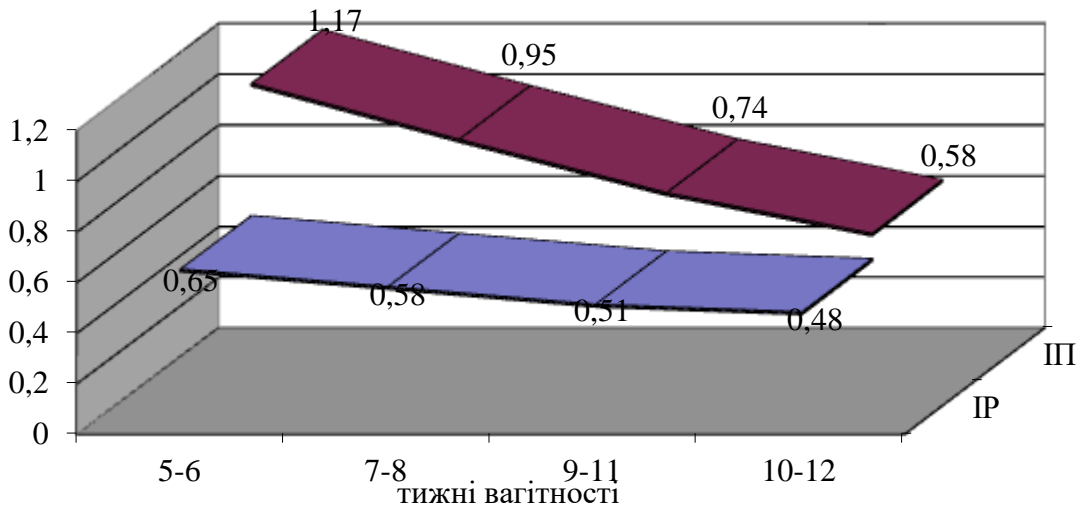


Рис. 4.10. Динаміка індексу резистентності та індексу пульсації радіальних артерій пацієнок із загрозою викидня.

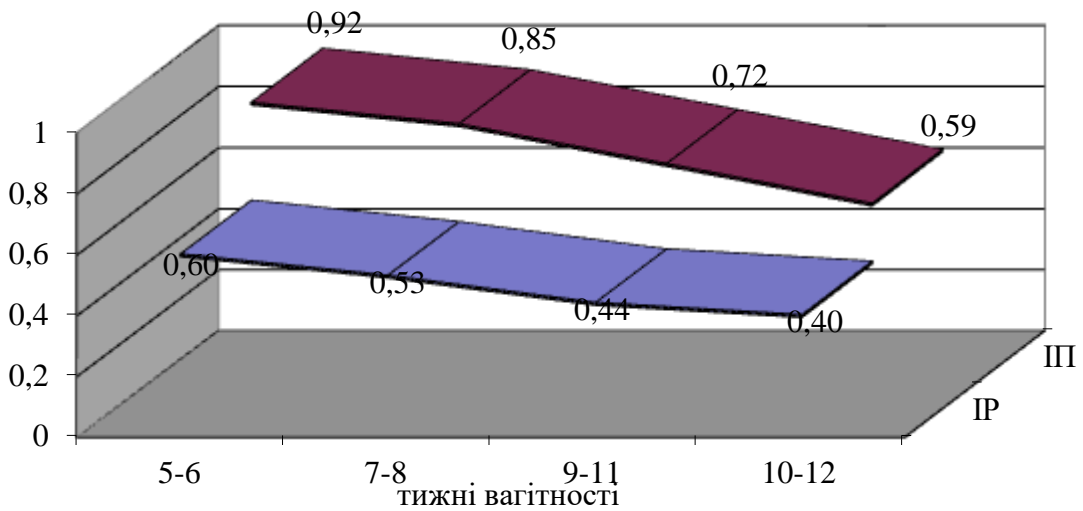


Рис. 4.11. Динаміка індексу резистентності та індексу пульсації спіральних артерій пацієнок із загрозою викидня.

показника при неускладненій вагітності після 11 тиж. гестації. ІІІ СА пацієнок із загрозою викидня також характеризувався поступовим зниженням від $(0,92 \pm 0,05)$ у 5-6 тиж. до $(0,59 \pm 0,06)$ в 10-12 тиж. (рис. 4.11).

З метою ілюстрації отриманих результатів наводимо витяг з медичної карти стаціонарної хворої № 37.

Вагітна К.О., 34 роки. Вагітність друга, термін 8-9 тижнів. Госпіталізована у гінекологічне відділення Міського клінічного пологового будинку м. Чернівці із скаргами на періодичні тягучі болі внизу живота і наявність мажучих кров'янистих виділень зі статевих шляхів.

При огляді: загальний стан задовільний. Шкіра та видимі слизові оболонки блідо-рожеві. АТ – 120/80 мм рт. ст. Пульс – 78/хв. Температура тіла 36,6 °С. В легенях везикулярне дихання. Живіт м'який, не болючий. Симптоми подразнення очеревини негативні. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Виділення слизові.

Клінічний діагноз – неуточнений аборт, що не відбувся в 8-9 тижнів вагітності.

Загальний аналіз крові без особливостей. Кількість тромбоцитів 184 Г/л. АЧТЧ 27 с. ПТІ 106,5 % (зазначені показники не виходили за межі нормальних значень. Рівень фібриногену підвищений до 6,2 г/л. Агрегація тромбоцитів до колагену підсилена і становить 41,0 %. Таким чином, аналіз досліджуваних показників гемостазу свідчить про збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію).

При дослідженні маркерів ендотеліальної дисфункції: ендотелін-1 – 15,4 пмоль/л (у 4,5 разу перевищує референтне значення); монооксид азоту – 10,2 мкмоль/л (на 52 % нижче нормального показника); Е-селектин – 41,5 мкг/л (на 60 % менше референтного значення).

При морфологічному дослідженні тромбоцитів периферичної крові встановили значне зменшення тромбоцитів „спокою” – 47 %; підвищений вміст активованих клітин (тромбоцити II типу) – 36 %; 12 % – III типу; 5 % – дегенеративно змінених тромбоцитів IV типу. Попри практично нормальну висоту тромбоцитів – 1,6 мкм, їх діаметр був значно більшим – 3,5 мкм. Розрахунок периметра, площі та об'єму цих клітин засвідчив такі значення:

11,0 мкм; 9,6 мкм² і 15,4 мкм³ відповідно, що суттєво перевищувало нормальні значення.

УЗД: розміри плодового яйця й ембріона відповідають вагітності 8-9 тиж. Серцебиття плода не визначається. На межі хоріону з міометрієм візуалізуються гіпоехогенні чітко відмежовані структури розміром до 10 мм, сполучені з порожниною матки – відшарування хоріону.

Доплерометричне дослідження: систола у маткових артеріях висока, є діастолічний компонент і протодіастолічна вирізка. Нульових і негативних хвиль немає.

IP МА знижений до 0,53, а ІІ – до 0,69. IP РА знижений до 0,53, а ІІ – до 0,65. IP СА знижений до 0,35, а ІІ – до 0,59, що суттєво нижче відповідних показників при фізіологічній вагітності. Зазначені зміни вказують на значне зниження периферичного опору судин маткових артерій та їх розгалужень.

Незважаючи на здійснювану терапію, через 24 год перебування у стаціонарі у жінки стався самовільний викидень.

При ультразвуковому дослідженні 34 представниці ІІІ групи – зі спонтанним абортom – розміри пліного яйця й ембріона відповідали 95 перцентилям нормативних значень для цього терміну гестації. Подібно до попередньої групи, при оцінці структури хоріону в усіх випадках на межі хоріону і міометрію візуалізували гіпоехогенні структури різної величини, які сполучалися з порожниною матки. Як правило, у таких пацієток, крім скарг на тягнучі болі внизу живота, були вказівки на наявність кров'яних виділень зі статевих шляхів. Гіпоехогенні структури мали чіткі межі, периферичний потік крові довкола цих структур був незначним. Таким чином, зазначені структури були розцінені як відшарування хоріону. Відшарування хоріону є наслідком порушення механізмів її прикріплення до стінки матки з наступною кровотечею із судин децидуальної оболонки, що веде до відшарування базального шару ендометрію і скупчення крові між ним і міометрієм.

Дослідження кровоплину в МА було можливе в усіх випадках. Потік крові у цій групі судин характеризувався досить високою систолою, наявністю діастолічного компонента, а у 10 осіб (29,4 % випадків) – протодіастолічної вирізки. Нульових і негативних хвиль МА зареєстровано не було.

Відзначали плавне зниження периферичного судинного опору в динаміці першого триместру вагітності. ІР МА пацієток із самовільним викиднем знижувався від $(0,84 \pm 0,07)$ в 5-6 тиж. до $(0,53 \pm 0,04)$ в 10-12 тиж. Статистично достовірно ІР МА обстежених жінок цієї групи відрізнявся від показника контрольної групи тільки після закінчення першої хвилі інвазії трофобласту (після 11-го тиж. гестації). ІІІ МА пацієток із самовільним абортom також характеризувався поступовим зниженням від $(1,54 \pm 0,08)$ в 5-6 тиж. до $(0,70 \pm 0,03)$ в 10-12 тиж. (рис. 4.12).

Дослідження кровотоку в радіальних артеріях пацієток із самовільним абортom також було можливим у 100 % випадків. Кровотік у цій групі судин характеризувався наявністю класичних систолічного та діастолічного

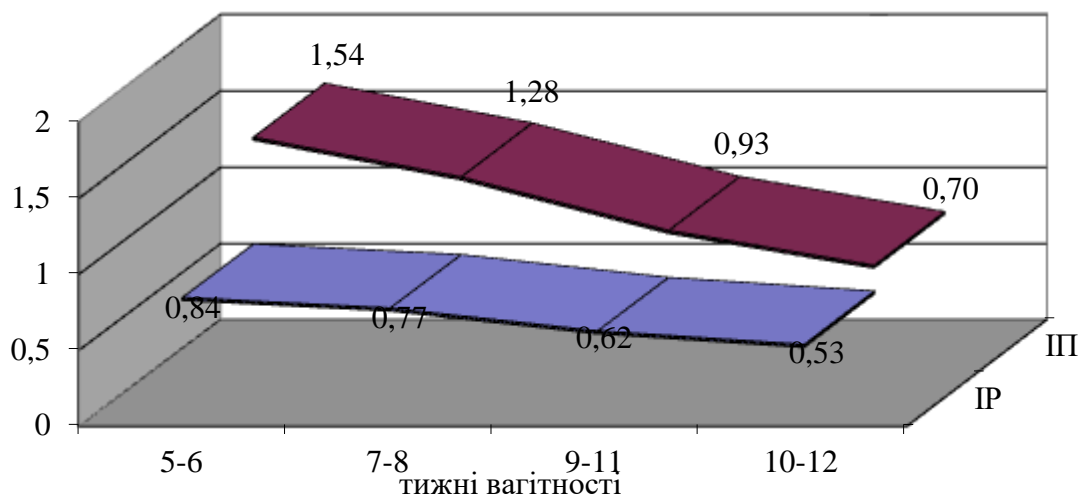


Рис. 4.12. Динаміка індексу резистентності та індексу пульсації маткових артерій пацієток зі спонтанним викиднем.

компонентів хвилі. Упродовж першого триместру вагітності ІР і ІІІ також поступово знижувалися: ІР – від $(0,66 \pm 0,07)$ у 5-6 тиж. до $(0,52 \pm 0,04)$ в 10-

12 тиж. Після 11-го тиж. відзначалося статистично достовірне ($P < 0,05$) зниження ІР РА жінок із самовільним викиднем порівняно зі значенням при неускладненій вагітності. ІІ РА так само достовірно ($P < 0,05$) відрізнявся від даних контрольної групи упродовж всього першого триместру вагітності й також характеризувався поступовим зниженням від $(1,14 \pm 0,20)$ в 5-6 тиж. до $(0,65 \pm 0,08)$ в 10-12 тиж. (рис. 4.13.).

При дослідженні кровотоку в спіральних артеріях пацієток із самовільним абортom зберігалися основні закономірності зміни периферичного судинного опору. ІР змінювався у цій групі судин від $(0,60 \pm 0,04)$ в 5-6 тиж. до $(0,34 \pm 0,02)$ в 10-12 тиж., статистично достовірно відрізняючись від показників при неускладненій вагітності після 11 тиж. гестації. ІІ СА пацієток із самовільним викиднем також характеризувався поступовим зниженням від $(0,92 \pm 0,05)$ в 5-6 тиж. до $(0,60 \pm 0,04)$ в 10-12 тиж. (рис. 4.14).

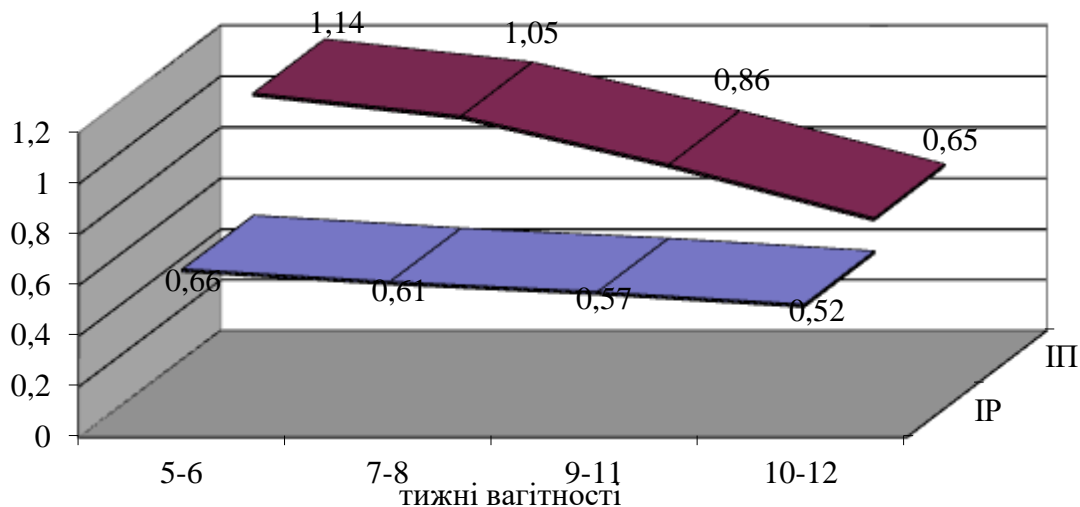


Рис. 4.13. Динаміка індексу резистентності та індексу пульсації радіальних артерій пацієток зі спонтанним викиднем.

У ході ультразвукового дослідження 29 жінок з вагітністю, що не розвивається, розміри плодового яйця та ембріону не відповідали нормативним значенням цього терміну гестації. Серцебиття ембріону не визначалося. У 25 з 29

пацієток (86,2 %) зупинка розвитку ембріону відбувалася в терміні 5-12 тиж. гестації. Структура і розміри хоріону також не відповідали терміну вагітності,

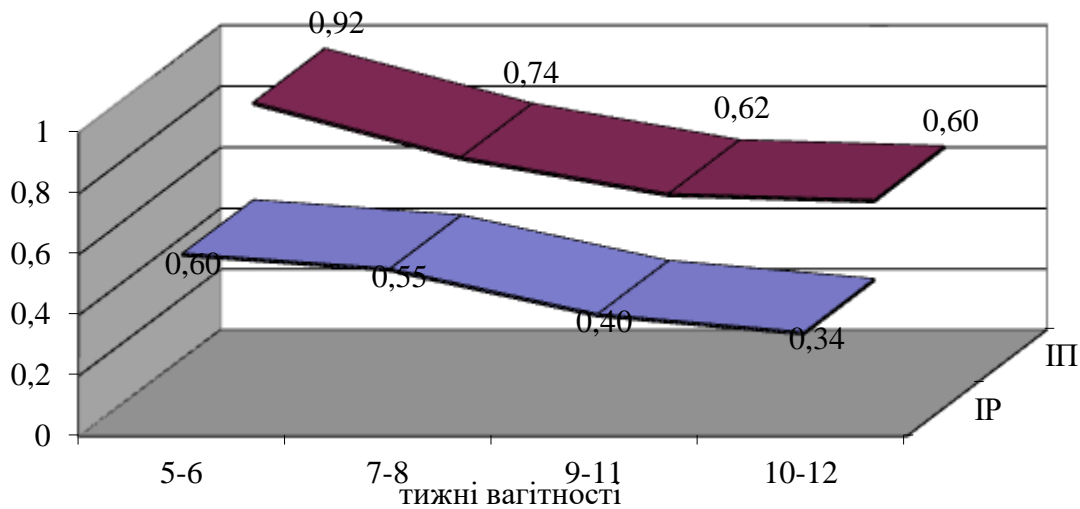


Рис. 4.14. Динаміка індексу резистентності та індексу пульсації спіральних артерій пацієток зі спонтанним викиднем.

на якому здійснювали ультразвукове дослідження. Відповідно матково-хоріальний кровоплин у цієї групи досліджували лише до 12-го тижня.

При аналізі кровоплину МА пацієток з вагітністю, що не розвивається, відзначали наявність досить високого систолічного компонента хвилі. У більшості спостережень був і діастолічний компонент. Однак у 3 жінок (10,3 %) діастолічного компонента пульсової хвилі не було, що свідчило про патологічний перебіг вагітності. У 23 пацієток (79,3 %) не було й протодіастолічної інцизури в МА, що також вказувало на патологічний перебіг першого триместру вагітності. Динаміку периферичного судинного опору жінок цієї групи вдалося простежити лише до 10-го тиж. гестації.

У 5-6 тиж. вагітності індекси периферичного опору МА пацієток з вагітністю, що не розвивалася, практично не змінювалися. Величини IP та III статистично не відрізнялися від показників при неускладненій вагітності у ці ж терміни – $(0,80 \pm 0,04)$ і $(0,69 \pm 0,09)$ проти $(0,78 \pm 0,03)$ і $(0,73 \pm 0,04)$ відповідно. Однак у 7-8 тиж. гестації 18 з 29 жінок (62,1 %) встановили різке підвищення IP та III усіх груп маткових артерій, що вказувало на значне підвищення

периферичного судинного опору і було передвісником завмирання вагітності. У решти 11 (37,9 %) пацієнок ознаки розвитку вагітності зникли після 9-10 тиж. Серед зазначених ознак було й різке зростання ІР та ІІІ в маткових, радіальних і спіральних артеріях аж до повної відсутності кровоплину. Відповідно статистичного порівняння показників у цієї групи жінок виконати не вдалося.

З метою ілюстрації отриманих результатів наводимо витяг з медичної карти стаціонарної хворої № 926.

Вагітна, П.Л., 38 років. Вагітність четверта, термін 10-11 тижнів. Госпіталізована у гінекологічне відділення Міського клінічного пологового будинку м. Чернівці із скаргами на періодичні тягнучі болі внизу живота.

При огляді: загальний стан задовільний. Шкіра та видимі слизові оболонки блідо-рожеві. АТ – 110/70 мм рт. ст. Пульс – 72/хв. Температура тіла 36,6 °С. В легенях везикулярне дихання. Живіт м'який, не болючий. Симптоми подразнення очеревини негативні. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Виділення із статевих шляхів слизові.

Клінічний діагноз – Вагітність VI/I, 10-11 тижнів. Загрозливий аборт без кровомазання. Звичний викидень.

Загальний аналіз крові без особливостей. Кількість тромбоцитів 240 Г/л. АЧТЧ 30 с. Фібриноген 4,5 г/л. ПТІ 110,2 %, агрегація тромбоцитів до колагену 40,5 %. Вказані показники не виходили за межі нормальних значень.

