

DOI: 10.21802/gmj.2017.4.6

УДК: 616.14-007.63:619.11

Дрогомирецька Н.В., Генік Н.І.

**Ендотеліальна дисфункція в патогенезі хронічних запальних процесів внутрішніх статевих органів у жінок**

Кафедра акушерства та гінекології ім. І.Д. Ланового

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

natalya.vl@ukr.net

**Резюме. Мета роботи:** вивчити зміни функціональної активності ендотелію та плазмово-коагуляційної ланки гемостазу в жінок з хронічними запальними процесами внутрішніх статевих органів (ХЗПВСО) з та без варикозного розширення вен малого тазу (ВРВМТ).

**Матеріали та методи:** обстежено до та після лікування 68 жінок з хронічними запальними процесами внутрішніх статевих органів на фоні варикозного розширення вен малого тазу (I група); 52 жінки – з хронічними запальними процесами органів малого тазу без варикозного розширення вен малого тазу (II група); 30-практично здорових жінок (група контролю). Вік жінок становив від 18 до 45 років. Всі пацієнтки досліджуваних груп отримували запропоноване нами лікування, що включало діосмінвісний флєботротропний препарат нормовен по 500 мг 2 рази в день у безперервному режимі та донатор оксиду азоту тівортін аспарат по 5 мл 3 рази в день рег ос курсами 14 днів кожного місяця протягом шести місяців.

Визначення концентрації ендотеліну – 1, простацикліну виконували імуноферментним методом за допомогою набору реактивів фірми «Biomedica» (Австрія), визначення D-дімерів у плазмі крові проводилося латекс –тестом фірми «Органон-техніка».

**Результати роботи.**

У жінок з ХЗПВСО з та без ВРВМТ констатували підвищення продукції ендотеліну – 1, який має проагрегантну та прозапальну дію. Одночасно відмічали зниження синтезу простацикліну, який володіє антиагрегантними властивостями. При оцінці показників коагулограм у пацієнток досліджуваних груп виявлено схильність до гіперкоагуляції, про що свідчать збільшення рівня фібриногену та підвищення показника фосфоліпід залежних тестів коагуляції. Зниження відсотка фібринолітичної активності крові та збільшення в плазмі крові концентрації молекулярного маркера тромбофілії D-дімеру, можна розцінювати як активацію внутрішньосудинної коагулопатії та наявність дисфункції ендотелію.

**Висновки:** 1. Проведені нами дослідження констатували ендотеліальну дисфункцію та порушення плазмово-коагуляційної ланки гемостазу в обидвох досліджуваних групах. 2. Після проведеного лікування спостерігали покращення функціональної активності ендотелію та нормалізацію основних показників плазмово-коагуляційної ланки гемостазу.

**Ключові слова:** хронічні запальні процеси внутрішніх статевих органів, варикозне розширення вен малого тазу, ендотелій.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Запальні процеси жіночих статевих органів залишаються однією із найбільш серйозних проблем у сучасній гінекології [ 6, 7 ].

Розглядаючи проблему ХЗПВСО на фоні ВРВМТ та вивчаючи патогенетичні механізми розвитку цих захворювань, доцільним було б визначення стану ендотелію судин, оскільки виникнення його дисфункції лежить в основі розвитку найбільш розповсюджених судинних захворювань, характерною рисою яких вважають порушення мікроциркуляції, зміни процесів ангиогенезу та утворення вазоактивних речовин [ 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10 ].

Ендотелій – це не тільки напівпроникна мембрана, що забезпечує незмочуваність судини, а й активний ендокринний орган, розсіяний по всіх тканинах [1, 2, 5]. Однією з головних функцій ендотелію є збалансоване виділення регуляторних субстанцій, що визначають цілісну функцію сис-

теми кровообігу [2, 5].

**Мета роботи:** вивчити зміни функціональної активності ендотелію та плазмово-коагуляційної ланки гемостазу в жінок з хронічними запальними процесами внутрішніх статевих органів (ХЗПВСО) з та без варикозного розширення вен малого тазу (ВРВМТ).

**Матеріал і методи дослідження**

Обстежено до і після лікування 68 жінок з хронічними запальними процесами внутрішніх статевих органів на фоні варикозного розширення вен малого тазу (I група); 52 жінки – з хронічними запальними процесами органів малого тазу без варикозного розширення вен малого тазу (II група); 30-практично здорових жінок (група контролю). Вік жінок становив від 18 до 45 років. Всі пацієнтки досліджуваних груп отримували запропоноване нами лікування, що включало діосмінвісний флєботротропний препарат (нормовен) по 500 мг 2 рази в день в безперервному режимі та донатор оксиду азоту (тівортін аспарат) по 5 мл 3 рази в день рег ос курсами 14 днів кожного місяця протягом шести місяців.

Визначення концентрації ендотеліну – 1, простацикліну виконували імуноферментним методом за допомогою набору реактивів фірми «Biomedica» (Австрія), визначення D-дімерів у плазмі крові проводилося латекс –тестом фірми «Органон-техніка».

