

та співавт. // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. – 2012. – Вип. 21, кн. 4. – С.115-121.

6. A gene expression signature of CD 34+ cells to predict major cytogenetic response in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib / S.K. McWeeney, L.C. Pemberton, M.M. Loriaux et al. // Blood. – 2010. - 115. – P. 315 – 325.

7. Expression of glycoprotein Pgp-170 by the hemopoietic peripheral blood and bone marrow cells in the CML patients with different response to tyrosine kinase inhibitors therapy / Т. Perekhrestenko, А. Gordienko, I. Dmytrenko et al. // Haematologica. – 2012. - 97(s1). – P. 71.

8. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to

imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity / A.S. Corbin, A. Agarwal, M. Loriaux et al. // J.Clin.Invest. – 2011. – 121 (1). – P. 396-409.

9. The Study of The Influence of Prior Therapy on Response To Tyrosine Kinase Inhibitors Therapy in CML Patients / Т. Perekhrestenko, I. Dyagil, I. Dmytrenko et al. // Haematologica. – 2013. - 98(s1). – P. 566.

10. Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia: what is the optimal strategy? / E. Jabbour, J.E. Cortes, H.M. Kantarjian et al. // Mayo Clin Proc. – 2009. – Vol. 84, № 2. – P. 161-169.

Одержано 23.03.2015 року.

УДК: 618.3+616-005.1+618.89+618.174

СТАН СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ ПРИ ЗАГРОЗІ ПІЗЬНОГО МИМОВІЛЬНОГО ВИКИДНЮ НА ФОНІ МЕТРОРАГІЇ ТА ВИСХІДНОГО ІНФІКУВАННЯ

О.І. Поліщук, І.П. Поліщук, Н.І. Генік

Івано-Франківський національний медичний університет

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С УГРОЗОЙ ПОЗДНЕГО НЕПРОИЗВОЛЬНОГО ВЫКИДЫША НА ФОНЕ МЕТРОРРАГИИ И ВОСХОДЯЩЕГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

О.И. Полищук, И.П. Полищук, Н.И. Генык

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

HEMOSTASIS CONDITION IN PREGNANT WOMEN WITH A THREAT OF LATE SPONTANEOUS MISCARRIAGE ASSOCIATED WITH METRORRHAGIA AND ASCENDING INFECTION

O.I. Polishchuk, I.P. Polishchuk, N.I. Genik

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Резюме. Предмет, тема работи. Стан гемостазиограми при хронічній кровотечі та стан мікробіоценозу піхви у вагітних із загрозою пізнього мимовільного викидня (ЗПМВ).

Мета работи. Визначити стан мікробіоценозу піхви у вагітних з ЗПМВ за наявності хронічної метрорагії й дослідити зміни системи гемостазу

Матеріали і методи. Під спостереженням знаходилось вагітні жінки із початковим пізнім мимовільним викиднем. У дослідженні використовувались такі методи: клінічні, мікробіологічні, гемостазіологічні та статистичні.

Результати работи. У ході дослідження виявлено, що у жінок при загрозі пізнього мимовільного викидня за наявності хронічної метрорагії знижується чисельність лакто бактерії і збільшується ріст облигатних та факультативних анаеробів. Причому із пролонгацією кровотечі мікроекосистема піхви, тільки погіршується й виникає ризик розвитку висхідного інфікування плода і, як наслідок, втрати вагітності.

Висновок. Локальна запальна відповідь на виникле інфікування проявляється активацією згортальної системи крові. Генералізована гіперкоагуляція на фоні зниження фібринолітичних властивостей крові призводить до розвитку хронічного ДВЗ-синдрому. У свою ж чергу більшість компонентів коагуляційного каскаду стимулюють запальну відповідь. Отже метрорагію під час ЗПМВ слід розглядати як грізний фактор, що спричиняє зміни мікроекосистеми піхви та сприяє висхідному інфікуванню плаценти і плода й вимагає специфічних антиінфекційних заходів та використання антигеморагічних засобів.

Ключові слова: невинювання вагітності (НВ), метрорагія, висхідне інфікування.

Резюме. Предмет, тема работы. Состояние гемостазиограммы при хроническом кровотечении и состоянии микробиотоза влагалища у беременных с угрозой позднего непроизвольного выкидыша (УПНВ).

Цель работы. Определить состояние микробиотоза влагалища у беременных с УПНВ при наличии хронической метроррагии и исследовать изменения системы гемостаза.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось беременные женщины с УПНВ. В исследовании использовались следующие методы: клинические, микробиологические, гемостазиологических и статистические.