При дослідженні маркерів ендотеліальної дисфункції: ендотелін-1 – 11,3 пмоль/л (більше як утричі перевищує референтне значення – 3,4 пмоль/л); оксид азоту – 11,4 мкмоль/л (в 1,7 разу нижче нормального показника – 19,4 пмоль/л); Е-селектин – 53,2 мкг/л (в 1,3 разу менше референтного значення – 69,0 мкг/л).

Аналіз морфологічного стану тромбоцитів периферичної крові показав наступне: відсоток тромбоцитів „спокою” склав 55 %; 28 % клітин представлені ехіноцитами з короткими відростками (II тип); 12 % належали до III типу, а

дегенеративно змінені клітини склали 5 %. Висота тромбоцитів була суттєво знижена – 1,2 мкм, а діаметр – підвищений (3,0 мкм). Розрахунок периметра, площі та об'єму цих клітин засвідчив такі значення: 9,4 мкм; 7,1 мкм² і 8,5 мкм³ відповідно, що перевищувало нормальні значення.

УЗД: розміри плодового яйця і ембріона відповідають вагітності 10-11 тиж. ЧСС плода 134 за 1 хв. На межі хоріону з міометрієм візуалізуються численні гіпоехогенні чітко відмежовані структури розміром до 4-5 мм з дрібнодисперсним вмістом – гематоми.

Доплерометричне дослідження: кровоплин у маткових артеріях характеризується високою систолою та наявністю діастолічного компонента. Протодіастолічної вирізки, нульових і негативних хвиль немає.

IP MA знижений до 0,52, а IP – до 0,75. IP PA знижений до 0,50, а IP – до 0,73. IP SA знижений до 0,42, а IP – до 0,61, що нижче відповідних показників при фізіологічній вагітності. Зазначені показники вказують на суттєве зниження периферичного опору судин маткових артерій та їх розгалужень.

Таким чином, підсумовуючи отримані дані, можна констатувати, що в обстежених жінок 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), що корелює зі зниженням індексу пульсації в маткових, спіральних і радіальних артеріях, починаючи з 7-8-го тижня вагітності. Розвиток ендотеліальної дисфункції, зміна морфометричних параметрів циркулюючих тромбоцитів і показників коагулограми спричиняють патологічне зниження периферичного судинного опору в маткових, спіральних і радіальних артеріях, що вкупі суттєво погіршує прогноз для вагітності в ранні терміни.

Отже, проведені дослідження виявили основні закономірності становлення матково-хоріального і фето-хоріального кровоплину упродовж першого –

початку другого триместру вагітності.

Встановили, що у жінок з невиношуванням вагітності істотних змін зазнавали усі показники ендотеліальної дисфункції. Так, у пацієнок із загрозою самовільного аборту концентрація ендотеліну-1 багаторазово перевищувала показники при фізіологічній вагітності. Діаметрально протилежна закономірність стосувалася рівня оксиду нітрогену та Е-селектину.

Встановили сильну обернену кореляцію між рівнем ендотеліну-1 і вмістом оксиду нітрогену та Е-селектину – $r=-0,77\dots-0,92$, а між концентрацією нітрогену азоту та Е-селектину – сильну пряму ($r=0,83\dots0,90$).

Проведені дослідження показали, що у жінок із загрозою викидня спостерігається тенденція до зменшення кількості тромбоцитів, у той час як при спонтанному аборті та вагітності, що не розвивається, зареєстровано достовірне зниження цього показника ($P<0,05$).

У більшості вагітних з невиношуванням ранньої вагітності на момент обстеження були виявлені порушення в системі гемостазу. Так, показником активації внутрішнього шляху згортання служить зменшення величини активованого часткового тромбопластинового часу ($P<0,05$). Кількість фібриногену в групі із самовільним перериванням вагітності і вагітністю, що не розвивається, перевищує показники при неускладненій вагітності I триместру удвічі ($P<0,05$). Аналіз агрегаційної активності тромбоцитів пацієнок з невиношуванням вагітності в ранні терміни виявив невелике, але достовірне збільшення агрегації тромбоцитів порівняно з показником при фізіологічній вагітності ($P<0,05$).

Встановили, що у пацієнок з невиношуванням ранньої вагітності на тлі різкого зниження числа тромбоцитів „спокою” (45 %) збільшений вміст клітин з низьким (31 %) і високим рівнем активації (16 %) при вдвічі підвищеному відсотку дегенеративних тромбоцитів (8 %). Мабуть, такий стан можна кваліфікувати як стан напруги з ознаками декомпенсації.

Висота тромбоцитів при загрозі самовільного викидня достовірно знижується, однак у пацієнок з вагітністю, що не розвивається, цей показник статистично значущо зростає ($P < 0,05$). Діаметр тромбоцитів в усіх групах жінок з патологією вагітності статистично вагомо перевищував цей показник порівняно з фізіологічною вагітністю ($P < 0,05-0,02$). Відповідно усі похідні показники – периметр, площа та об'єм тромбоцитів – характеризувалися подібними змінами.

Так, у представниць II, III і IV груп периметр, площа та об'єм досліджуваних клітин достовірно перевищували відповідні значення у групі контролю ($P < 0,05-0,01$).

У нормі периферичний судинний опір в МА, РА і СА має тенденцію до поступового зниження зі збільшенням терміну гестації. Відзначається пряма залежність між показниками основних судинних індексів і діаметром судин. Чим більша сумарна площа просвіту дистальних судин порівняно з магістральними, тим менший судинний опір. Зменшення периферичного судинного опору упродовж першого триместру гестації відображає процес перетворення ендометріальних сегментів СА в ході першої хвили інвазії цитотрофобласту в міометрій.

Найбільш оптимальними для доплерівського дослідження кровоплину в МА, РА і СА можна вважати 7-8 тижнів гестації, що відповідають „піку” першої хвили інвазії цитотрофобласту, оскільки дія пошкоджувального агента саме на цих термінах може порушити процес формування повноцінних плода і плаценти.

Основними достовірними відмінностями досліджених груп можна вважати наступні:

- при загрозі викидня розміри ембріона відповідали нормативним значенням для цього терміну гестації. У 100 % випадків визначалося серцебиття, в 46,7 % випадків візуалізували гіпоехогенні структури різної величини. Зазначені структури сполучалися з порожниною матки, мали

чіткі межі, дрібнодисперсний вміст і відрізнялися високою звукопровідністю, що дозволило розцінювати їх як гематоми.

Кровотік у цій групі судин характеризувався досить високим систолічним компонентом, наявністю діастолічного компонента, а у 8,3 % випадків – протодіастолічної вирізки. Доплерометричне дослідження характеризувалося зниженням ІР та ІІІ в маткових, радіальних і спіральних артеріях після 11 тиж. гестації в 1,2-2,0 рази.

- при самовільному аборті розміри ембріона відповідали нормативним значенням для цього терміну гестації. У 100 % випадків візуалізували гіпоехогенні структури різної величини, які сполучалися з порожниною матки і були ідентифіковані як відшарування хоріону.

Кровотік у цій групі судин характеризувався досить високим систолічним компонентом, наявністю діастолічного компонента, а у 29,4 % випадків – протодіастолічної вирізки. Доплерометричне дослідження характеризувалося зниженням ІР та ІІІ в маткових, радіальних і спіральних артеріях після 11 тиж. гестації в 1,5-2,2 рази.

- при вагітності, що не розвивається, розміри ембріона не відповідали нормативним значенням цього терміну гестації. Серцебиття ембріона не визначалося. Структура і розміри хоріону не відповідали терміну вагітності.

Кровотік у судинах жінок цієї групи характеризувався досить високим систолічним компонентом. У більшості спостережень був і діастолічний компонент. Однак у 10,3 % пацієток не було діастолічного компонента пульсової хвилі, а у 79,3 % не було й протодіастолічної інцизури в МА, що свідчило про патологічний перебіг вагітності. Доплерометричне дослідження після 7-8 тиж. гестації у 62,1 % жінок встановило різке зниження ІР та ІІІ МА, що було передвісником завмирання вагітності. У решти 37,9 % пацієток ознаки розвитку вагітності зникли після 9-10-го тиж. Серед зазначених ознак було різке підвищення ІР та ІІІ в маткових, радіальних і спіральних артеріях аж до повної відсутності кровотоку.

Розвиток ендотеліальної дисфункції, зміна морфометричних параметрів циркулюючих тромбоцитів і показників коагулограми спричиняють патологічне зниження периферичного судинного опору в маткових, спіральних і радіальних артеріях, що вкупі суттєво погіршує прогноз для вагітності в ранні терміни.

Матеріали, викладені в даному розділі, опубліковані в науковій праці:

1. Дубик Л.В. Роль системи гемостазу у патогенезі репродуктивних втрат. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – №1, 2019. – С. – 81-84.
2. Л.В. Дубик, О.М. Юзько, С.Г. Приймак. Роль Е-селектину у розвитку невиношування вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. Т 9, № 2 (32), 2019. С. 73-77.
3. Lyudmyla V. Dubyk, Oleksandr M. Yuzko, Nataliia V. Chernetska, Tetiana R. Kolotylo. Early pregnancy and endothelial dysfunction. Wiadomości Lekarskie; 2020; LXXIII, 4: 743-745.
4. Дубик Л.В. Ендотеліальна дисфункція як фактор ранніх викиднів. Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Чернівці: Медуніверситет, 2019. – С. 45-46.
5. Дубик ЛВ. Зміни в системі гемостазу при спонтанних викиднях, що відбулися на тлі ендотеліальної дисфункції. В: Матеріали VI Міжнар. медико-фарм. конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2019; 2019 Кві 2-5; Чернівці. ВІМСОJournal.2019;2019:19.
6. Дубик ЛВ. Роль Е-селектину у розвитку акушерських ускладнень. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку; 2021 Січ 29-30; Львів. Львів: ГО Львівська медична спільнота; 2021, с. 34-36.

РОЗДІЛ 5
ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОМЕТРІЮ В
МІСЦІ ІМПЛАНТАЦІЇ ПЛІДНОГО ЯЙЦЯ ПРИ РАННІХ СПОНТАННИХ
АБОРТАХ

При ранніх спонтанних викиднях в гістологічних зрізах ендометрію в місці імплантації плідного яйця у термін 6-12 тижнів гестації ідентифікувалися: ендометріальні залози (рис. 5.1-5.2); децидуально змінена строма (рис. 5.3-5.4); кровоносні судини: артерії, артеріоли, вени, венули та капіляри (рис. 5.5-5.6) , що є типовим для ендометрію вказаного терміну вагітності.

В ендометріальних залозах можна було побачити звичайні епітеліоцити (рис.1) або ж феномен Аріас-Стелли (світлі епітеліальні клітини), які характерні для змін епітелію залоз при вагітності (рис. 5.2). У вивчених гістологічних препаратах якихось суттєвих цитологічних особливостей епітеліоцитів ендометріальних залоз, які можна було би пов'язати з ідіопатичним викиднем, наразі не виявлено.

У децидуально зміненій стромі, окрім закономірно різко домінуючих децидуальних клітин (рис. 5.3-5.4), спостерігалися у невеликій кількості нерегулярно розташовані фібробласти та клітини лімфоцитарного типу. Останні клітини були або ізольовано розкиданими по тканині (рис. 5.3-5.6) або іноді формували невеликі компактні скупчення (рис. 5.7). Децидуально змінена строма (децидуоцити, фібробласти, лімфоцити) не проявляла помітних особливостей, які би можна було асоціювати з ідіопатичним викиднем. Такий висновок стосується всіх застосованих методів мікроскопічного дослідження.

Хоча, як було вказано вище, з боку ендометріальних залоз та клітин децидуально зміненої стромі не виявлено патогномонічних асоціацій із спонтанним викиднем, тим не менше, такі асоціації були встановлені для кровоносних судин ендометрію. Надалі наводиться характеристика цих особливостей кровоносних судин ендометрію при спонтанному викидні з урахуванням різних методів мікроскопічного дослідження.

При підрахунку відсотка числа перерізів різних типів кровоносних судин, з'ясовано, що домінували перерізи артерій (Рис. 5.8) та вен (Рис. 5.9), які становили відповідно $48,4 \pm 0,12\%$ та $41,1 \pm 0,11\%$ (разом $89,5 \pm 0,18\%$), перерізи

артеріол зустрічалися з частотою $4,8 \pm 0,05\%$, венул – $3,9 \pm 0,04\%$, капілярів – $1,8 \pm 0,02\%$.

При вивченні стану ендотелію, встановлено, що, в значному відсотку кровоносних судин він десквамований (Рис. 5.8-5.11). Ця десквамація була переважно частковою і лише іноді - повною. Відсоток перерізів артерій з частковою або повною десквамацією становив – $36,0 \pm 0,10\%$, при цьому найбільший рівень десквамації відмічався в артеріях з ознаками початкового фібриноїдного некрозу їх стінок (Рис.5.10-5.11).

Варто зазначити, хоча явища десквамацію ендотелію траплялися у всіх спостереженнях викиднів, все ж фібриноїдний некроз стінок артерій зустрічався в ендометрії не всіх жінок, а лише у 8 з 24 (33,3%). Відсоток перерізів вен з частковою або повною десквамацією становив – $40 \pm 0,13\%$, зустрічалися навіть вени з повною ендотеліальною денудацією поверхні внутрішньої оболонки. Слід вказати на те, що більшість вен були розширені та переповнені еритроцитами (Рис. 9, 12), що є ознаками венозного застою (венозного повнокров'я). Разом з тим, процеси десквамації в артеріолах, венулах та капілярах не відмічалися або були малопомітними.

Морфологічний стан недесквамованого ендотелію при забарвленні гематоксиліном і еозином у цілому не відрізнявся особливостями, за виключенням того, що в кожній обстеженої жінки зустрічалися по кілька вен з відкладанням золотисто-коричневого пігменту в ендотелії (Рис. 5, 12), а в окремих випадках навіть у всій стінці вен й іноді навіть периваскулярно. Цей пігмент дав негативну на залізо, отже, був ідентифікований як ліпофусцин.

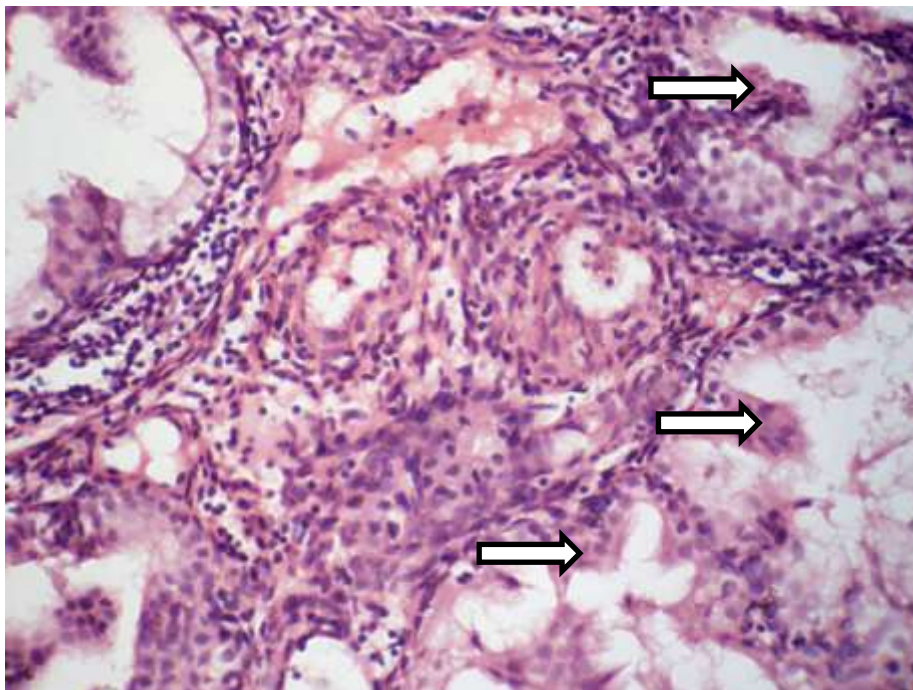


Рис.5.1. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Переважають епітеліоцити звичайної будови ендометріальних залоз (вказані стрілками). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

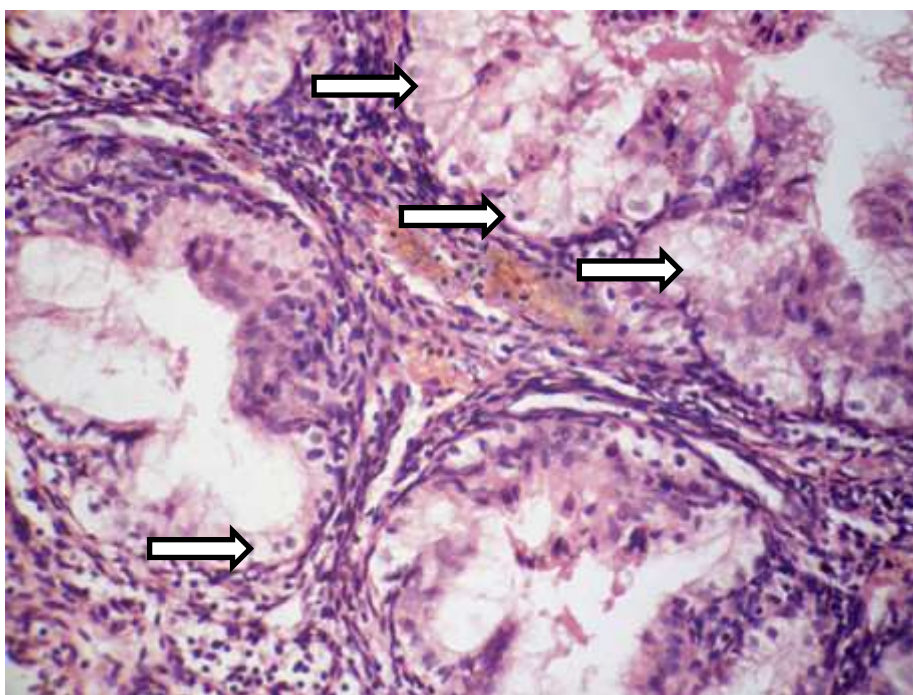


Рис.5.2. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Переважають епітеліоцити ендометріальних залоз, які характерні для феномену Арієс-Стелла (вказані стрілками). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

Оскільки ліпофусцин є одним з кінцевих продуктів вільно-радикальних процесів, зокрема, процесів окиснення ліпідів, то для перевірки гіпотези про посилення вільно-радикальних процесів в ендотелії кровоносних судин ендометрії була застосована гістохімічна методика, яка дозволяє кількісно оцінити ці явища – гістохімічне забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo з наступною комп'ютерною мікроспектрофотометрією, результатом якої був показник – коефіцієнт R/B, величина якого залежить від співвідношення карбоксильних та аміногруп у білках, що має відношення до процесів окиснювальної модифікації білків.

Середні значення коефіцієнту R/B в ендотеліоцитах судин різних типів в ендометрії наведені у таблиці 1. З наведених даних видно, що найбільша середня величина коефіцієнту R/B зафіксована в ендотелії венозних судин, на другому місці – ендотелій артерій, і найнижчі середні цифри приблизно на одному середньому рівні відмічені для ендотелію артеріол, вену та капілярів.

Таблиця 5.1.

Величина коефіцієнту R/B в ендотелії судин різних типів в ендометрії при спонтанному викидні при застосуванні комп'ютерної мікроспектрофотометрії гістохімічних препаратів, які забарвлені бромфеноловим

синім за Mikel Calvo ($M \pm m$)

Показник	Тип кровоносної судини				
	Артерії	Вени	Артеріоли	Венули	Капіляри
Коефіцієнт R/B	1,34±0,212	2,16±0,311	1,14±0,102	1,16±0,104	1,05±0,092

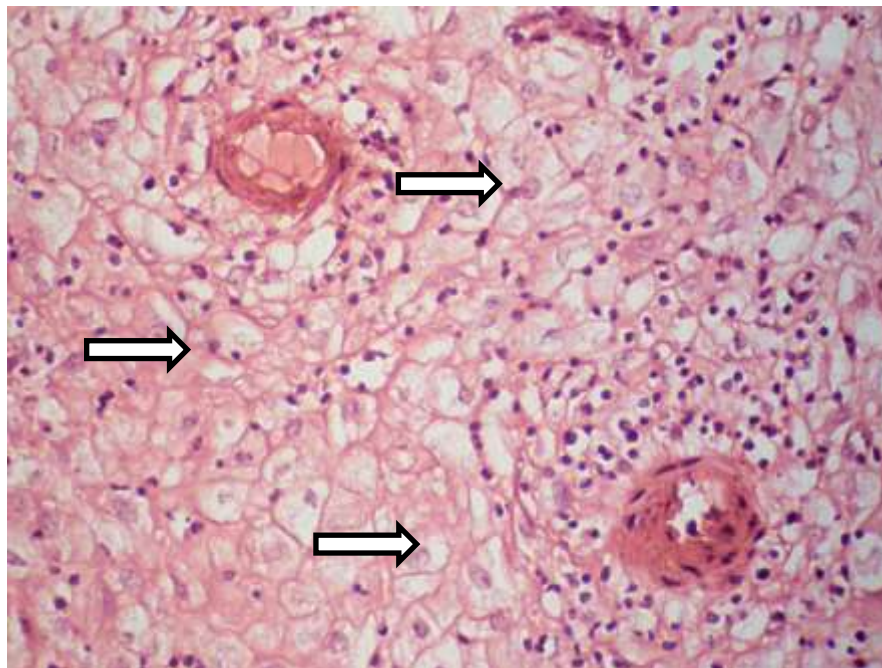


Рис.5.3. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Переважають децидуальні клітини переважно світлого типу (деякі для прикладу вказані стрілками). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

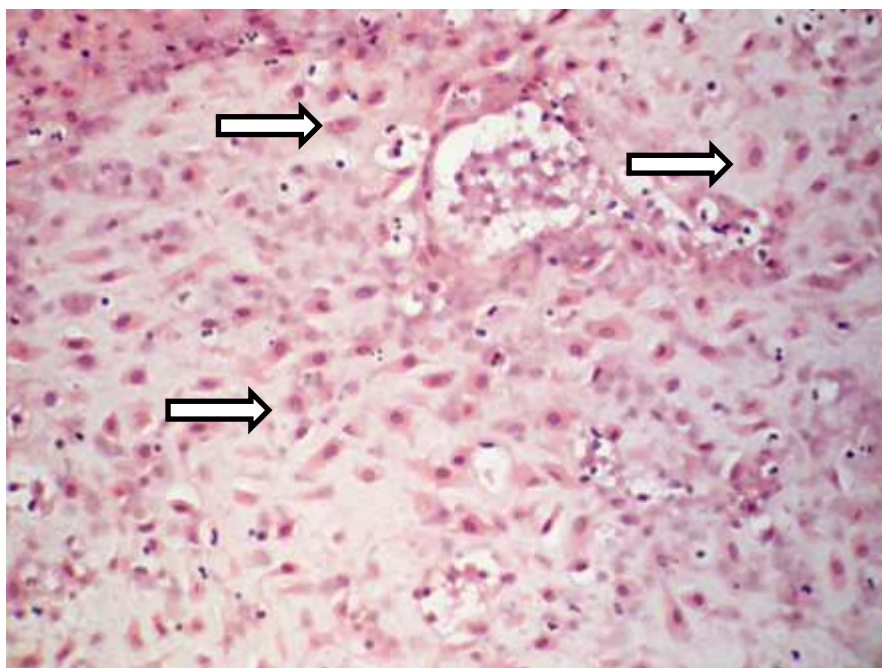


Рис.5.4. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Переважають децидуальні клітини переважно темного типу (деякі для прикладу вказані стрілками). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

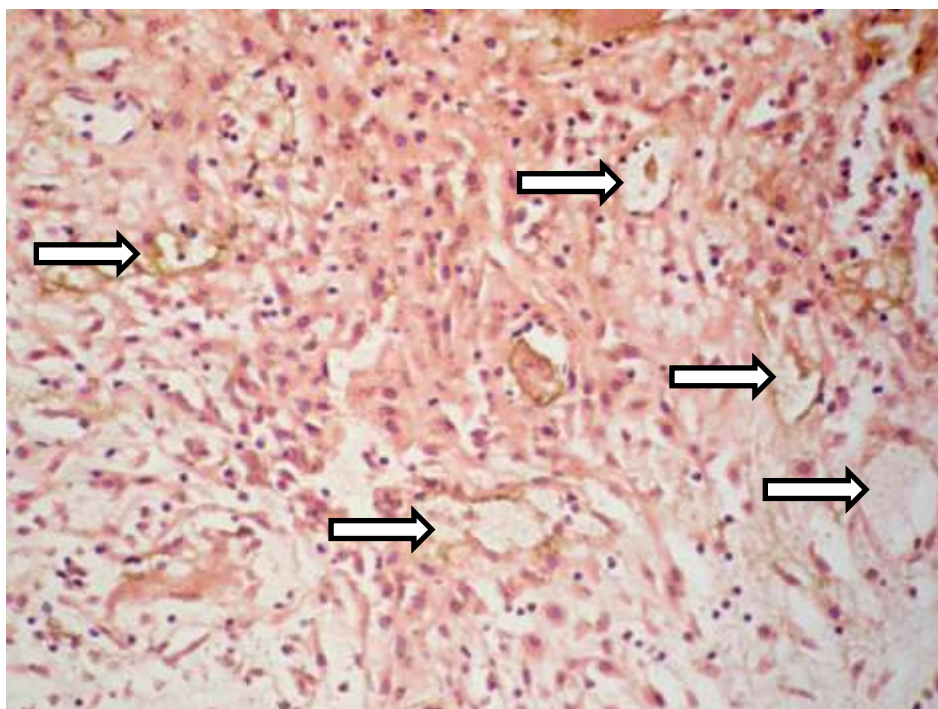


Рис.5.5. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Переважають капіляри, венули, вени (деякі для прикладу вказані стрілками). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

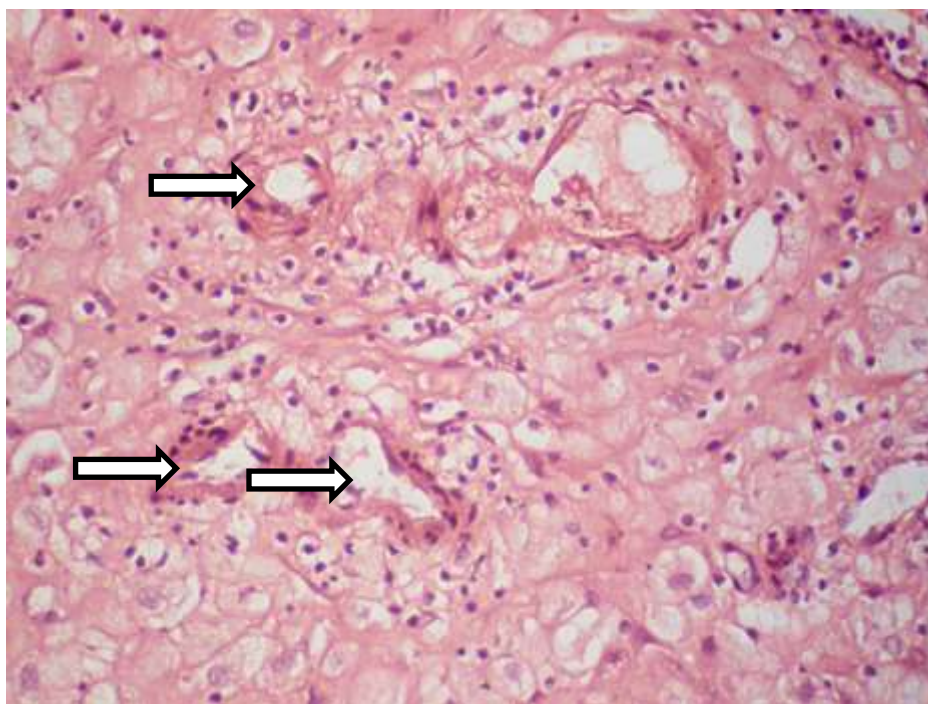


Рис.5.6. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Переважають артеріоли, артерії (вказані стрілками). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

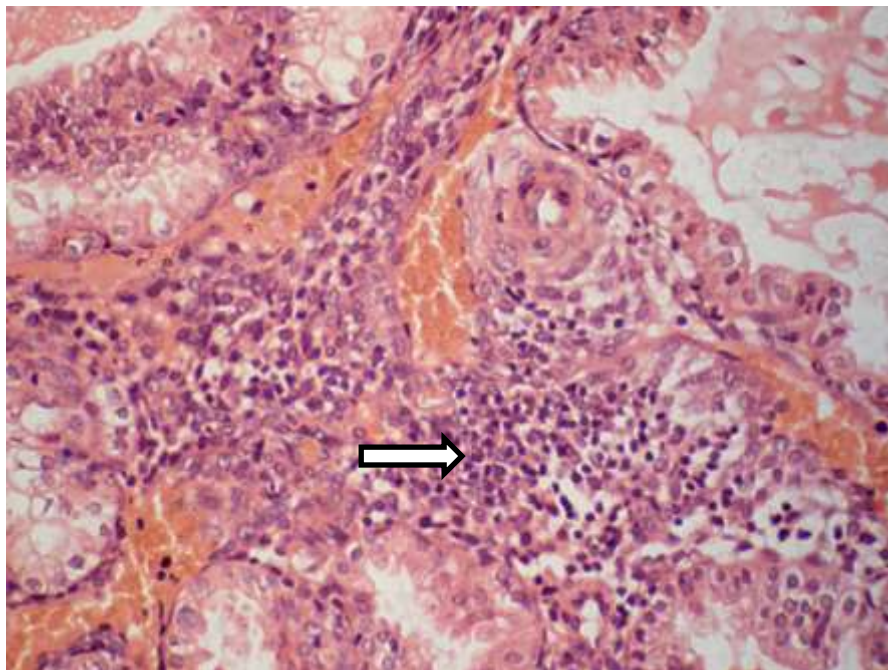


Рис.7. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Місце локальної концентрації лімфоцитів (вказано стрілкою). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

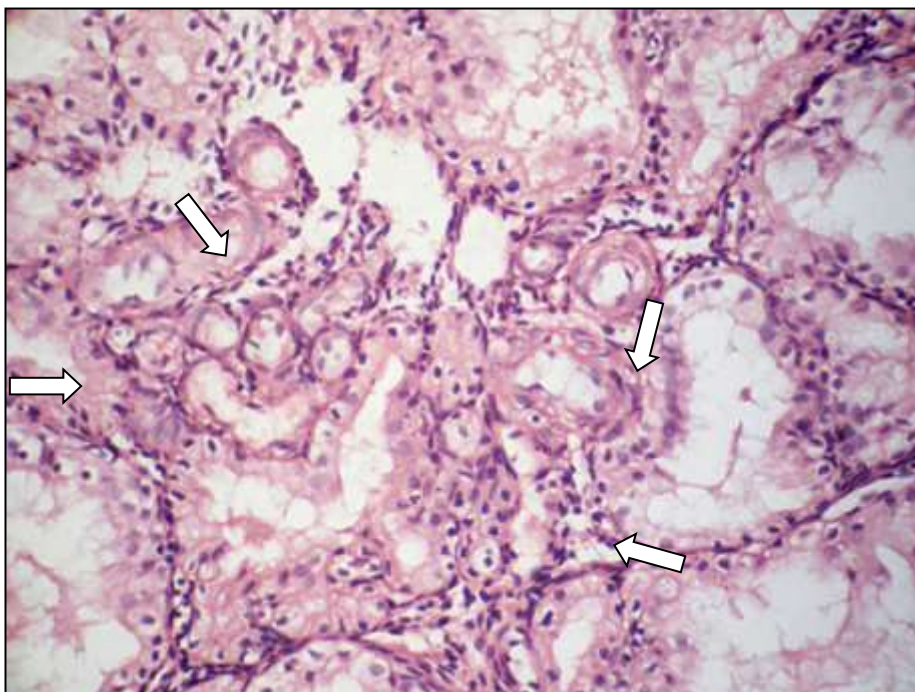


Рис.8. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Перерізи артерій (вказані стрілками). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

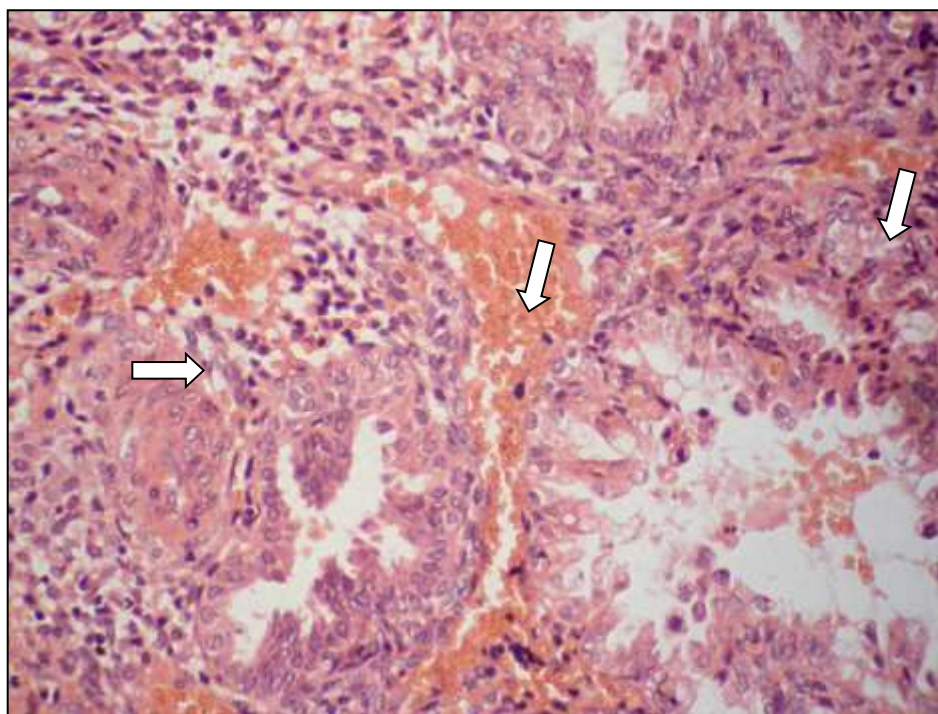


Рис.5.9 . Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Перерізи вен (вказані стрілками). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

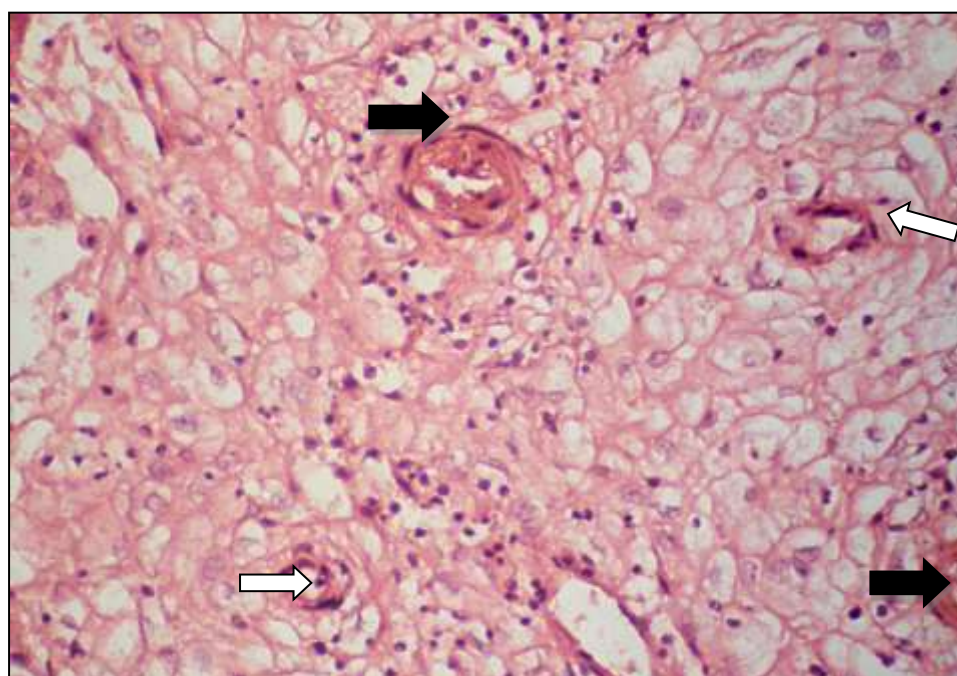


Рис.5.10. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Перерізи артеріол без фібриноїдного некрозу (вказані білими стрілками) та переріз артеріол з фібриноїдним некрозом (вказані чорними стрілками). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

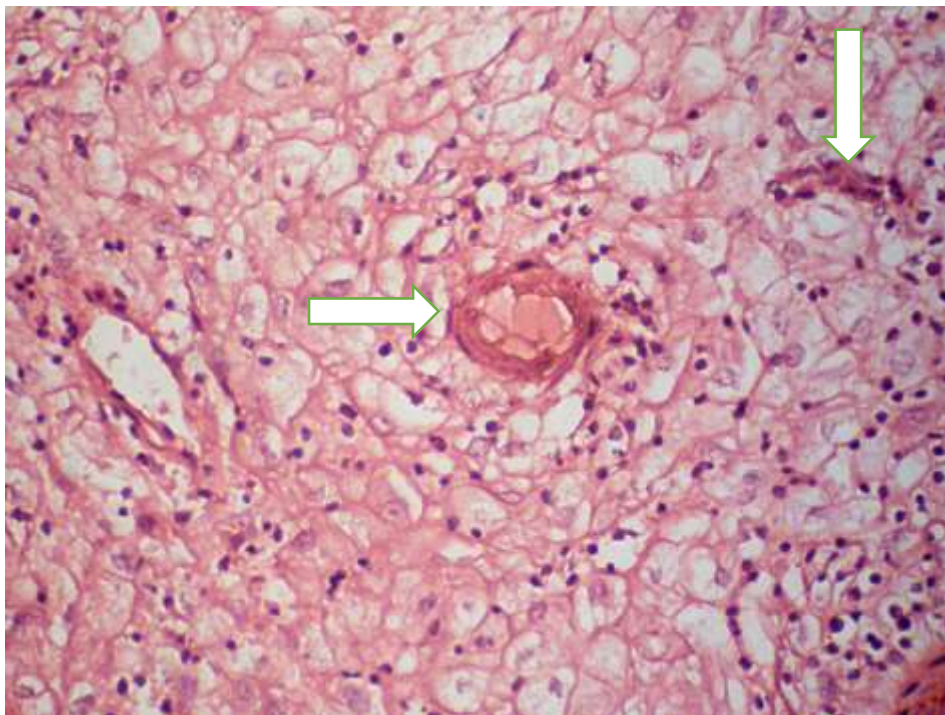


Рис.5.11. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Перерізи артеріоли з фібриноїдним некрозом (вказано стрілкою). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