Результаты работы. В ходе исследования обнаружено, что у женщин с УПНВ при наличии хронической метроррагии снижается численность лактобактерий и увеличивается рост облигатных и факультативных анаэробов. При этом с пролонгацией кровотечения микроэкология влагалища только ухудшается и возникает риск развития восходящего инфицирования плода и, как следствие, потери беременности.

Вывод. Локальный воспалительный ответ на возникшее инфицирование проявляется активацией свертывающей системы крови. Генерализованная гиперкоагуляция на фоне снижения фибринолитических свойств крови приводит к развитию хронического ДВС-синдрома. В свою же очередь большинство компонентов коагуляционного каскада стимулируют воспалительный ответ. Следовательно метрорагию при УПНВ следует рассматривать как грозный фактор, который вызывает изменения микроэкологии влагалища и способствует восходящему инфицированию плаценты и плода и требует специфических антиинфекционных мероприятий

и использования антигеморрагических препаратов.

Ключевые слова: *невынашивание беременности, метроррагия, восходящее инфицирование.*

Abstract. The subject of the research was the condition of hemostasiogram in chronic bleeding and vaginal microbiocenosis in pregnant women with the threat of late spontaneous miscarriage.

The objective was to define a condition of vaginal microbiocenosis in pregnant women with the threat of late spontaneous miscarriage associated with chronic metrorrhagia and to investigate hemostasis changes.

Materials and methods. Pregnant women with the threat of late spontaneous miscarriage were under the supervision. Clinical, microbiological, hemostasiological, and statistical methods were used in the research.

The results. According to the results of the research, the number of lactobacillus (LB) decreases and the growth of obligatory and facultative anaerobes increases in pregnant women with threat of initial late involuntary miscarriage associated with chronic metrorrhagia. Moreover, the vaginal microecology worsens with prolongation of bleeding and the risk of ascending fetal infection and pregnancy loss appears.

Conclusions. Local inflammatory response to the arisen infection is manifested in activation of blood coagulation system. Generalized hypercoagulation on the background of blood fibrinolytic properties decrease leads to chronic DIC. Whereas, the majority of coagulative cascade components stimulate the inflammatory response. Therefore, metrorrhagia during the threat of late spontaneous miscarriage should be considered as a negative factor which causes changes of the vaginal microecology and promotes the ascending placenta and fetal infection and demands specific anti-infectious actions and use of antihemorrhagic preparations.

Keywords: *miscarriage, metrorrhagia, ascending infection.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Численні дослідження останніх років розглядають НВ з точки зору причини та її усунення [6,7] проте однозначних відповідей про наслідки, а особливо про взаємозв'язок зміни мікроекології піхви [4] та реологічних властивостей крові [1,3,5,7] немає, що й зумовило мету нашого дослідження.

Матеріал і методи

Під спостереженням знаходилося 82 пацієнтки у віці 21-35 років з одноплідною вагітністю без екстрагенітальної патології, котрим не проводили системного чи місцевого використання антибактеріальних препаратів протягом останніх двох тижнів. З них 52 вагітні із ЗПМВ, що супроводжувався метрорагією та 30 вагітних з фізіологічною вагітністю (ФВ) (контрольна група). Дослідження проводились на 1-й та 7-й день від початку вказаної симптоматики.

Лабораторні дослідження включали: мікроскопію вагінальних мазків за Грамом у модифікації Kopeloff, бактеріологічні посіви на живильні середовища для визначення факультативно-анаеробних бактерій (ФА) і облигатно-анаеробних бактерій (ОА) та для виділення *Gardnerella vaginalis*, кількісний аналіз мікрофлори піхви [2]. В основу ідентифікації всіх виділених культур були покладені рекомендації і схеми "Bergey's Manual of Systematic Bacteriology".

При проведенні клінічного обстеження вивчали зміни гемостазіограми: кількість тромбоцитів; спонтанна агрегація тромбоцитів; визначення часу згортання крові за Лі-Уайтом; час рекальцифікації плазми крові; активований час рекальцифікації (АЧР); толерантність плазми до гепарину; протромбінний індекс; активний частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ); кількість фібриногену, плазміногену, антиплазміну, антитромбіну ІІІ; фібринолітичну активність плазми; етаноловий та протамін-сульфатний тести.

Статистичну обробку результатів проводили згідно із загальноприйнятими методами варіаційної статистики.

Результати та їх обговорення

У всіх обстежених ФВ піхвова мікрофлора була представлена варіантом норми (табл. 1). Зміни у складі та концентрації видів при дослідженні піхвової мікрофлори у вагітних із ЗПМВ подані у таблиці 1.

Отже на 1-й день метрорагії у вагітних із ЗПМВ не виявлено суттєвих змін у мікробіоцинозі піхви, порівняно до ФВ. ЛБ виділялися у всіх обстежених в обох групах у вигляді асоціації з високою концентрацією та високою захисною здатністю. Проте на 7-й день метрорагії, що набула якості хронічної метрорагії ЛБ збе-

реглись лише у п'ятій частині обстежуваних у концентрації 10^4 - 10^5 КУО/мл й були функціонально дефектними (табл. 1).