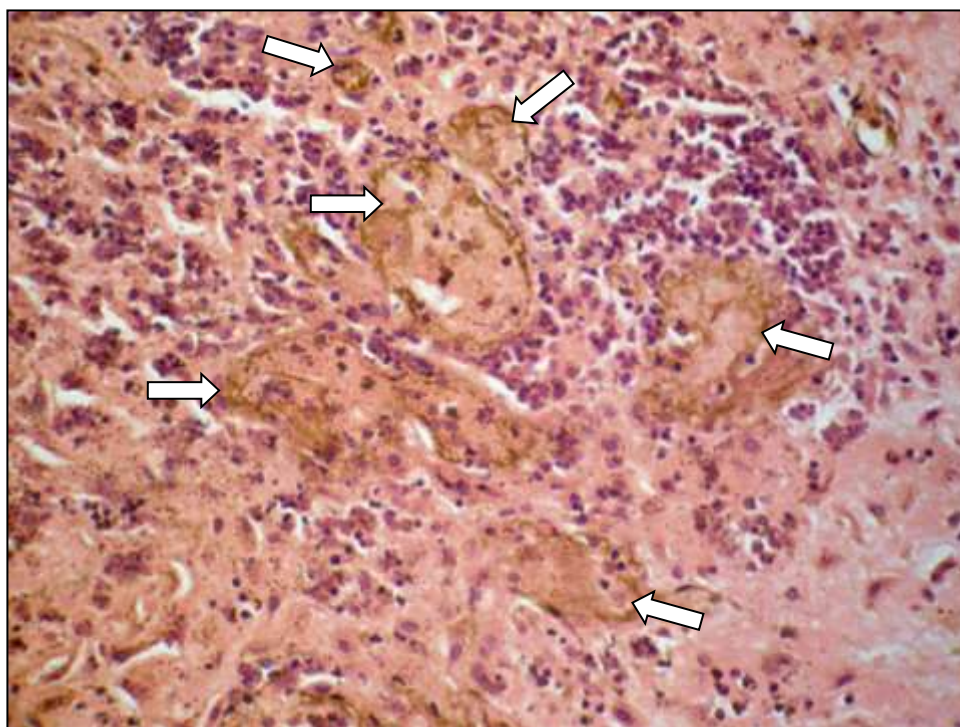


Рис.5.12. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Перерізи вен з пігментом ліпофусцином в ендотелії (вказано стрілками). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

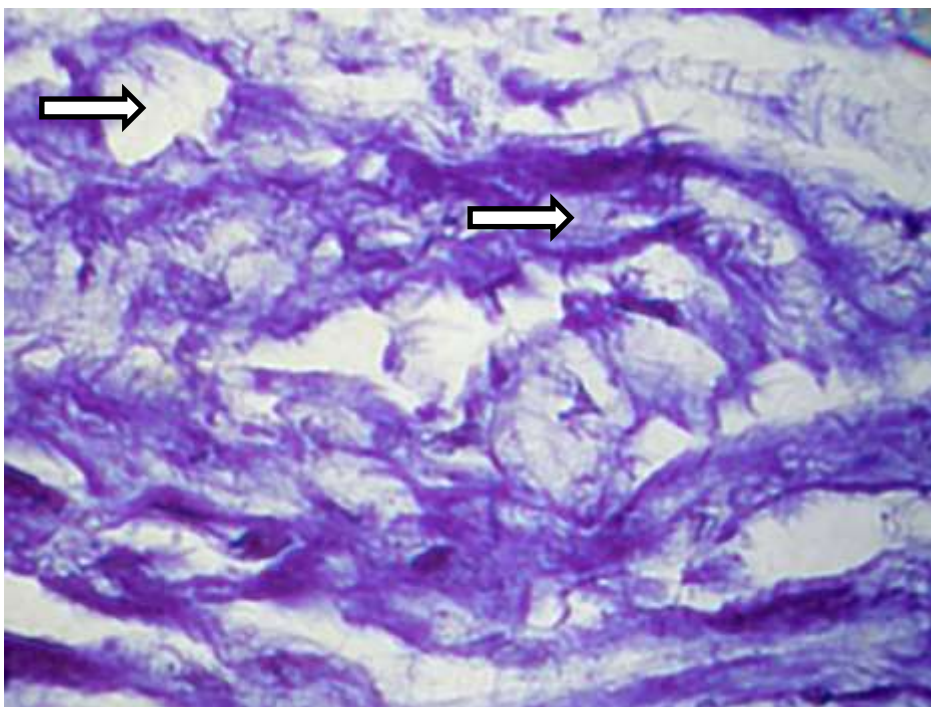


Рис.5.13. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Перерізи артерії та артеріоли вказано стрілками. Збарвлення бромфеноловим синім за Mikel Salvo. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

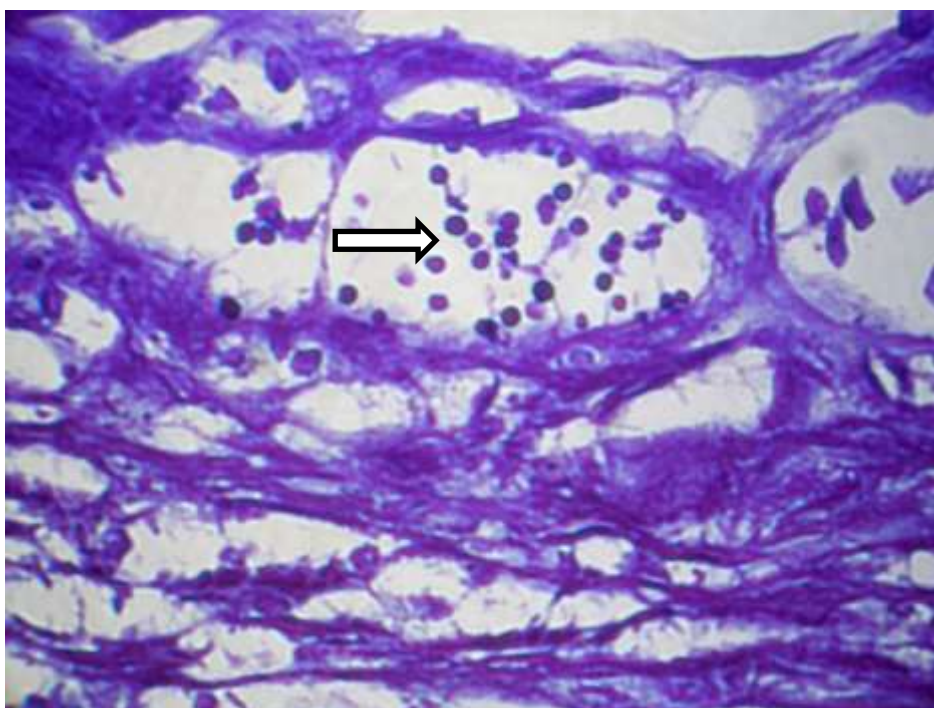


Рис.5.14. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Переріз вени вказано стрілкою. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

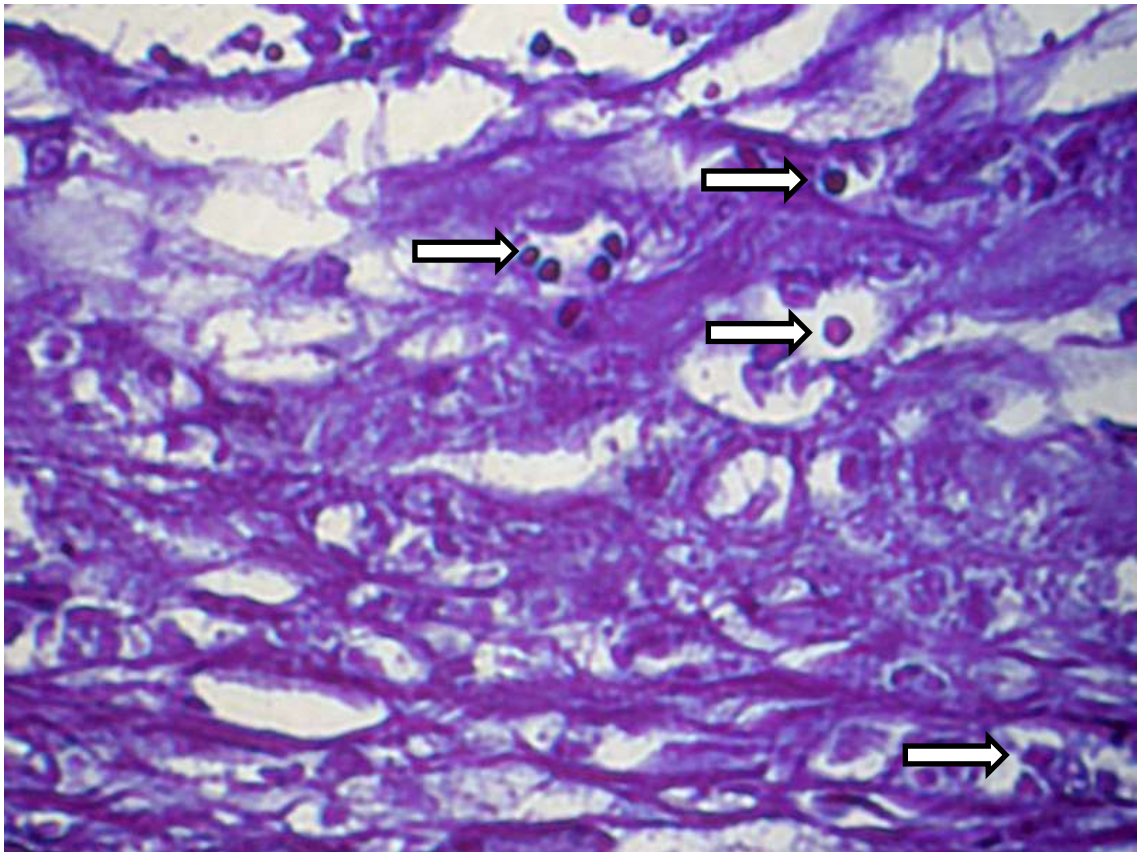


Рис.5.15. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Перерізи капілярів вказано стрілками. Забарвлення бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

Оскільки, окиснювальна модифікація білків як правило сприяє розвитку протеолітичних процесів, зокрема, обмеженого протеолізу, в ендотеліоцитах судин різних типів були проведені відповідні дослідження з використанням гістохімічної методики на вільні аміногрупи білків у нінгідринно-шифовській реакції за Yasuma Ithikawa з кількісною оцінкою за допомогою методу комп'ютерної мікроденситометрії. Цифрові дані про такі дослідження наведені у таблиці 5.2. З наведених даних видно, що лише в венозних судинах відмічається підвищені показники оптичної густини забарвлення на вільні

аміногрупи білків, що відповідає висновку про підвищення в цих ендотеліоцитах обмеженого протеолізу. Ілюстрацією цьому є рисунок 5.16.

Таблиця 5.2.

Оптична густина (в.од.опт.густини) в ендотелії судин різних типів в ендометрії при спонтанному викидні при застосуванні комп'ютерної мікроденситометрії гістохімічних препаратів, які забарвлені на вільні аміногрупи білків у нінгідринно-шифовській реакції за Yasuma Ithikawa ($M \pm m$)

Показник	Тип кровоносної судини				
	Артерії	Вени	Артеріоли	Венули	Капіляри
Оптична густина	0,145±	0,234±	0,146±	0,151±	0,148±
	0,0014	0,0016	0,0014	0,0015	0,0014



Рис. 5.16. Ендометрій в місці імплантації плідного яйця при спонтанному викидні. Переріз вени вказано стрілкою. Забарвлення на вільні аміногрупи білків у нінгідринно-шифовській реакції за Yasuma Ithikawa. Об.20х. Ок.10х. (загальне оптичне збільшення 200х)

При застосуванні гістохімічної методики Н.З.Слінченко, яка дозволяє вивчити стан базальних мембран, виявлено зміни субендотеліальних базальних мембран тільки в артеріях, причому виключно в тих, в стінці яких діагностований фібриноїдний некроз. Ці зміни полягали у повному руйнуванні мембран у місцях фібриноїдного некрозу.

Описані морфологічні зміни в різних типах кровоносних судин слід оцінювати з точки зору їхньої ролі при вагітності, зокрема, такі судини, як артеріоли, венули та капіляри відповідають в ендометрії виключно за трофіку самого ендометрію, а артерії та вени ендометрію в місцях прикріплення плідного яйця – головним чином за кровопостачання міжворсичастих просторів хоріону, тобто за трофіку ембріона.

Отже, проведені дослідження дозволяють дійти до наступних висновків.

1. В ендометрії при ідіопатичному викидні домінують перерізи артерій та вен, які становлять відповідно $48,4 \pm 0,12\%$ та $41,1 \pm 0,11\%$ (разом $89,5 \pm 0,18\%$), перерізи артеріол зустрічаються з частотою $4,8 \pm 0,05\%$, венул – $3,9 \pm 0,04\%$ та капілярів – $1,8 \pm 0,02\%$.
2. Найбільш виражені морфологічні зміни відмічаються в артеріях та венах ендометрію, зміни в інших судинах є мінімальними і непостійними.
3. 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.
4. У венах ендометрію спостерігається високий рівень процесів десквамації ендотелію та високий рівень процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу (навіть більший, ніж в артеріях), в частині вен – з ліпофусцинозом ендотелію, що вказує також і на підвищену пероксидацію ліпідів, має місце венозне повнокров'я.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Актуальність. Проблема ранніх втрат вагітності зумовлена їх стабільною і досить високою частотою. Так, за даними МОЗ України, майже кожна п'ята бажана вагітність завершується достроково. При цьому близько 75-80 % репродуктивних втрат припадає на перший триместр [2, 71]. Вважають, що 57,4 % таких втрат пов'язані із хромосомними аномаліями у плоду [48, 188]. Фактично частота самовільних абортів значно вища, оскільки в їх число входить також велика кількість ранніх, субклінічно перебігаючих викиднів. Це підтверджують дані американських авторів – 50 % жінок втрачають вагітність ще до того як дізнаються про це [9, 207, 223].

У 45,0-88,6% жінок в перші тижні гестації самовільному перериванню вагітності передують загибель ембріона [114, 216, 226]. На конгресі FIGO в Куала-Лумпур (2006) були ототожені поняття викидня, що не відбувся, і хронічного автоімунного ендометриту, який буває у 75 % жінок з ранніми втратами вагітності.

Нині встановлено, що для реалізації процесів імплантації, росту і розвитку ембріона потрібне створення в ендометрії матері стану імунної супресії, що веде до формування захисного бар'єру і запобігатиме відторгненню наполовину чужорідного плоду [30, 31]. У жінок, які страждають звичним невиношуванням, поза вагітністю діагноз хронічного ендометриту гістологічно верифікований у 73,1 %, у 86,7 % виявлена персистенція умовно-патогенних мікроорганізмів в ендометрії, що, безумовно, може служити причиною активації імунopatологічних процесів [39, 174]. При цьому патогенетичними механізмами структурно-функціональних змін ендометрію при хронічному ендометриті є порушення імунореактивності організму [79], тромбоцитарної і плазмової ланок гемостазу, пов'язаних з гіперкоагуляцією, зміною гетерогенності циркулюючої популяції тромбоцитів, гіперфункцією тромбоцитів (підвищення активності) [56, 126] дисбалансу систем і цитокінового статусу, пов'язаний зі зниженням

рівня протизапальних і підвищенням прозапальних цитокінів, а також продукції специфічного білка, що знижують потенціал імплантації ендометрію і перешкоджають успішному розвитку вагітності [59].

Ці відомості літератури переконливо свідчать, що морфофункціональною основою ендометриту при спонтанному аборті й вагітності, що не розвивається, є комбінація двох патогенетичних механізмів: хронічного продуктивного запалення (парієнтальний і базальний децидуїт) з місцевими порушеннями гемостазу в парієнтальному ендометрії і d. basalis (крововиливи, що розшаровуються, тромбоз, ретроплацентарна гематома), незважаючи на адекватну децидуалізацію ендометрію і достатню перебудову спіральних артерій в матково-плацентарні [1].

В останні роки при обговоренні генезу більшості акушерських ускладнень особливу увагу приділяють ушкодженню периферичної судинної системи. Гіпоперфузія тканин, що виникає внаслідок вазоконстрикції, гіповолемії, порушень реологічних властивостей крові та гіперкоагуляції з розвитком ДВЗ-синдрому неминуче призводить до ішемічних ушкоджень у тканинах різних органів з формуванням поліорганної недостатності [12].

Провідне місце в цьому процесі належить функціональному стану ендотелію судин, який є одним з головних факторів регуляції судинного тону, імунних реакцій організму, стану мікроциркуляції та усіх її складових частин [33, 160].

Відомо, що ендотелій має унікальну здатність реагувати на різні гуморальні зміни доквілля продукцією судинозвужувальних і судинорозширювальних факторів, баланс яких і зумовлює тонус гладких м'язових клітин, будучи дуже важливим у регуляції артеріального тиску [62]. Серед численних факторів ендотеліального походження визнаними маркерами ендотеліальної дисфункції є оксид азоту (NO) і ангіотензинперетворювальний фермент. Крім того, останніми роками велике значення в розвитку ендотеліальної дисфункції відводять ендотелінам, здатним як безпосередньо, так і опосередковано через генерацію

оксиду азоту і утворення ангіотензину II впливати на зміну судинного тонусу [5]. У доступній нам літературі не вдалося відшукати вичерпних відомостей про детальне вивчення дисфункції ендотелію та її вплив на тромбоцитарну ланку гемостазу при ранніх репродуктивних втратах, що стало основою для поглибленого дослідження ролі ендотеліопатій у прогнозуванні патологічного перебігу першого триместру вагітності.

Таким чином, незважаючи на велику кількість робіт, присвячених вивченню проблеми ранніх втрат вагітності, їх частота, як і раніше, висока. Виявлення нових ланок патогенезу, зокрема взаємозв'язки функціонального стану ендотелію спіральних артерій зі структурно-функціональними змінами ендометрію з одного боку і тромбоцитарною ланкою гемостазу з другого, є резервами зниження репродуктивних втрат, перинатальної захворюваності та смертності, особливо у жінок з втратами вагітності в анамнезі.

Мета дослідження – запропонувати своєчасну діагностику небезпеки ранніх втрат вагітності на підставі оцінки рівня метаболітів дисфункції ендотелію, морфофункціональної гетерогенності тромбоцитів, розладів гемостазу і матково-плацентарного кровоплину.

Для досягнення зазначеної мети були поставлені наступні завдання.

1. Вивчити вміст маркерів дисфункції ендотелію (ендотеліну-1, оксиду нітрогену, Е-селектину) в периферичній крові жінок з ранніми репродуктивними втратами.
2. Виявити зв'язок маркерів ендотеліальної дисфункції зі структурними особливостями тромбоцитів і змінами показників плазмової ланки гемостазу.
3. Встановити зв'язок між рівнем маркерів дисфункції ендотелію та показниками матково-плацентарного кровоплину й оцінити значення зазначених маркерів у розвитку морфофункціональних змін хоріону жінок з ранніми втратами вагітності.

4. Розробити критерії прогнозування ранніх втрат вагітності на підставі аналізу отриманих даних.
5. Розробити комплекс удосконалених заходів щодо профілактики та лікування ранніх перинатальних втрат.

Дослідження виконане протягом 2017-2019 рр. на кафедрі акушерства і гінекології Буковинського державного медичного університету. Всього обстежено 153 вагітних у першому триместрі, з них: 30 – з неускладненою вагітністю в терміни 6-12 тиж. (I група), 60 – із загрозою мимовільного аборту (II група), 34 – зі спонтанним абортom (III група) і 29 – з вагітністю, що не розвивається (IV група).

Критерії включення в основні групи: вік 18-45 років; наявність абортів і втрат вагітності в анамнезі; відсутність гінекологічних і екстрагенітальних захворювань у гострій і підгострій стадіях. Критерії виключення: пацієнтки з антифосфоліпідним синдромом.

Клінічну оцінку стану обстежених жінок проводили за допомогою розробленої статистичної карти. З анамнезу аналізували скарги, вік на момент обстеження, екстрагенітальні захворювання, перенесені гінекологічні захворювання та оперативні втручання. Вивчали характер менструальної (вік менархе, особливості менструального циклу і його порушення) і репродуктивної функцій (число вагітностей, їх перебіг, вислід). При клінічному обстеженні проводили загальний огляд, оцінку стану серцево-судинної, дихальної, ендокринної, сечовидільної і травної систем, стану молочних залоз. Визначення маркерів дисфункції ендотелію (ендотеліну-1, оксиду нітрогену, E-селектину) в периферичній крові здійснювали за допомогою імуноферментного аналізу. Для прижиттєвої оцінки морфофункціонального стану тромбоцитів периферичної крові використовували метод комп'ютерної динамічної лазерної фазометрії, що є сукупністю способів пробопідготовки, комп'ютерної системи аналізу зображень, алгоритмів вимірів та ідентифікації фазових портретів клітин, методів статистичної обробки даних [7]. Підрахунок кількості циркулюючих

тромбоцитів у цілісній крові робили з використанням гематологічного автоматизованого лічильника CobasMicros 18 (Roche).

Протромбіновий час визначали методом Квіка. Кількість фібриногену визначали за Рутбергом. Комплексне ультразвукове і доплерометричне дослідження проводили на ультразвуковому діагностичному сканері ALOKA SSD-2000 з трансабдомінальним і трансвагінальним датчиком з центральною частотою 3,5 і 5,0 мГц. Гістологічне дослідження матеріалу, отриманого в ході інструментального видалення плідного яйця і вишкрібання стінок порожнини матки при штучному перериванні та вагітності, що не розвивається, проводили шляхом вивчення вишкрібу. Морфологічні дослідження здійснювали на кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету. Отримані показники оброблені методом варіаційної математичної статистики. Для створення бази даних і математичної обробки результатів використовували персональний комп'ютер. Як основне програмне забезпечення обраний пакет програм для статистичної обробки даних Statistica 8,0 компанії StatSoft (США).

Проведений клініко-статистичний аналіз стану здоров'я обстежених жінок виявив порівнюваність груп за віком, соціальним статусом, соматичною і гінекологічною захворюваністю, генеративною функцією. Необхідно відзначити, що у досліджуваних жінок виявлена слабка пряма кореляція між кількістю абортів і кількістю вагітностей ($r=0,19\dots0,22$, $P<0,05$). Ця обставина вказує на те, що основним методом планування народжуваності серед обстежених жінок був медичний аборт.

Основними клінічними особливостями жінок із загрозою переривання вагітності, що достовірно відрізняють їх від пацієток з фізіологічною вагітністю, є:

- вік 26-30 років – $(41,7\pm 6,4)$ % пацієток;
- різні порушення менструального циклу і АМК в анамнезі;
- наявність супутніх екстрагенітальних захворювань, особливо хвороб сечовидільної системи (пієлонефрит, цистит, сечо-кам'яна хвороба та ін.), а

також ендокринних недуг, зокрема тиреопатій – між наявністю хвороб щитоподібної залози і загрозою абортів встановлена пряма кореляція ($r=0,38$, $P<0,05$);

- переривання попередніх вагітностей і розвиток ускладнень вагітностей в анамнезі;
- наявність гінекологічних захворювань, зокрема ендометрит (порівняно з неускладненою вагітністю, $P<0,05$).

Встановлено, що для пацієнок із самовільним перериванням вагітності характерно:

- вік 26-30 років – $(47,1\pm 8,6)$ % пацієнок;
- професійний фактор – $(44,1\pm 8,5)$ % представників службовців;
- АМК в анамнезі – у $(47,1\pm 8,6)$ % таких пацієнок менструальний цикл встановився через півроку після менархе ($P<0,05$);
- ранній початок статевого життя;
- висока частота хвороб системи кровообігу ($35,3\pm 8,2$) та ендокринних недуг (передусім тиреопатій – $r=0,35$, $P<0,05$) та фіброзно-кістозної мастопатії ($P<0,05$);
- досить висока частота вагітностей, що не розвиваються, в анамнезі.

Привертає увагу те, що у пацієнок з вагітністю, яка не розвивається, достовірно частіше ($P<0,05-0,01$) відзначалися:

- вік старше 35 років – $(31,0\pm 8,6)$ % осіб;
- паління – $(48,3\pm 9,3)$ % жінок;
- особливо болючі менструації та пізній вік настання менархе – у $(48,3\pm 9,3)$ % таких пацієнок перша менструація сталася в 14-15 років;
- висока частота екстрагенітальної захворюваності, зокрема хвороб системи кровообігу ($37,9\pm 9,0$) % і хвороб щитоподібної залози ($20,7\pm 7,5$) % ($r=0,44$);
- втрати вагітності у минулому;
- високий рівень хвороб шийки матки – $(20,7\pm 7,5)$ %.

Відомо, що для наслідку вагітності у функціональній системі мати-плацента-плід особливе значення має контакт ворсинок плаценти з d. basalis або матково-плацентарною ділянкою, оскільки структурне співвідношення фетоплацентарних тканин і клітин з маткою зумовлює успішність і повноту найважливіших процесів імплантації. Тож проведені нами дослідження виявило основні закономірності становлення матково-плацентарного і фетоплацентарного кровотоку упродовж першого – початку другого триместру вагітності.

Встановили, що у жінок з невиношуванням вагітності істотних змін зазнавали усі показники ендотеліальної дисфункції. Так, у пацієток із загрозою самовільного абортів концентрація ендотеліну-1 багаторазово перевищувала показники при фізіологічній вагітності. Обернено протилежна закономірність стосувалася рівня оксиду нітрогену та Е-селектину. 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'язях [32]. 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.

Встановили сильну обернену кореляцію між рівнем ендотеліну-1 і вмістом оксиду нітрогену та Е-селектину – $r=-0,77\dots-0,92$, а між концентрацією оксиду нітрогену та Е-селектину – сильну пряму ($r=0,83\dots0,90$).

Проведені дослідження показали, що у жінок із загрозою викидня спостерігається тенденція до зменшення кількості тромбоцитів, у той час як при спонтанному аборті та вагітності, що не розвивається, зареєстровано достовірне зниження цього показника ($P<0,05$).

У більшості вагітних з невиношуванням ранньої вагітності на момент обстеження виявлені порушення в системі гемостазу, що свідчили про

збільшення потенціалу згортання крові (гіперкоагуляцію). Так, показником активації внутрішнього шляху згортання служить зменшення величини активованого часткового тромбoplastинового часу ($P < 0,05$). Кількість фібриногену в групі із самовільним перериванням вагітності і вагітністю, що не розвивається, перевищує показники при неускладненій вагітності I триместру удвічі ($P < 0,05$). Аналіз агрегаційної активності тромбоцитів пацієток з невиношуванням вагітності в ранні терміни виявив невелике, але достовірне збільшення агрегації тромбоцитів порівняно з показником при фізіологічній вагітності ($P < 0,05$).

Згідно із сучасними уявленнями, тромбоцити відіграють провідну роль у запуску процесу тромбоутворення. Активація тромбоцитів призводить до зміни їх форми з дисків – клітин, що циркулюють у крові, у сфери – активовані клітини з підвищеною здатністю до адгезії та утворення агрегатів і секреції біологічно активних сполук, що безпосередньо беруть участь у гемостазі або впливають на нього [86, 93]. Використаний нами в роботі метод комп'ютерної морфометрії живих тромбоцитів є практично єдиною можливістю оцінити в режимі реального часу зміни структури і функції цих клітин. Ретроспективний аналіз літератури і отримана нами база цих фазово-інтерференційних зображень клітин дозволили виділити та ідентифікувати 4 морфологічні типи живих тромбоцитів, що характеризують той чи інший ступінь їх активації. Основою для дискримінації структурно змінених клітин служили різні варіанти їх форми, характеру рельєфу поверхні, наявності псевдоподій, їх кількості і величини.

В умовах фізіологічної норми [7, 16] більшість тромбоцитів були представлені плоскими, округлими клітинами з гладкою або складчастою поверхнею – „гладкі” і „рифлені” дискоцити, що відповідали I типу. До II морфологічного типу тромбоцитів були віднесені клітини округлої або неправильної форми з гладкою або складчастою поверхнею і 1-3 короткими (менше діаметру клітини) відростками-псевдоподіями, що є виростами поверхневої мембрани, – „ехіноцити” 1 класу. Клітини, що мають близько 2-5

довгих (більше діаметру клітини) відростків – „антен”, представляли III тип і відрізнялися великим різноманіттям форм: від плоских дисків до клітин неправильної химерної форми – „ехіноцити” 2 класу. Тромбоцити неправильної форми з нерівною горбистою поверхнею, великою кількістю відростків різної довжини і численними вакуолями були віднесені до IV морфологічного типу – дегенеративно-змінених клітин.

Встановили, що у жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($57,0 \pm 9,0$) % тромбоцитів представлені клітинами „спокою”, ($29,0 \pm 8,3$) % – тромбоцитами з низьким рівнем активації (II тип). Кількість клітин з довгими відростками-„антенами” становить ($10,0 \pm 5,5$) % (III тип), а дегенеративно змінених (IV тип) – усього ($4,0 \pm 3,6$) %.

Проведені дослідження показали, що у жінок із загрозою переривання вагітності на терміні гестації 8-12 тижнів відсоток тромбоцитів „спокою” склав ($56,0 \pm 6,4$) %; ($27,0 \pm 5,7$) % клітин представлені ехіноцитами з короткими відростками (II тип); ($11,0 \pm 4,0$) % належать до III типу, а дегенеративно змінені клітини становили ($6,0 \pm 3,1$) %.

Для популяції тромбоцитів в умовах вагітності, що не розвивається, характерна наступна морфологічна картина: значне зменшення циркулюючих тромбоцитів „спокою” – до ($44,0 \pm 9,2$) % і високий вміст активованих клітин – ($33,0 \pm 8,7$) % – тромбоцитів II типу; ($13,0 \pm 6,2$) % – III типу; ($10,0 \pm 5,6$) % – дегенеративно змінених тромбоцитів IV типу), а для популяції тромбоцитів в умовах самовільного переривання вагітності характерне значне зменшення у циркуляції тромбоцитів „спокою” – до ($45,0 \pm 8,5$) % і високий вміст активованих клітин – ($31,0 \pm 7,9$) % – тромбоцитів II типу; ($16,0 \pm 6,3$) % – III типу; ($8,0 \pm 4,7$) % – дегенеративно змінених тромбоцитів IV типу.

Таким чином, у пацієток з невиношуванням ранньої вагітності на тлі різкого зниження числа тромбоцитів „спокою” (45 %) збільшений вміст клітин з низьким (31 %) і високим рівнем активації (16 %) при вдвічі підвищеному

відсотку дегенеративних тромбоцитів (8 %). Мабуть, такий стан можна кваліфікувати як стан напруги з ознаками декомпенсації.

Висота тромбоцитів при загрозі самовільного викидня достовірно знижується, однак у пацієток з вагітністю, що не розвивається, цей показник статистично значущо зростає ($P < 0,05$).

Діаметр тромбоцитів в усіх групах жінок з патологією вагітності статистично вагомо перевищував цей показник порівняно з фізіологічною вагітністю ($P < 0,05-0,02$). Відповідно усі похідні показники – периметр, площа та об'єм тромбоцитів – характеризувалися подібними змінами. Так, у представниць II, III і IV груп периметр, площа та об'єм досліджуваних клітин достовірно перевищували відповідні значення у групі контролю ($P < 0,05-0,01$).

Найімовірніше виявлені зміни при патології ранньої вагітності пов'язані з появою великої кількості активованих тромбоцитів з характерним рельєфом поверхні й наявністю відростків-псевдоподій. Крім того, можна припустити появу у крові певної субпопуляції неактивованих, але великих клітин, що відрізняються великим діаметром, периметром і площею, але низькою фазовою висотою. Отримані результати демонструють, що в I триместрі при фізіологічному перебігу вагітності можна виявити специфічні адаптивні зміни системи гемостазу, що полягають у деякому підвищенні коагуляційної здатності крові; зміні основних розмірних параметрів клітин (збільшенні діаметра, периметра, площі та об'єму, але зниженні їх фазової висоти); підвищенні рівня активаційного статусу тромбоцитів. При спонтанному перериванні вагітності суттєво порушується тромбоцитарна ланка гемостазу, що проявляється як у модифікації морфології клітин, так і в зміні їх функціональної активності. Варто зазначити, що у пацієток з вагітністю, що не розвивається, порушенняв системі плазмового та судинно-тромбоцитарного гемостазу значніші.

У життєдіяльності організму процес тромбоутворення може мати як позитивне, так і негативне значення. Відомо, що саме тромбоцити відіграють важливу роль у механізмах гемостазу, особливо в реалізації первинного

гемостазу. Найзначніші порушення гемостазу виявлені у пацієток із самовільним перериванням і вагітністю, що не розвивається.

Отримані результати мають важливе значення, оскільки точне знання адаптивних змін системи гемостазу при невиношуванні ранньої вагітності дозволяє успішніше діагностувати можливі гемостазіологічні ускладнення в акушерстві, диференціювати фізіологічну гіперкоагуляцію і патологічну активацію гемостазу, забезпечувати цілеспрямовану корекцію виявлених дефектів.

Вважаємо, що дослідження речовин, які виділяються ендотелієм судин, і встановлення їх впливу на тромбоцитарну ланку гемостазу в практичному акушерстві є доцільним і виправданим, оскільки дозволяє у рамках одного методу оперативно виявити рівень функціональної повноцінності циркулюючих клітин і охарактеризувати можливі зміни показників тромбоцитів у традиційних функціональних тромбоцитарних тестах.

З метою вивчення характеру кровотоку в маткових, радіальних і спіральних артеріях у динаміці першого триместру фізіологічної вагітності нами проведено динамічне доплерометричне дослідження 30 жінок в терміни від 5 до 12 тижнів. У ході ультразвукового дослідження в усіх випадках візуалізувалося плодове яйце з ембріоном. При біометрії розміри плодового яйця і ембріона в усіх випадках фізіологічної вагітності відповідали гестаційному терміну. При обов'язковому дослідженні ехографічних маркерів хромосомних аберацій не виявили жодного випадку потовщення *nuchal translucency* (шийної складки), товщина якої варіювала від 0,2 до 0,29 см, при термінах гестації 8-9 тиж. Структурність хоріону, екстраембріональних структур також відповідала терміну вагітності. Візуалізувалася стінка матки, оцінювався стан придатків. Визначали локалізацію жовтого тіла.

У нормі периферичний судинний опір в МА, РА і СА має тенденцію до поступового зниження зі збільшенням терміну гестації. Відзначається пряма залежність між показниками основних судинних індексів і діаметром судин.

Чим більша сумарна площа просвіту дистальних судин порівняно з магістральними, тим менший судинний опір. Зменшення периферичного судинного опору упродовж першого триместру гестації відображає процес перетворення ендометріальних сегментів СА в ході першої хвилі інвазії цитотрофобласту в міометрій.

Найбільш оптимальними для доплерівського дослідження кровотоку в МА, РА і СА можна вважати 7-8 тижнів гестації, що відповідають „піку” першої хвилі інвазії цитотрофобласту, оскільки дія пошкоджувального агента саме на цих термінах може порушити процес формування повноцінних плода і плаценти.

Основними достовірними відмінностями досліджених груп можна вважати наступні:

- при загрозі викидня розміри ембріона відповідали нормативним значенням для цього терміну гестації. У 100 % випадків визначалося серцебиття, в 46,7 % випадків візуалізували гіпоехогенні структури різної величини. Зазначені структури сполучалися з порожниною матки, мали чіткі межі, дрібнодисперсний вміст і відрізнялися високою звукопровідністю, що дозволило розцінювати їх як гематоми.

Кровотік у цій групі судин характеризувався досить високим систолічним компонентом, наявністю діастолічного компонента, а у 8,3 % випадків – протодіастолічної вирізки. Доплерометричне дослідження характеризувалося зниженням ІР та ІІ в маткових, радіальних і спіральних артеріях до 12 тиж. гестації в 1,2-2,0 рази.

- при самовільному аборті розміри ембріона відповідали нормативним значенням для цього терміну гестації. У 100 % випадків візуалізували гіпоехогенні структури різної величини, які сполучалися з порожниною матки і були ідентифіковані як відшарування хоріону.

Кровотік у цій групі судин характеризувався досить високим систолічним компонентом, наявністю діастолічного компонента, а у 29,4 % випадків –

протодіастолічної вирізки. Доплерометричне дослідження характеризувалося зниженням ІР та ІІІ в маткових, радіальних і спіральних артеріях після 11 тиж. гестації в 1,5-2,2 разу.

- при вагітності, що не розвивається, розміри ембріона не відповідали нормативним значенням цього терміну гестації. Серцебиття ембріона не визначалося. Структура і розміри хоріону не відповідали терміну вагітності.

Кровотік у судинах жінок цієї групи характеризувався досить високим систолічним компонентом. У більшості спостережень був і діастолічний компонент. Однак у 10,3 % пацієток не було діастолічного компонента пульсової хвилі, а у 79,3 % не було й протодіастолічної інцизури в МА, що свідчило про патологічний перебіг вагітності. Доплерометричне дослідження після 7-8 тиж. гестації у 62,1 % жінок встановило різке зниження ІР та ІІІ МА, що було передвісником завмирання вагітності. У решти 37,9 % пацієток ознаки розвитку вагітності зникли після 9-10-го тиж. Серед зазначених ознак було різке підвищення ІР та ІІІ в маткових, радіальних і спіральних артеріях аж до повної відсутності кровоплину.

Розвиток ендотеліальної дисфункції, зміна морфометричних параметрів циркулюючих тромбоцитів і показників коагулограми спричиняють патологічне зниження периферичного судинного опору в маткових, спіральних і радіальних артеріях, що вкупі суттєво погіршує прогноз для вагітності в ранні терміни.

Проведені гістологічні та гістохімічні дослідження дозволяють зробити висновки, що в ендометрії при спонтанному ранньому викидні домінують перерізи артерій та вен, які становлять відповідно $48,4 \pm 0,12\%$ та $41,1 \pm 0,11\%$ (разом $89,5 \pm 0,18\%$), перерізи артеріол зустрічаються з частотою $4,8 \pm 0,05\%$, венул – $3,9 \pm 0,04\%$ та капілярів – $1,8 \pm 0,02\%$. Найбільш виражені морфологічні зміни відмічаються в артеріях та 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. У венах ендометрію спостерігається високий рівень процесів десквамації ендотелію та високий рівень процесів окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу (навіть більший, ніж в артеріях), в частині вен – з ліпофусцинозом ендотелію, що вказує також і на підвищену пероксидацію ліпідів, має місце венозне повнокров'я.