У всіх обстежених з ФВ та у вагітних із ЗПМВ на 1-й день кровотечі ФА зустрічалися тільки у монокультурі. ФА у вагітних з ЗПМВ на 7-й день метрорагії частіше зустрічалися асоціації з 2-х мікроорганізмів у 30 (71,42%) жінок, асоціація з 3-х мікроорганізмів – у 7 (16,67%) жінок, з 4-х мікроорганізмів – у 5 (11,9%) жінок (табл. 1).

У всіх обстежених з ФВ та у вагітних із ЗПМВ на 1 день кровотечі ОА зустрічалися тільки у монокультурі. ОА у вагітних з ЗПМВ на 7 день метрорагії частіше зустрічалися у вигляді асоціації з 2-х мікроорганізмів у 22 (59,53%) жінок, з 3-х мікроорганізмів у 12 (28,57%) жінок, з 4-х мікроорганізмів у 8 (19,04%) жінок (табл. 1).

При дослідженні тромбоцитарної ланки гемостазу виявлено, що у вагітних із ЗПМВ зі збільшенням тривалості метрорагії зростає гіперагрегабельність ($p < 0,05$) та гіпертромбоцитомія ($p < 0,01$). Ці явища проявляються зростанням агрегації тромбоцитів при індукції адреналіном (табл. 2).

У ході дослідження виявлено закономірну активацію системи гемостазу, що проявлялась у І фазі скорочення часу згортання крові, АЧР, збільшення толерантності плазми до гепарину; у ІІ фазі – зростає рівень протромбінового індексу; у ІІІ фазі – зростає рівень фібриногену на фоні падіння рівня АЧТЧ із збільшенням тривалості кровотечі ($p < 0,01$) (табл. 2).

Таблиця 1. Стан мікроекології піхви у обстежених жінок

Види	Частка, %			Концентрація, КУО/мл		
	ФВ (n=30)	Вагітні з ЗПМВ й кровотечею на		ФВ (n=30)	Вагітні з ЗПМВ й кровотечею на	
		1-й день (n=32)	7-й день (n=20)		1-й день (n=32)	7-й день (n=20)
<i>L. acidophilus</i>	100,0	97,61	7,14**			
<i>L. fermentum</i>	70,0	57,14	4,76**	10^7 - 10^8	10^7 - 10^8	
<i>L. plantarum</i>	55,0	47,61	2,38**			10^4 - 10^5 **
<i>L. paracasei</i>	-	-	2,38	-	-	
<i>L. coryneformis</i>	-	-	2,38	-	-	
<i>Corynebacterium spp.</i>	5,0	7,14	14,28*	$<10^4$	$<10^4$	10^6 - 10^{10} **
<i>Staph. saprophyticus</i>	20,0	21,42	35,71*			10^4 - 10^5 *
<i>Streptococcus spp.</i>	-	-	7,14*	-	-	
<i>Proteus mirabilis</i>	5,0	4,76	9,52	$<10^3$	10^3 - 10^4	10^5 - 10^6 *
<i>Gardnerella vaginalis</i>	10,0	14,28	78,57***			
<i>E. coli</i>	35,0	38,09	50,0*	10^3 - 10^4	10^3 - 10^4	10^6 - 10^{10} **
<i>Bifidobacterium spp.</i>	20,0	19,04	11,9	10^6 - 10^7	10^6 - 10^7	10^4 - 10^5 *
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	15,0	16,67	33,33*	10^3 - 10^4	10^3 - 10^4	
<i>Peptococcus spp.</i>	10,0	11,9	21,43*			10^6 - 10^{10} **
<i>Bacteroides spp.</i>	5,0	4,76	22,22**	$<10^3$	$<10^3$	
<i>Veillonella spp.</i>	-	-	4,76*	-	-	
<i>Actinomyces spp.</i>	-	-	4,76*	-	-	$<10^3$
<i>Mobiluncus spp.</i>	-	-	45,24**	-	-	
<i>Eubacterium spp.</i>	-	-	11,9*	-	-	10^3 - 10^6 *

Примітка: вірогідність * – $p_1 < 0,05$, ** – $p_1 < 0,01$, *** – $p_2 < 0,001$ порівняно з ФВ

Таблиця 2. Зміна показників системи гемостазу у вагітних із ЗПМВ (M±m)