Підсумовуючи отримані дані, можна констатувати, що поєднання гемокоагуляційних розладів з вираженим тромбоутворенням, високим рівнем процесів десквамації ендотелію, високим рівнем процесів окиснювальної модифікації білків, фібриноїдний некроз з руйнуванням субендотеліальних базальних мембран є ознаками ендотеліальної дисфункції судин (зниження рівнів оксиду нітрогену, E-селектину і підвищення ET-1), порушення в системі гемостазу: гетерогенність циркулюючої популяції тромбоцитів (зниження вмісту тромбоцитів «спокою», підвищення високоактивованих і дегенеративно змінених форм), що корелюють зі зниженням індексу пульсації в маткових, спіральних і радіальних артеріях, починаючи з 6-8-го тижня вагітності, пояснює загибель ембріона з формуванням завмирання вагітності, розвитком самовільних викиднів при відторгненні ендометрію.

Отримані нові дані про роль ендотеліальної дисфункції, гетерогенності циркулюючої популяції тромбоцитів і морфологічних змін ендометрію при ранніх втратах вагітності повніше висвітлюють патогенез цих захворювань, а виявлені порушення можуть служити прогностичними критеріями повторних репродуктивних втрат.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі 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.

1. Особливостями ендотеліальної дисфункції при ранніх втратах вагітності є: підвищення концентрації ендотеліну-1 у 3-5 разів і зниження рівнів оксиду азоту в 1,7-2 рази, а Е-селектину – в 1,3-1,6 разу. Нами встановлено сильну обернену кореляцію між рівнем ендотеліну-1 і вмістом оксиду азоту – $r = -0,77 \dots -0,92$, ендотеліну-1 і вмістом Е-селектину – $r = -0,77 \dots -0,92$, а між концентрацією оксиду азоту та Е-селектину – сильну пряму ($r = 0,83 \dots 0,90$).

2. Нами визначений середній прямий кореляційний зв'язок між змінами рівня ендотеліну -1 і підвищенні відсотку дегенеративних тромбоцитів у жінок із невиношуванням вагітності $r = -0,52 \dots -0,68$ та середню обернену кореляцію між монооксидом азоту, Е-селектином та підвищенні відсотку дегенеративних тромбоцитів $r = -0,55 \dots -0,67$. Високий ступінь змін маркерів ендотеліальної дисфункції (підвищення концентрації ендотеліну-1 та зниження рівнів оксиду нітрогену та Е-селектину), показників морфофункціонального стану тромбоцитів (різке зниження числа тромбоцитів „спокою” (до 45 %), збільшення вмісту клітин з низьким (до 31 %) і високим рівнем активації (до 16 %), при вдвічі підвищеному відсотку дегенеративних тромбоцитів (8 %), наявність великих клітин, що відрізняються великим діаметром, периметром, площею та об'ємом, але низькою фазовою висотою) периферичної крові є прогностично несприятливими предикторами для вагітності в ранні терміни.

3. Високий рівень процесів десквамації ендотелію та окиснювальної модифікації білків, фібриноїдний некроз з руйнуванням субендотеліальних базальних мембран у артеріях і венах ендометрію при спонтанному ранньому аборті є ознаками ендотеліальної дисфункції судин (зниження рівнів оксиду нітрогену, E-селектину і підвищення ET-1). Порушення в системі гемостазу: гетерогенність циркулюючої популяції тромбоцитів (зниження вмісту тромбоцитів «спокою», підвищення високоактивованих і дегенеративно змінених форм), що корелюють зі зниженням індексу пульсації в маткових, спіральних і радіальних артеріях, починаючи з 6-8-го тижня вагітності в поєднанні із ЕД, пояснює загибель ембріона з формуванням завмирання вагітності, розвитком самовільних викиднів при відторгненні ендометрію.

4. На підставі аналізу отриманих даних розробили критерії прогнозування ранніх втрат вагітності, що буде сприяти удосконаленню діагностично-лікувальних заходів при ранніх спонтанних абортах, які включають: невиношування вагітності в анамнезі, підвищення концентрації ендотеліну-1, зниження рівня NO та E-селектину, різке зростання IP та ІІ в маткових, радіальних та спіральних артеріях, зміни морфофункціональних параметрів тромбоцитів.

5. Розроблено комплекс удосконалених заходів щодо діагностики ранніх перинатальних втрат, які включають визначення маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, оксиду азоту, E-селектину), ультразвукове дослідження органів малого тазу з доплерометрією судин матки на 7-8тижні гестації, морфометрію тромбоцитів периферичної крові.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтки з екстрагенітальними і гінекологічними захворюваннями, які мають артифіціальні та самовільні аборти (включаючи вагітності, що не розвиваються) в анамнезі, складають групу ризику стосовно повторних втрат вагітності.

2. Усім пацієнткам з ранніми втратами вагітності в анамнезі доцільне обстеження, що включає:

- визначення маркерів ендотеліальної дисфункції (ендотеліну-1, монооксиду азоту, E-селектину);
- ультразвукове дослідження органів малого тазу з доплерометрією судин матки 7-8 тижні гестації;
- морфометрію тромбоцитів периферичної крові.

3. Критерії прогнозування ранніх спонтанних викиднів:

- підвищення концентрації ендотеліну-1, а також зниження рівнів монооксиду азоту та E-селектину;
- різке зростання ІР та ІІ в маткових, радіальних і спіральних артеріях аж до повної відсутності кровотоку (трапляється лише при завмиранні вагітності);
- зміни морфофункціональних параметрів тромбоцитів периферичної крові: збільшення вмісту клітин з низьким і високим рівнем активації на тлі зниження числа тромбоцитів „спокою”, а також збільшення розмірних параметрів тромбоцитів периферичної крові (периметра, площі, об’єму і діаметру).

4. Своєчасні реабілітаційні заходи дозволяють планувати наступну вагітність з мінімальним ризиком несприятливого наслідку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айени ДО. Эндотелиальная дисфункция в генезе ранних репродуктивных потерь [дисертация]. Москва; 2012. 22 с.
2. Антипкин ЮГ, Давыдова ЮВ. Основные направления развития перинатальной медицины. Репродуктив. эндокринология. 2012;2:5–7.
3. Асхаков МС, Чеботарёв ВВ, Чеботарёва НВ. Современный подход акушеров-гинекологов к терапии хламидийной инфекции у беременных и его обоснованность. Современные проблемы науки и образования. 2018;3.
4. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук МІ. Методики морфологічних досліджень. Вінниця: Нова книга; 2016. 328с
5. Бова АА, Трисветова ЕЛ. Диагностика и клиническое значение аневризм синусов Вальсавы. Медицинская панорама: научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины. 2015;47:12-5.
6. Булавенко ОВ, Васькив ОВ. Плазменные концентрации эндотелина-1 и С-натрийуретического пептида у беременных с гестационной гипертензией. Перинатология і педіатрія. 2017; 1(69):46-50; doi 10.15574/PP.2017.69.46
7. Василенко ИА, Тычинский ВП, Валов АЛ и др. Клеточная диагностика возможности витальной компьютерной микроскопии. Вестник последипломного медицинского образования. 2009; №3-4:64-8.
8. Вереснюк НС, Пирогова ВІ. Гістероскопія в діагностиці та лікуванні аномалій розвитку матки у пацієнток з невиношуванням вагітності. 2019;9(1):35-41. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.5>
9. Вовк ІБ, Горовенко НГ, Трохимович ОВ, Россоха ЗІ. Сучасний підхід до лікувальної тактики загрозливого викидня ранніх термінів гестації. Вісник наукових досліджень. 2015;1 (78): 87-9.
10. Вовк ІБ, Горовенко НГ, Трохимович ОВ, Россоха ЗІ. Диференційований підхід до лікування загрозливого викидня ранніх термінів гестації. Здоровье женщины. 2015; 1 (73): 178-180.

11. Вовк ІБ, Корнацька АГ, Трохимович ОВ. Ранні репродуктивні втрати: роль інфекційно-запальних захворювань. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017; 1:11-17.
12. Возна ХІ, Москалюк ВД. Ендотелій: функціональні властивості та його дисфункція. Інфекційні хвороби. 2015; 1:66-71.
13. Волков ВИ, Серик СА. Провоспалительные цитокины и молекула межклеточной адгезии-1 при ишемической болезни сердца. Кардиология. 2012;9:57-63.
14. Волянська АГ, Павловська ОМ, Борщова ОП, Берлінська ЛІ. Особливості мікробіоти кишечника у жінок з метаболічним синдромом, що страждають на звичне невиношування. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети; 2019 Лют 21-22; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 34-5.
15. Вороненко ЮВ, Шекера ОГ, Вдовиченко ЮП, Горбунова ОВ, редактори. Актуальні питання акушерства в практиці сімейного лікаря: Навч. посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів (факультетів) післядипломної освіти. Київ: Видавець Заславський О.Ю.; 2016. 337 с.
16. Гаспарян СА, Чотчаева СМ, Василенко ІА, Кастрикіна ІС. Структурно-морфологические особенности тромбоцитов периферической крови при неразвивающейся беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2009; 3:7-11.
17. Герман ЛВ, Каліновська ІВ. Оцінка гормонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з невиношуванням. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015;5(1):56-60.
18. Голяновський ОВ, Рубінштейн АМ, Бачинська МА. Ефективність комбінованого застосування сублінгвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів. Репродукт. ендокринологія. 2016;1:41–6.

19. Гомазков ОА. Уровень эндотелийзависимой вазодилатации и активность ангиотензинпревращающего фермента как критерии терапии больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией. Кардиология. 2010;2:15-19.
20. Горovenko НГ, Вовк ИБ, Трохимович ОВ, Россоха ЗИ. Молекулярно-генетические аспекты ранних репродуктивных потерь. Репродуктивное здоровье. 2015; 2: 14-22.
21. Гусева ЕВ, Филиппов ОС, Фролова ОГ. Роль и место аборт в структуре материнской смертности в Российской Федерации. Здравоохранение Российской Федерации. 2008;3:19-22.
22. Давиденко ІС, Грицюк МІ, Давиденко ОМ. Методика кількісної оцінки результатів гістохімічної реакції з бромфеноловим синім для встановлення співвідношення між аміно- та карбоксильними групами в білках. Вісник морської медицини. 2017; 4(77): 141-148.
23. Дзісь НП. До питання порушення репродуктивної функції у жінок із гінекологічною патологією запального та незапального генезу. Biomedical and biosocial anthropology. 2014;23:239–243.
24. Дикке Г. Профилактика потери беременности и преждевременных родов у женщин групп риска. З турботою про жінку. 2014;2:28–32.
25. Доброхотова ЮЭ, Боровкова ЕИ. Прегравидарная подготовка: цели, задачи, возможности. Эффективная фармакотерапия 2017; 13: 14-18.
26. Доброхотова ЮЭ. Невынашивание беременности: инфекционные факторы. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2013. № 5 (69). С. 32-37.
27. Дубенко ОЕ, Жмуро АИ, Лозик ТН. Уровень эндотелина у больных кардио-эмболическим инсультом с хронической недостаточностью кровообращения. Український терапевтичний журнал. 2009;1 (1):52-3.
28. Дубик ЛВ, Юзько ОМ, Никифор ЛВ. Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок із загрозливим аборт на фоні ендотеліальної

- дисфункції. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;8(4):54-9. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.11>
29. Дубик ЛВ, Юзько ОМ, Приймак СГ. Роль Е-селектину у розвитку невиношування вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;9(2):73-7. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.2.32.2019.11>
30. Дубик ЛВ, Юзько ОМ. Особливості перебігу вагітності при ендотеліальній дисфункції. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Пріоритети розвитку медичних наук у ХХІ столітті; 2017 Бер 17-18; Одеса. Одеса: Південна фундація медицини; 2017, с. 100-3.
31. Дубик ЛВ, Юзько ОМ. Роль системи гемостазу у патогенезі репродуктивних втрат (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. 2017;21(2 Ч 2):134-6. doi: [10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.76](https://doi.org/10.24061/2413-0737/XXI.2.82.2.2017.76).
32. Дубик ЛВ. Ендотеліальна дисфункція як фактор ранніх викиднів. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети; 2019 Лют 21-22; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 45-6.
33. Дубик ЛВ. Значення ендотеліальної дисфункції при ранніх втратах вагітності. In: International research and practice conference Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine; 2017 Apr 28-29; Lublin, Poland. Lublin; 2017, p. 122-5.
34. Дубик ЛВ. Роль системи гемостазу у патогенезі репродуктивних втрат. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019;1:81-4. doi: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2019.1.9663>
35. Дубоссарская ЗМ, Дука ЮМ. Роль эндотелина-1 и полиморфизма гена эндотелина-1 в структуре невынашивания беременности возникновения перинатальных потерь. «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа». 2014; 4 (34): 8-13.

36. Жук СИ, Калинка ЯО, Сидельникова ВМ. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему. Здоровье Украины. 2017;№ 5 (1):35.
37. Зербино ДД. Курение: не фактор риска, но эндотелиальный стимул поражения сосудов. MedicusAmicus. 2014;6:13.
38. Зотова ИВ, Затейщиков ДА, Сидоренко БА. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. Кардиология. 2012; 4:58-67.
39. Иванов ИИ, Черипко МВ и др. Этиологические аспекты репродуктивных потерь. Таврический медико-биологический вестник. 2013;6(2):181-7.
40. Ивахненко НТ, Редько П, Чакмазова О.М. Вплив дефіциту йоду на перебіг вагітності у жінок зі звичайним невиношуванням. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018; 4:47-9. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VIII.4.30.2018.9>
- 41.Каліновська ІВ, Лісова КМ. Особливості розвитку ембріона у вагітних з невиношуванням. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2017;4 (26): 91-4. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.16>.
42. Карпа ГДЖА, редактор. Привычное невынашивание беременности: причины, версии, контрарверсии, лечение. Москва: ГЭОТАР-Медиа;2017. 592 с.
43. Киселева ЕЮ. Система мониторингования состояния матери и плода [диссертация]. Томск:2009. 20 с.
44. Корж АН. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия. Междунар. мед. журн. 2013;1:130-4.
45. Коркушко ОВ, Лишневская ВЮ. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы. Кровообіг та гемостаз. 2013;2:4-15.
46. Корнацкая АГ, Флаксемберг МА, Трохимович ОВ, Даниленко ОГ, Биль ИА. Этиопатогенетические особенности неразвивающейся беременности. Репродуктивное здоровье. 2015;1(37): 42-50.

47. Костин ИН. Акушерская агрессия в современных лечебно-профилактических учреждениях родовспоможения. Тез. докл. Акушерская агрессия. Причины. Последствия. Пути преодоления: Тез. докл. Арзамас. 2009, с.33-35.
48. Коцаба ОМ, Шкурашівський ВВ, Пайонк МП, Сучко КО. Характеристика хромосомної патології ембріонів у жінок з невиношуванням вагітності. «Хист», Всеукраїнський медичний журнал студентів і молодих вчених. 2014; 16:23.
49. Кузнецова ИВ. Роль прекоцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений. Медицинский алфавит. 2019;1(1):53-58. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1\(376\)-53-58](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-53-58).
50. Левченко ИМ. Эффективность реабилитационных мероприятий у женщин после искусственного аборта [диссертация]. Барнаул; 2008. 24 с.
51. Лемко ОІ, Вантюх НВ. Ендотеліальна дисфункція та її місце в патогенезі хронічного обструктивного захворювання легень (Частина II). Український терапевтичний журнал. 2017; 3: 71-77.
52. Лигидова АТ, Некрасова МГ, Друккер НА, Погорелова ТН, Крукиер ИИ. Роль биоактивных полипептидов в развитии плацентарной недостаточности при угрозе прерывания беременности и преждевременных родах. Современные проблемы науки и образования. 2011;6; URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5146>
53. Лифенко РА. Морфофункциональные особенности тромбоцитов и эритроцитов в структуре гестационной адаптации системы гемостаза: [диссертация]. Москва; 2010. 25 с.
54. Лободина ИМ, Уварова ЕВ, Веселова НМ, Василенко ИА. Диагностическое применение компьютерной морфометрии тромбоцитов при маточных кровотечениях у подростков. Проблемы репродукции. 2014;3:52-7.

55. Лутай МИ, Слободской ВА. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Часть 2. Дисфункция эндотелия – ключевое звено патогенеза сердечно-сосудистой патологии и возможные пути ее коррекции (роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента). Укр. кардіол. журн. 2011;4:16-22.
56. Макаева Д. А. Цитоморфометрическое прогнозирование невынашивания ранней беременности [диссертация]. Москва;2011. 22 с.
- 57.Макаренко МВ, Говсеев ДА, Поповский АС. Роль урогенитальной инфекции в прегравидарной подготовке женщин фертильного возраста. Здоровье женщины. 2015;1 (97):118-121.
58. Малярська НВ, Калініченко НА. Ендотеліальна дисфункція як універсальний предиктор розвитку серцево-судинної патології та можливості її корекції в практиці сімейного лікаря. Ліки України.2017; 1:38-41.
59. Маринчина ІМ, Гайдуков ВА. Стан ендокринної функції фетоплацентарного комплексу при плацентарній дисфункції. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;№ 2(56):46-48.
60. Меленко С.Р. Ендотеліальна дисфункція та кріопатії у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД [диссертация]. Київ: 2011. 22 с.
61. Олусола АД. Эндотелиальная дисфункция в генезе ранних репродуктивных потерь [диссертация]. Москва: 2012. 22 с.
62. Панчук ЕА. Стан згортаючої системи крові у вагітних із загрозою передчасних пологів при застосуванні метаболічної терапії. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2019;1:47-50. doi: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.7.>]
63. Петрищев НЕ, Власов ТД. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (Обзор литературы).2010; 86(2):148-163.

64. Про затвердження Державної програми "Репродуктивне здоров'я нації" на період до 2015 року. – <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/1849-2006-%D0%BF>.
65. Радзинский ВЕ, Оразмурадов АА. Ранние сроки беременности (2-е изд., испр. и доп.). Москва: StatusPraesens; 2009. 480 с.
66. Радзинский ВЕ. Прегравидарная подготовка: клинический протокол Москва: Редакция журнала StatusPraesens; 2016. 80 с.
67. Российское общество акушеров-гинекологов. Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбозных осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения) МЗ РФ, 2018; 47 с.
68. Серова ОФ. Современные возможности коррекции гормональных нарушений у женщин с невынашиванием беременности. Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 2013;2:47-50.
69. Сидоренко ЕВ. Методы математической обработки в психологии. Санкт-Петербург: Речь; 2001. 350 с.
70. Силина НК. Оценка состояния эндотелиальной системы у беременных с отягощенным акушерским анамнезом. Запорожский медицинский журнал. 2008;4:47-9.
71. Соловьева АВ, Оленев АС, Хапова ТВ, Кузнецова ОА. Невынашивание и недонашивание: спорные и нерешенные вопросы. Доктор. Ру. 2013;7:70-3.
72. Стрельник О. Турбота як робота: материнство у фокусі соціології. Монографія. Київ: Критика; 2017. 280 с.
73. Стрижова ТВ. Повторные потери беременности, роль хронического эндометрита (патогенез и диагностика) [диссертация]. Москва; 2012. 25 с.
74. Суханова ЛП, Скляр МС. Детская и перинатальная смертность в России: тенденции, структура, факторы риска. Информационно-аналитический вестник. Социальные аспекты здоровья населения. 2008;5: 26-34.

75. Такташов ГС. Роль эндотелиальной дисфункции сосудов при нарушениях респираторных функций у больных хронической ревматической болезнью сердца. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015;4 (52):120-4.
76. Ткаченко ВБ. Оцінка ризику спонтанного викидня залежно від генетичних характеристик жінки. Перинатологія и педиатрія. 2018; 1 (73): 74-9.
77. Торчинов АВ, Умаханова ММ, Доронин ГЛ, Джонбобоева ГН. Проблемы потери беременности – диагностика, ведение беременности, лечение и прогнозы на современном этапе развития акушерства : обзор литературы. Лечащий врач. 2013;9:85–91.
78. Трохимович ОВ. Иммуногистохимические особенности хориона и эндометрия у женщин с ранними потерями беременности. Морфологія. 2015; 1 (19): 58-64.
79. Трохимович ОВ. Особливості клінічної характеристики жінок з ранніми репродуктивними втратами. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2015;1 (15): 74-8.
80. Трохимович ОВ. Особливості локального імунітету у жінок із ранніми втратами вагітності. Сімейна медицина. 2015;1: 169-171.
81. Трохимович ОВ. Патогенетичне обґрунтування безпечності хірургічного лікування при ранніх репродуктивних втратах. Клінічна хірургія. 2015;1:48-50.
82. Федів ВІ, Іванчук МА, Боєчко ВФ, Микитюк ОЮ, Шаплавський МВ. Основи статистичної обробки медичної та фармацевтичної інформації. Чернівці: БДМУ;2008. 86-92 с.
83. Федонюк ЛЯ. Роль дисфункції ендотелію у формуванні вад клапанів серця. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019; 3: 40-7.
84. Федоренко АВ, Дикке ГБ. Плацентарная недостаточность у беременных с гестационной артериальной гипертензией и патогенетический подход к ее профилактике. Фарматека 2015; 3.

85. Фещенко ЮІ, Рекалова ОМ, Панасюкова ОР, Кадан ЛП, Чернищенко КФ, Петішкіна ВМ та ін. Е-селектин як маркер активності запального процесу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Український пульмонологічний журнал. 2012; 2: 42-45.
86. Физиологические изменения в организме женщины во время беременности. Новости медицины и фармации [Интернет]. Київ:2016. <http://www.mif-ua.com/education/symposium/fiziologicheskie-izmeneniya-v-organizme-zhenshiny-vo-vremya-beremennosti>
87. Хамошина МБ. Репродуктивное поведение и контрацептивный выбор девушек-подростков приморского края. Акушерство и гинекология. 2015;2:46-49.
88. Цинтар ТП, Федів ОІ, Ступницька ГЯ, Глуговська СВ. Ендотеліальна дисфункція та морфофункціональні властивості еритроцитів при неалкогольному стеатогепатиті, поєднаному з хронічним обструктивним захворюванням легень, у хворих на ожиріння. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017; 13(6): 415-419.
89. Чернецька НВ, Невмержицька ЛВ, Оліник ОЮ. Судинно-ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. Мат. XX Міжнар. мед. конгресу студ. та молодих вчених. Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини. 25-27 квіт. 2016 р. Тернопіль, 2016: 57.
90. Чернецька НВ. Ендотеліальна дисфункція у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, поєднане із цукровим діабетом 2 типу. Мат. IV Міжнар. мед.-фармац. конгресу студентів і молодих вчених. Інновації та перспективи сучасної медицини, ВІМСО 2017, 5-7 квітня 2017 року. Хист. 2017; 19: 403.
91. Шестакова МВ. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома. Рус. мед. журн. 2011;2:88-90.

92. Шитикова АС, Папаян ЛП, Головина ОГ, редактор. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные. Санкт-Петербург: ИИЦ ВМА;2008. 320 с.
93. Шмаков РГ. Физиология и патология системы гемостаза во время беременности. Мат. конф. «Приоритетные направления современной лабораторной медицины: от инноваций к клинической практике». Краснодар.2010: 149-151.
94. Шолкова МВ, Доценко ЭА. Эндотелиальная дисфункция при хронических обструктивных заболеваниях легких. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2019; 3 (1): 539-545.
95. Яременко ВВ. Дисфункція ендотелію і можливості її терапевтичної корекції при хронічному обструктивному захворюванні легенів у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Медицина третього тисячоліття: зб. тез міжвуз. конф. молодих вчених та студентів; 2012 січ. 17-18; Харків. ХНМУ;2012: 88.
96. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017; Jun 21;18(6):1321.
97. Altaany Z, Moccia F, Munaron L, Mancardi D, Wang R. Hydrogen sulfide and endothelial dysfunction: relationship with nitric oxide. *Curr. Med. Chem.*2014; 21:3646–3661. doi: 10.1097/SHK.0000000000000599.
98. American College of Obstetricians and Gynecologists Women’s Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(3):706–717.
99. Bahia W, Finan RR, Al-Mutawa M, et al. Genetic variation in the progesterone receptor gene and susceptibility to recurrent pregnancy loss: a case-control study. *BJOG* 2018; 125:729.
100. Ball E, Bulmer JN, Ayis S. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. *Pathol.* 2016;208 (4):535-542.

101. Bearak J, Popinchalk A, Ganatra B, Moller A-B, Tunçalp Ö, Beavin C, Kwok L, Alkema L. Unintended pregnancy and abortion by income, region, and the legal status of abortion: estimates from a comprehensive model for 1990–2019. *Lancet Glob Health*. 2020 Sep; 8(9):e1152-e1161. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30315-6.
102. Bhatt J. Endothelium as an endocrine organ: in health and disease. *Journal of Applied Basic Medical Sciences*. 2014;2(2):26-8.
103. Boots CE. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. *Fertility and Sterility*. 2014; 102(2);455–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.05.005>; PMID:24907916
104. Bordewijk EM, Nahuis M, Costello MF, et al. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD009090.
105. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril*. 2016;105(1):106–110.].
106. Boulanger CM. Endothelium. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2016; 36:26–31. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.306940
107. Brezina PR, Anchan R, Kearns WG. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: what technology should you use and what are the differences? *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(7):823–832.
108. Butt M, Dwivedi G, Blann A, Khair O, Lip GY. Endothelial dysfunction: Methods of assessment & implications for cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des*. 2010; 16: 3442-3454.
109. Carp H.J. Recurrent miscarriage: genetic factors and assessment of the embryo. *Isr. Med. Assoc. J*. 2008;10(3):229-231.

110. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira A, Mansilha A. The role of endothelial dysfunction and inflammation in chronic venous disease. *Ann. Vasc. Surg.* 2018;46:380–393. doi: 10.1016/j.avsg.2017.06.131
111. Cat H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ. Res.* 2010; 87:840-4.
112. Cavaille F, Neau E, Vouters M. IGFBP-1 inhibits EGF mitogenic activity in cultured endometrial stromal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016; 345 (2); 754-760.
113. Chang-Zhu P, Young JK, Kwang-Hyun B. Pathogenetic factors involved in recurrent pregnancy loss from multiple aspects. *Obstet Gynecol Sci.* 2019;62 (4):212–223. <https://doi.org/10.5468/ogs.2019.62.4.212>; PMID:31338338
PMCID:PMC6629979
114. Chatterjee Sh. Endothelial Mechanotransduction, Redox Signaling and the Regulation of Vascular Inflammatory Pathways. *Front Physiol.* 2018; 9: 524
115. Chen H, Fu J, Huang W. Dopamine agonists for preventing future miscarriage in women with idiopathic hyperprolactinemia and recurrent miscarriage history. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD008883.
116. Chetty M, Elson J. Biochemistry in the diagnosis and management of abnormal early pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2015;50:55-66.
117. Christiansen OB, Larsen EC, Egerup P, Lunoe L, Egestad L, Nielsen HS. Intravenous immunoglobulin treatment for secondary recurrent miscarriage: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG.* 2015;122(4):500–508.
118. Committee on Practice Bulletins – Gynecology. The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin no. 150. Early pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2015;125(5):1258–1267.
119. Coomarasamy A, Williams H, Truchanowicz E, et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2141–2148.

120. Dahdouh EM, Balayla J, García-Velasco JA. Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1503–1512.
121. Daiber A, Steven S, Weber A, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol* 2017; 174 (12): 1591-1619.
122. Davenport WB, Kutteh WH. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014;41(1):133–144.
123. Davies B, Turner KME, Frolund M et al. Risk of reproductive complications following chlamydia testing: a population-based retrospective cohort study in Denmark. *Lancet Infectious Diseases*. 2016; 16(9):1057-1064.
124. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13(8):795–813.
125. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD004734
126. de Jong PG, Quenby S, Bloemenkamp KW et al. ALIFE2 study: low-molecular-weight heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia—study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 208.
127. Donnell O, Freeman VB. Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways: implications for vascular disease. *Circulation research*. 2011;88:12-21.
128. Dubyk LV, Yuzko OM, Chernetska NV, Kolotylo TR. Early pregnancy and endothelial dysfunction. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73(4):743-5. doi: 10.36740/WLek202004122

129. Dusse LM, Alpoim PN, Lwaleed BA, de Sousa LP, Carvalho M & Gomes KB. Is there a link between endothelial dysfunction, coagulation activation and nitric oxide synthesis in preeclampsia? *Clinica Chimica Acta*. 2013; 415:226–9. doi:10.1016/j.cca.2012.10.006.
130. Echeverria C, Eltit F, Santibanez JF, Gatica S, Cabello-Verrugio C, Simon F. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866:165414. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.02.009
131. Egerup P, Lindschou J, Gluud C, Christiansen OB; ImmuReM IPD Study Group. The effects of intravenous immunoglobulins in women with recurrent miscarriages: a systematic review of randomised trials with meta-analyses and trial sequential analyses including individual patient data. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0141588
132. El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. *Int J Womens Health* [Internet]. 2017 [cited 2018 Dec 17];9:331-45. Available from: <https://www.dovepress.com/recurrent-pregnancy-loss-current-perspectives-peer-reviewed-fulltext-articleIJWH>. doi: 10.2147/IJWH.S100817.
133. Eskens BJM, Vink H, VanTeeffelen. Improvement of Insulin Resistance in Diet-Induced Obese Mice by Sulodexide, an Endothelial Glycocalyx Mimetic. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 2 (2): 1027.
134. Ferreira T, Rasband W. *Image J . User Guide*. New York: National Institute of Health; 2012. 187 p.
135. Fox C, Azores-Gococo D, Swart L, et al. Luteal phase HCG support for unexplained recurrent pregnancy loss – a low hanging fruit? *Reprod Biomed Online*. 2017;34(3):319–324.
136. Gabryel B, Jarzabek K, Machnik G, et al. Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on

- vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc. Res.* 2015; 103:26-35.
137. Gamboa A, Abraham R, Diedrich A. Role of Adenosine and Nitric Oxide on the Mechanisms of Action of Dipyridamole. *Stroke.* 2013;36:2170-2175
138. Ganatra B, Gerds C, Rossier C, Johnson Jr B R, Tuncalp Ö, Assifi A, Sedgh G, Singh S, Bankole A, Popinchalk A, Bearak J, Kang Z, Alkema L. Global, regional, and subregional classification of abortions by safety, 2010–14: estimates from a Bayesian hierarchical model. *The Lancet.* 2017 Sep
139. Gandley RE, Althouse A, Jeyabalan A, et al. Low Soluble Syndecan-1 Precedes Preeclampsia *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0157608.
140. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Williams PL, Toth TL, Missmer SA, Chavarro JE. Prepregnancy low to moderate alcohol intake is not associated with risk of spontaneous abortion or stillbirth. *J Nutr.* Epub 2016 Mar 9.
141. Gellersen B, Brosens IA, Brosens JJ. Decidualization of the human endometrium: mechanism, functions, and clinical perspectives. *Semin. Reprod. Med.* 2015;25:445-453.
142. Geraedts J, Sermon K. Preimplantation genetic screening 2.0: the theory. *Mol Hum Reprod.* 2016;22(8):839–844.
143. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW. The role of infection in miscarriage. *Hum Reprod Update.* 2016;22(1):116–133.
144. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;36 (2):35.
145. Halcox J. Endothelial dysfunction and prognosis. *Circulation.* 2012;106: 653-9.
146. Hammer Ø. PAST: Paleontological Statistics, Version 3.22. Reference manual. Ø. Hammer. Oslo: Natural History Museum University of Oslo. 2019. 265p

147. Hauspurg A, Ying W, Hubel CA, Michos ED, Ouyang P. Adverse pregnancy outcomes and future maternal cardiovascular disease. *Clin Cardiol.* 2018; 41:239–46. doi: 10.1002/clc.22887
148. Heimrath J, Paprocka M, Czekanski A, et al. Pregnancy-induced hypertension is accompanied by decreased number of circulating endothelial cells and circulating endothelial progenitor cells. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2014; 62 (4): 353-356.
149. Ikuma S, Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Nagayoshi M, Tanaka A, Takeda S. Preimplantation genetic diagnosis and natural conception: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss associated with translocation. *PLoS ONE.* 2015;10(6):e0129958.
150. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vasc Pharmacol.* 2018;100:1–19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005
151. Isik G, Demirezen S, Donmez HG, Beksac MS. Bacterial vaginosis in association with spontaneous abortion and recurrent pregnancy losses. *J Cytol* 2016; 33: 135-140.
152. Jagroop IA, Kakafika AI, Mikhailidis DP. Platelets and vascular risk: an option for treatment. *Curr. Pharm. Des.* 2012;13(16):1669-1683.
153. Karthikeyan VJ, Lip GY. Endothelial damage/ dysfunction and hypertension in pregnancy. *Front Biosci. (Elite Ed).* 2011; 1 (3): 1100-1108.
154. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17: o121.
155. Ke RW. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):103–112.
156. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, Jobe AH, Stock SJ. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2016;22(2):240–259.

157. Kido J, Hayashi N, Kataoka M, Nagata T. Calprotectin expression in human monocytes: induction by porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide, tumor necrosis factor- α , and interleukin-1 β . *J. Periodontol.* 2015; 76(3):437-442.
158. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril.* 2011;95(3):1156–1158.
159. Kling C, Magez J, Hedderich J, von Otte S, Kabelitz D. Two-year outcome after recurrent first trimester miscarriages: prognostic value of the past obstetric history. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(5):1113–1123.
160. Kohn J.R., Shamsirsaz A.A., Popek E., Guan X., Belfort M.A., Fox KA. Pregnancy after endometrial ablation: a systematic review. *BJOG* 2018;125: 43–53.
161. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, et al; ESHRE Special Interest Group, Early Pregnancy. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod.* 2015;30(3):495–498.
162. Kolte AM, Olsen LR, Mikkelsen EM, Christiansen OB, Nielsen HS. Depression and emotional stress is highly prevalent among women with recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod.* 2015;30(4):777–782.
163. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, et al. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2014; 29:931.
164. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M et al. The Role of Endothelin-1 and Endothelin Receptor Antagonists in Inflammatory Response and Sepsis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2015; 63:41–52.
165. Kutteh WH. Novel strategies for the management of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med.* 2015;33(3):161–168.
166. Kwak-Kim JY, Gilman-Sachs A, Kim CE. T helper 1 and 2 immune responses in relationship to pregnancy, nonpregnancy, recurrent spontaneous

- abortions and infertility of repeated implantation failures. *Chem. Immunol. Allergy*. 2015;88:64-79.
167. Kyoung-Ha P, Woo Jung P. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J. Korean Med Sci*. 2015; 1213–1225.
168. LaMarca B. Endothelial dysfunction; an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia. *Minerva Ginecol* 2012; 64 (4): 309-320.
169. Lassi ZS, Imam AM, Dean SV, Bhutta ZA. Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure. *Reprod Health*. 2014;11(Suppl 3):S6.
170. Li T, Liu X, Zhao Z, et al. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget* 2017; 8 (53): 91350-91361.
171. Ljunger E, Stavreus-Evers A, CnattingiusS, et al. Ultrasonographic findings in spontaneous miscarriage: relation to euploidy and aneuploidy. *J. Fertility and sterility*. 2011;95(1):221-224.
172. Lucas ES, Dyer NP, Murakami K, et al. Loss of Endometrial Plasticity in Recurrent Pregnancy Loss. *Stem Cells* 2016; 34:346.
173. Madonna R, De Caterina R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes – Part II: Cellular mechanisms and therapeutic targets. *Vascular Pharmacology*. 2011;54:75-79.
174. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken N, Clarice R, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ* 2019;364:1869-11876.
175. Mantovani A, Bussolino F, Dejana E. Cytokine regulation of endothelial cell function. *The FASEB Journal*. 2012;6:2591-2599.

176. Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, Nawa A. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* (2015) 16:4600–14. doi: 10.3390/ijms16034600
177. Mazza D, Chapman A, Michie S. Barriers to the implementation of preconception care guidelines as perceived by general practitioners: a qualitative study. *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 36.
178. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2015;104(4):927-931.
179. Meng L, Lin J, Chen L, et al. Effectiveness and potential mechanisms of intralipid in treating unexplained recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(1):29-39.
180. Meuleman T, Lashley LE, Dekkers OM, van Lith JM, Claas FH, Bloemenkamp KW. HLA associations and HLA sharing in recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Immunol.* 2015;76(5):362-373.
181. Moussa HN, Alrais MA, Leon MG, Abbas EL, Sibai BM. Obesity epidemic: impact from preconception to postpartum. *Future Sci OA.* 2016;2(3):FSO137.
182. Muniyappa R, Sowers JR. Roles of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013; 14: 5-12.
183. Ntrivalas E, Kwak-Kim J, Beaman K, et al. An in vitro coculture model to study cytokine profiles of natural killer cells during maternal immune cell-trophoblast interactions. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2015;13(3):196-202.
184. Palluy O, Morliere L, Gris JC et al. Hypoxia/reoxygenation stimulates endothelium to promote neutrophil adhesion. *Free Radic. Biol. Med.* 2012;13:21-30.

185. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood*. 2015;125(14):2200-2205.
186. Pavord S, Rayment R, Madan B, Cumming T, Lester W, Chalmers E, et al. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of Inherited Bleeding Disorders in Pregnancy. Green-top Guideline No. 71. *BJOG* 2017; 124:e193-e263.
187. Pereza N, Ostojić S, Kapović M, Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 2017;107(1):150-159.e2
188. Popescu F, Jaslow CR, Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. *Hum Reprod* 2018; 33: 579-587.
189. Porter TF, ScottJR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2012;19(1):85-101.
190. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol* 2016; 77: 361-431
191. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2020; 113:533.
192. Pujol-MoixN, KelleyMJ, Hernández A, et al. Ultrastructural analysis of granulocyte inclusions in genetically confirmed MYH9-related disorders. *Haematologica*. 2014;89(3):330-7.
193. QuenbyS, FarquharsonRG, DawoodetalF. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case-control study. *Hum. Reprod*. 2015;20(6):1729-1732.