Досліджувані показники	ФВ (n=30)	1-й день метрорагії (n=32)	7-й день метрорагії (n=20)
Тромбоцити, 10 ⁹ /мл	232,4±5,42	218,5±23,72	171,3±3,42*
Індекс агрегації тромбоцитів, %	33,79±13,53	38,07±11,01	57,46±4,92*
Час згортання крові, хв.	7,1±0,21	6,5±1,12	3,7±1,43**
Час рекальцифікації, с	107,2±1,76	104,3±1,73	92,3±1,73*
АЧР, с	59,3±1,23	65,78±3,65	83,8±4,09*
Толерантність плазми до гепарину, хв.	6,5±0,62	6,1±0,67	3,4±0,56**
Протромбінний індекс, %	102,1±2,01	105,2±1,56	118,9±1,93*
АЧТЧ, с	39,3±1,25	34,5±0,51	27,5±1,04*
Фібриноген, г/л	4,3±1,52	4,4±1,56	6,5±1,39*
Антитромбін III, %	55,4±4,64	56,7±4,75	80,6±4,52*
Сумарна фібринолітична активність, %	94,4±5,73	87,56±3,45	79,1±4,71*
Плазміноген г/л	153,6±2,42	143,45±3,63	139,1±4,24*
Плазмін, %	89,7±10,01	92,4±9,13	111,7±6,33*
Антиплазмін, %	81,3±6,35	94,4±5,84	129,1±7,91*
Хагеман-залежний фактор, хв.	22,4±3,74	27,5±2,43	39,2±2,31*
Етаноловий тест	-/+	-/+	+
Протамін сульфатний тест	-/+	-/+	+
Фібриноген В	-/+	-/+	++

Примітка: вірогідність * – $p_1 < 0,05$, ** – $p_1 < 0,01$ порівняно з ФВ

Одночасно із активацію системи згортання крові на фоні хронічної метрорагії у вагітних із ЗПМВ відбувається зниження вмісту антикоагулянтів, що проявляється скороченням активованого часткового тромбопластинового часу у зростанням вмісту антитромбіну III (табл. 2).

У ході дослідження було виявлено недостатності фібринолітичної системи та плазмінової активності. Прогресуюче зниження їх показників у вагітних із ЗПМВ залежно від дня кровотечі ($p < 0,05$) тільки зростало (табл. 2).

Зі збільшенням тривалості кровотечі спостерігали зростання фібриногену В, етанолового і протамін сульфатного тестів.

Наявність гіперкоагуляції з виявленими позитивними тестами паракоагуляції свідчить про розвиток локального ДВЗ-синдрому, причому ступінь його вираженості зростає

зі збільшенням тривалості кровотечі.

Висновки

1) У жінок із ЗПМВ за наявності хронічної метрорагії знижується чисельність ЛБ і збільшується ріст ОА та ФА. Причому із пролонгацією кровотечі мікроекологія піхви тільки погіршується й виникає ризик розвитку висхідного інфікування плода і, як наслідок, втрати вагітності.

2) Локальна запальна відповідь на виникле інфікування проявляється активацією згортальної системи крові. Генералізована гіперкоагуляція на фоні зниження фібринолітичних властивостей крові призводить до розвитку хронічного ДВЗ-синдрому. У свою ж чергу більшість компонентів коагуляційного каскаду стимулюють запальну відповідь.

Перспективи подальших досліджень: вивчення проти-запальних цитокінів при ЗПМВ та підбір найбільш ефективних засобів патогенетичної корекції дисбіозу піхви.

Література

1. Алексеева Л.А. ДВС-синдром / Л.А. Алексеева А. А. Рагимов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 120 с.
2. Высотехнологические методы исследования состояния матер и плода: обеспечение здоровья будущего поколения // А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, И.В. Игнатко [и др.]. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – т. 11, №4. – С. 6-12.
3. Макацария А.Д. Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А.Д. Макацария. – М.: МИА, 2006. – 448 с.
4. Gaboriau-Routhiau V. Role of microbiota in postnatal maturation of intestinal T-cell responses / V. Gaboriau-Routhiau, E. Lécuyer, N. Cerf-Bensussan. // Curr Opin Gastroenterol. – 2011. – №27. – P. 502–508.
5. Kobayashi T. Obstetrical disseminated intravascular coagulation score / T. Kobayashi // Obstet. Gynaecol. Research. – 2014. – Vol.40, №6 – P. 1500–1506.
6. Rattray D.D. Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary centre population review (1980 to 2009) / D.D. Rattray, C. M. O’Connell, T. F. Baskett. // J Obstet Gynaecol Can.. – 2012. – Vol.34, №4 – P. 341–347.
7. Obstetrics: normal and problem pregnancies / J.R. Niebyl, H.L. Galan, E.M. Jauniaux [& oth.] – Elsevier Health Sciences, 2012. – P. 445–446.

Одержано 16.03.2015 року.