194. Rahnama F, Shafiei F, Gluckman PD, et al. Epigenetic regulation of human trophoblastic cell migration and invasion. *Endocrinology*. 2016;147(11):5275 - 5283.
195. Recchioni R, Marcheselli F, Antonicelli R, Lazzarini R. Physical activity and progenitor cell-mediated endothelial repair in chronic heart failure: Is there a role for epigenetics? *Mech Ageing Dev*. 2016;159:71-80.
196. Regina C, Panatta E, Candi E, Melino G. Vascular ageing and endothelial cell senescence: Molecular mechanisms of physiology and diseases. *Mech Ageing Dev*. 2016;159:14-21.65.
197. Robertson SA, Jin M, Yu D, et al. Corticosteroid therapy in assisted reproduction – immune suppression is a faulty premise. *Hum Reprod*. 2016;31(10):2164-2173.
198. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Reducing the risk of venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium Green-to Guideline No. 37a, 2015; 40p.
199. Rubbo H, Radi R, Anselmi D et al. Nitric oxide reaction with lipid peroxy radicals spares α -tocopherol during lipid peroxidation. *J. Biol. Chem*. 2010;275(15):10812-10818.
200. S. S. Witkin, I.M. Linhares, A. M. Bongiovanni et al. // *BJOG*. – 2010. – Vol. 118, N 2. – P. 145-153.
201. Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT Jr, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril*. 2017;107(2):430-438.
202. Sermon K, Capalbo A, Cohen J, et al. The why, the how and the when of PGS 2.0: current practices and expert opinions of fertility specialists, molecular biologists, and embryologists. *Mol Hum Reprod*. 2016;22(8):845-857.

203. SharonyR, Amiel A, EinyR, Fejgin M. Prenatal diagnosis of pericentric inversion in homologues of chromosome 9: a decision dilemma. *Am. J. Perinatol.* 2016;24(2):137-140.
204. Shi X, Xie X, Jia Y, Li S. Maternal genetic polymorphisms and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Clin Genet.* 2017;91(2):265-284.
205. Silver RM, Branch DW, Goldenberg R, Iams JD, Klebanoff MA. Nomenclature for pregnancy outcomes: time for a change. *Obstet Gynecol.* 2011;118(6):1402-1408.
206. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, et al A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood.* 2016;127(13):1650-1655.
207. Smits MAJ, van Maarle M, Hamer G, et al. Cytogenetic testing of pregnancy loss tissue: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2020; 40:867.
208. Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, et al. Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of the observational studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 78: 438-46.
209. Sprung VS, Jones H, Pugh CJ, et al. Endothelial dysfunction in hyperandrogenic polycystic ovary syndrome is not explained by either obesity or ectopic fat deposition. *Clin Sci (Lond)* 2014; 126:67-74.
210. Stephenson MD, McQueen D, Winter M, Kliman HJ. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2017;107(3):684-690.
211. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):154-164.
212. Szucs B, Szucs C, Petrekanits M, Varga JT. Molecular Characteristics and Treatment of Endothelial Dysfunction in Patients with COPD: A Review Article. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 4;20(18):4329. doi: 10.3390/ijms20184329.

213. Tang X, Luo YX, Chen HZ, Liu DP. Mitochondria, endothelial cell function, and vascular diseases. *Front Physiol.* (2014) 5:175. doi: 10.3389/fphys.2014.00175.
214. Tayade C, Fang Y, Croy BA. A review of gene expression in porcine endometrial lymphocytes, endothelium and trophoblast during pregnancy success and failure. *2007;53(3):455-463.*
215. Taylor-Robinson D, Lamont RF. Mycoplasmas in pregnancy. *BJOG.* 2011; 118: 164-174.
216. Toth B, Würfel W, Bohlmann M et al. Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/050). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2018; 78: 364-381.
217. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012 10:4–18. doi: 10.2174/157016112798829760
218. Valle RF, Ekpo GE. Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(1):22–42.
219. Van Dijk MM, Vissenberg R, Bisschop PH, et al. Is subclinical hypothyroidism associated with lower live birth rates in women who have experienced unexplained recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online.* 2016;33(6):745-751.
220. Vlaanderen W. Risk factors for structural chromosomal abnormality in or = 2 miscarriages, as an instrument for selective karyotyping. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* 2015;151(15):863-867.
221. Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, Wacker E, et al. Pregnancy outcome after TNF-alpha inhibitor therapy during the first trimester: a prospective multicentre cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):727-739.
222. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD000112.

223. Yang CJ, Stone P, Stewart AW. The epidemiology of recurrent miscarriage: a descriptive study of 1214 prepregnant women with recurrent miscarriage. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2016;46(4):316-322.
224. Zawiejska A, Wender-Ozegowska E, Iciek R, Brazert J. Concentrations of endothelial nitric oxide synthase, angiotensin-converting enzyme, vascular endothelial growth factor and placental growth factor in maternal blood and maternal metabolic status in pregnancy complicated by hypertensive disorders. *J Hum Hypertens.* (2014) 28:670–6. doi: 10.1038/jhh.2014.42.
225. Zhang M, Xu J, Bao X, et al. Association between genetic polymorphisms in interleukin genes and recurrent pregnancy loss – a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0169891.
226. Zhang T, Sun Y, Chen Z, Li T. Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage. *BJOG* 2018; 125: 414-420.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача

1. Дубик Л.В., Юзько О.М. Роль системи гемостазу у патогенезі репродуктивних втрат (огляд літератури). Буковинський медичний вісник. Том 21, № 2 (82), ч. 2, 2017. – С. 134-136.
2. Дубик Л.В., Юзько О.М., Никифор Л.В. Аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок із загрозовим абортom на фоні ендотеліальної дисфункції. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. Т. VIII, №4(30), 2018. – С. 54-59.
3. Дубик Л.В. Роль системи гемостазу у патогенезі репродуктивних втрат. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – №1, 2019. – С. – 81-84.
4. Л.В. Дубик, О.М. Юзько, С.Г. Приймак. Роль Е-селектину у розвитку невиношування вагітності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. Т 9, № 2 (32), 2019. С. 73-77.
5. Lyudmyla V. Dubyk, Oleksandr M. Yuzko, Nataliia V. Chernetska, Tetiana R. Kolotylo. Early pregnancy and endothelial dysfunction. Wiadomości Lekarskie; 2020; LXXIII, 4: 743-745.
6. Дубик Л.В., Юзько О.М. Особливості перебігу вагітності при ендотеліальній дисфункції. Пріоритети розвитку медичних наук у XXI столітті: матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса, 17-18 березня 2017 року). – Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2017. – С. 100-103.
7. Дубик Л.В. Значення ендотеліальної дисфункції при ранніх втратах вагітності. International research and practice confirence «Innovative

- technology in medicine experience of Poland and Ukraine»: Conference Proceedings, April 28-29, 2017. Lublin. P. 122-125.
8. Дубик Л.В. Ендотеліальна дисфункція як фактор ранніх викиднів. Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю. – Чернівці: Медуніверситет, 2019. – С. 45-46.
 9. Дубик ЛВ. Зміни в системі гемостазу при спонтанних викиднях, що відбулися на тлі ендотеліальної дисфункції. В: Матеріали VI Міжнар. медико-фарм. конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2019; 2019 Кві 2-5; Чернівці. ВІМСОJournal.2019;2019:19.
 10. Дубик ЛВ. Роль Е-селектину у розвитку акушерських ускладнень. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку; 2021 Січ 29-30; Львів. Львів: ГО Львівська медична спільнота; 2021, с. 34-36.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Дубик ЛВ, Юзько ОМ. Особливості перебігу вагітності при ендотеліальній дисфункції. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Пріоритети розвитку медичних наук у ХХІ столітті; 2017 Бер 17-18; Одеса. Одеса: Південна фундація медицини; 2017, с. 100-3 (*публікація*).
2. Дубик ЛВ. Значення ендотеліальної дисфункції при ранніх втратах вагітності. In: International research and practice conference Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine; 2017 Apr 28-29; Lublin, *Poland*. Lublin; 2017, p. 122-5 (*доповідь, публікація*).
3. Дубик ЛВ. Ендотеліальна дисфункція як фактор ранніх викиднів. В: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети; 2019 Лют 21-22; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 45-6 (*публікація*).
4. Дубик ЛВ. Зміни в системі гемостазу при спонтанних викиднях, що відбулися на тлі ендотеліальної дисфункції. В: Матеріали VI Міжнар. медико-фарм. конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2019; 2019 Кві 2-5; Чернівці. ВІМСО Journal. 2019; 2019:19 (*доповідь, публікація*).
5. Дубик ЛВ. Роль Е-селектину у розвитку акушерських ускладнень. В: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. Світова медицина: сучасні тенденції та фактори розвитку; 2021 Січ 29-30; Львів. Львів: ГО Львівська медична спільнота; 2021, с. 34-36 (*публікація*).

ДОДАТОК В1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

КНП "Івано-

Франківський обласний

перинатальний центр

Івано-Франківської

обласної ради"

Т.М. Павлушинський

10 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Спосіб прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності».

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства та гінекології, 58001, м. Чернівці, вул. Головна, 129; автори: д.мед.н., професор Юзько О.М., аспірант Дубик Л.В., доцент Рак Л.М.

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель 133266 № заявки у 2018 11196 дата заявки 14.11.2018, дата опубл. 25.03.2019 р.

4. Впроваджено: КМУ «Міський клінічний пологовий будинок №1».

5. Термін впровадження: 2019 р.

6. Результати впровадження: Завдяки способу прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності шляхом визначення вмісту ендотеліну-1 в крові вагітних стало можливо прогнозувати наявність ендотеліальної дисфункції, яка призводить до невиношування вагітності.

Відповідальний за впровадження:

Зав. гінекологічним відділенням

О.В. Буянов

«13» 10 2020 р.

ДОДАТОК В2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП "Івано-Франківський обласний
перинатальний центр
Івано-Франківської
обласної ради"

Ю.М. Палайшинський

10 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Буковинський державний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології, 58001, м. Чернівці, вул. Головна, 129; автори:аспірант Дубик Л.В.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель 133267 № заявки у 2018 11197 дата заявки 14.11.2018, дата опубл. 25.03.2019 р.
4. **Впроваджено:** КМП «Міський клінічний пологовий будинок №1»
5. **Термін впровадження:** 2019 р.
6. **Результати впровадженя:** Завдяки способу прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності шляхом визначення вмісту Е-селектину в крові вагітних стало можливим прогнозувати наявність ендотеліальної дисфункції, яка призводить до невиношування вагітності.

Відповідальний за впровадження:

Зав. гінекологічним відділенням

О.В. Буянов

« 13 » 10 2020 р.

ДОДАТОК ВЗ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

КНП "Івано-

Франківський обласний

перинатальний центр

Івано-Франківської

областної ради"

Ю.М. Кватушинський

« 13 » 10 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Буковинський державний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології, 58001, м. Чернівці, вул. Головна, буд. 129; автори: д.мед.н., професор Юзько О.М., аспірант Дубик Л.В., к.мед.н., доцент Рак Л.М.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель 133265 № заявки у 2018 11194 дата заявки 14.11.2018 р., дата опубл. 25.03.2019 р.
4. **Впроваджено:** КМУ «Міський клінічний пологовий будинок №1»
5. **Термін впровадження:** 2019 р.
6. **Результати впровадження:** Завдяки способу прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності шляхом визначення вмісту оксиду азоту в крові вагітних стало можливо прогнозувати наявність ендотеліальної дисфункції, яка призводить до невиношування вагітності.

Відповідальний за впровадження:

Зав. гінекологічним відділенням

О.В. Буянов

« 13 » 10 2020 р.

ДОДАТОК В4

«ЗАТВЕРДЖУЮ» 
 Генеральний директор
 КНП "Чернівецький
 обласний перинатальний центр"
 Д.Г. Манчуленко
 «06» 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
 ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства та гінекології, 58001, м. Чернівці, вул. Головна, 129; автори: д.мед.н., професор Юзько О.М., аспірант Дубик Л.В., доцент Рак Л.М.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель 133266 № заявки у 2018 11196 дата заявки 14.11.2018, дата опубл. 25.03.2019 р.
4. **Впроваджено:** КНП "Чернівецький обласний перинатальний центр".
5. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
6. **Результати впровадження:** Завдяки способу прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності шляхом визначення вмісту ендотеліну-1 в крові вагітних стало можливо прогнозувати наявність ендотеліальної дисфункції, яка призводить до невиношування вагітності.

Відповідальний за впровадження:

Зав. гінекологічним відділенням



М.І. Косевич

«06» 11 2020 р.

ДОДАТОК В5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП "Чернівецький
 обласний перинатальний центр"
 Д.Г. Манчуленко
 «06» _____ 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
 ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства та гінекології, 58001, м. Чернівці, вул. Головна, 129; автори:аспірант Дубик Л.В.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель 133267 № заявки и 2018 11197 дата заявки 14.11.2018, дата опубл. 25.03.2019 р.
4. **Впроваджено:** КНП "Чернівецький обласний перинатальний центр".
5. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
6. **Результати впровадження:** Завдяки способу прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності шляхом визначення вмісту Е-селектину в крові вагітних стало можливим прогнозувати наявність ендотеліальної дисфункції, яка призводить до невиношування вагітності.

Відповідальний за впровадження:

Зав. гінекологічним відділенням



М.І. Косевич

« 06 » _____ 11 _____ 2020 р.

ДОДАТОК В6



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП "Чернівецький
 обласний
 перинатальний центр"
 Д.Г. Манчуленко
 «06» 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
 ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства та гінекології, 58001, м. Чернівці, вул. Головна, буд. 129; автори: д.мед.н., професор Юзько О.М., аспірант Дубик Л.В., к.мед.н., доцент Рак Л.М.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель 133265 № заявки у 2018 11194 дата заявки 14.11.2018 р., дата опубл. 25.03.2019 р.
4. **Впроваджено:** КНП "Чернівецький обласний перинатальний центр".
5. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
6. **Результати впровадження:** Завдяки способу прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності шляхом визначення вмісту оксиду азоту в крові вагітних стало можливо прогнозувати наявність ендотеліальної дисфункції, яка призводить до невиношування вагітності.

Відповідальний за впровадження:

Зав. гінекологічним відділенням



М.І. Косевич

«06» 11 2020 р.


ДОДАТОК В7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 КНП Снятинська
 багатопрофільна лікарня
 СМР
 В.М. Крокош
 «06» 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
 ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства та гінекології, 58001, м. Чернівці, вул. Головна, 129; автори: д.мед.н., професор Юзько О.М., аспірант Дубик Л.В., доцент Рак Л.М.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель 133266 № заявки у 2018 11196 дата заявки 14.11.2018, дата опубл. 25.03.2019 р.
4. **Впроваджено:** КНП Снятинська багатопрофільна лікарня СМР.
5. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
6. **Результати впровадженнь:** Завдяки способу прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності шляхом визначення вмісту ендотеліну-1 в крові вагітних стало можливо прогнозувати наявність ендотеліальної дисфункції, яка призводить до невиношування вагітності.

Відповідальний за впровадження:

Зав. акушерського-гінекологічним відділенням  М.А. Крокош

«06» 11 2020 р.

ДОДАТОК В8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»


Директор
КНП Снятинська
багатопрофільна лікарня
СМР
В.М. Крокош

« 06 » 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства та гінекології, 58001, м. Чернівці, вул. Головна, 129; автори:аспірант Дубик Л.В.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель 133267 № заявки и 2018 11197 дата заявки 14.11.2018, дата опубл. 25.03.2019 р.
4. **Впроваджено:** КНП Снятинська багатопрофільна лікарня СМР.
5. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
6. **Результати впроваджень:** Завдяки способу прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності шляхом визначення вмісту Е-селектину в крові вагітних стало можливим прогнозувати наявність ендотеліальної дисфункції, яка призводить до невиношування вагітності.

Відповідальний за впровадження:

Зав. акушерсько-гінекологічним відділенням  М.А. Крокош

« 06 » 11 2020 р.

ДОДАТОК В9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 КНП Снятинська
 багатопрофільна лікарня
 СМР
 В.М. Крокош
 «06» 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
 ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства та гінекології, 58001, м. Чернівці, вул. Головна, буд. 129; автори: д.мед.н., професор Юзько О.М., аспірант Дубик Л.В., к.мед.н., доцент Рак Л.М.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель 133265 № заявки и 2018 11194 дата заявки 14.11.2018 р., дата опубл. 25.03.2019 р.
4. **Впроваджено:** КНП Снятинська багатопрофільна лікарня СМР
5. **Термін впровадження:** 2019-2020 рр.
6. **Результати впровадження:** Завдяки способу прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності шляхом визначення вмісту оксиду азоту в крові вагітних стало можливо прогнозувати наявність ендотеліальної дисфункції, яка призводить до невиношування вагітності.

Відповідальний за впровадження:

Зав. акушерсько-гінекологічним відділенням

М.А. Крокош

«06» 11 2020 р.

ДОДАТОК В10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП "ТОКПЦ "Мати і
 дитина»
 Тернопільської обласної
 ради
 к.м.н. Овчарук В.В.
 «13» 10 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
 ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», кафедра акушерства та гінекології, 58001, м. Чернівці, вул. Головна, 129; автори: д.мед.н., професор Юзько О.М., аспірант Дубик Л.В., доцент Рак Л.М.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель 133266 № заявки у 2018 11196 дата заявки 14.11.2018, дата опубл. 25.03.2019 р.
4. **Впроваджено:** КМУ «Міський клінічний пологовий будинок №1».
5. **Термін впровадження:** 2019 р.
6. **Результати впровадження:** Завдяки способу прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності шляхом визначення вмісту ендотеліну-1 в крові вагітних стало можливо прогнозувати наявність ендотеліальної дисфункції, яка призводить до невиношування вагітності.

Відповідальний за впровадження:

Зав. гінекологічним відділенням

к.м.н. Куценко А.В.

«13» 10 2020 р.

ДОДАТОК В11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП "ТОКПЦ "Мати і
 дитина»
 Тернопільської обласної
 ради
 к.м.н. Овчарук В.В.
 «13» 10 2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
 Буковинський державний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології, 58001, м. Чернівці, вул. Головна, 129; автори:аспірант Дубик Л.В.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель 133267 № заявки и 2018 11197 дата заявки 14.11.2018, дата опубл. 25.03.2019 р.
4. **Впроваджено:** КМП «Міський клінічний пологовий будинок №1»
5. **Термін впровадження:** 2019 р.
6. **Результати впровадженнь:** Завдяки способу прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності шляхом визначення вмісту Е-селектину в крові вагітних стало можливим прогнозувати наявність ендотеліальної дисфункції, яка призводить до невиношування вагітності.

Відповідальний за впровадження:

Зав. гінекологічним відділенням

к.м.н. Куценко А.В.

«13» 10 2020 р.

ДОДАТОК В12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
КНП "ТОКПЦ "Мати і
дитина»



к.м.н. Овчарук В.В.

«13» 10 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Буковинський державний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології, 58001, м. Чернівці, вул. Головна, буд. 129; автори: д.мед.н., професор Юзько О.М., аспірант Дубик Л.В., к.мед.н., доцент Рак Л.М.
3. **Джерело інформації:** Патент на корисну модель 133265 № заявки у 2018 11194 дата заявки 14.11.2018 р., дата опубл. 25.03.2019 р.
4. **Впроваджено:** КМУ «Міський клінічний пологовий будинок №1»
5. **Термін впровадження:** 2019 р.
6. **Результати впровадження:** Завдяки способу прогнозування викиднів у ранні терміни вагітності шляхом визначення вмісту оксиду азоту в крові вагітних стало можливо прогнозувати наявність ендотеліальної дисфункції, яка призводить до невиношування вагітності.

Відповідальний за впровадження:

Зав. гінекологічним відділенням

к.м.н. Куценко А.В.

«13» 10 2020 р.

ДОДАТОК Г1



ДОДАТОК Г2



ДОДАТОК ГЗ