**Результати дослідження та їх обговорення**

У жінок з ХЗПВСО з та без ВРВМТ констатували підвищення продукції ендотеліну-1, який чинить проагрегантну та прозапальну дію. Одночасно відмічали зниження синтезу простацикліну, який володіє антиагрегантними властивостями. Простациклін - вазоактивний ендотеліальний фактор, один із кінцевих продуктів метаболізму арахідонової кислоти, утворюється в ендотеліальних клітинах медії та адвентиції судин [2].

У жінок контрольної групи концентрація ендотеліну-1 становила  $2,81 \pm 0,04$  пг/мл, простацикліну-  $235,31 \pm 1,56$  пг/мл.

Вміст ендотеліну-1 у сироватці крові жінок першої та другої груп був значно вищим та становив  $4,21 \pm 0,07$  пг/мл і  $3,57 \pm 0,02$  пг/мл відповідно.

Показники рівня простацикліну в першій групі -  $184,51 \pm 1,15$  пг/мл, в другій групі -  $221,40 \pm 2,13$  пг/мл (Табл.1).

Беручи до уваги той факт, що такі вазоактивні субстанції, як ендотелін-1 та простациклін безпосередньо впливають на реологічні властивості крові, а саме регулюють тромботворення, у всіх жінок досліджуваних груп проводилося вивчення показників коагулограми.

Мало місце статистично вірогідне збільшення таких показників: час згортання венозної крові –  $9,50 \pm 0,05$  хв. в першій групі та  $9,10 \pm 0,02$  хв. в групі другій, у контрольній групі цей показник становив  $8,30 \pm 0,02$  хв; активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) –  $38,41 \pm 0,02$  с у жінок ХЗПВСО на фоні ВРВМТ;  $38,11 \pm 0,02$  с у жінок з ХЗПВСО без варикозного розширення вен малого тазу, натомість у групі контролю  $36,21 \pm 0,01$  с; активованого часу рекальцифікації (АЧР) -  $71,60 \pm 0,06$  с та  $69,2 \pm 0,04$  с у пацієнток першої та другої групи відповідно, проти  $60,00 \pm 0,04$  с у групі

**Таблиця 1. Показники функціональної активності ендотелію в сироватці крові жінок досліджуваних груп**

Показники, пг/мл		Групи жінок		
		ХЗПВСО з ВРВМТ n=68	ХЗПВСО без ВРВМТ n=52	Контрольна група (n=30)
Ендотелін-1	до лікування	4,21±0,07 p<0,001	3,57±0,02 p<0,001	2,81±0,04
	після лікування	2,91±0,02 p<0,05	2,84±0,03 p<0,01	
Простациклін	до лікування	184,51±1,15 p<0,001	221,40±2,13 p<0,001	235,31±1,56
	після лікування	227,20±2,01 p<0,01	230,3±1,15 p<0,05	

Примітка: P- достовірність різниці показників між нормою та патологією

контролю.

Показник протромбінового індексу був вищим у жінок першої групи -98,41±0,05% і 97,12±0,03% відповідно другої групи, порівняно з контрольною групою - 91,50±0,02%. Спостерігалось статистично вірогідне збільшення концентрації фібриногену як у першій (3,80±0,02 г/л), так і в другій групі (3,40±0,02 г/л) відносно групи контролю (2,8±0,04 г/л). Встановлено зниження рівня протеїну С порівняно з здоровими жінками, у першій групі показник становив 145,60±2,4%, у другій групі -136,50±2,4%.

У жінок досліджуваних груп виявлено зниження відсотка фібринолітичної активності крові. Так, у першій групі цей показник становив 13,80±0,02%, у другій групі 13,10±0,01%, проти 15,2±0,03% у жінок контрольної групи.

Нами вважалось доцільним також оцінити концентрацію в плазмі крові специфічного маркера функціональної активності ендотелію – D-дімеру. Статистично вірогідне збільшення показників було в обох досліджуваних групах: 0,76±0,08мкг/мл у першій групі та 0,71±0,02 мкг/мл у другій групі; в той час як у жінок контрольної групи – 0,38±0,02 мкг/мл.

Таким чином, при оцінці показників коагулограми у пацієнток досліджуваних груп виявлено схильність до гіперкоагуляції, про що свідчать збільшення рівня фібриногену та підвищення показників фосфоліпідзалежних тестів коагуляції. Зниження відсотка фібринолітичної активності крові та збільшення в плазмі крові концентрації молекулярного маркера тромбофілії D-дімеру, можна розцінювати як активацію внутрішньосудинної коагуляції та наявність дисфункції ендотелію.

Аналізуючи дані гемостазиограми в динаміці, після лікування спостерігалось статистично вірогідне покращення реологічних властивостей крові. Встановлено зменшення показників часу згортання крові – 8,4±0,03 хв у першій групі та 8,2 ±0,02с другій групі. АЧР після лікування становив у першій групі 63,2±0,03 с, у другій групі -61,3±0,02с, АЧТЧ -36,8±0,02 с та 36,1± 0,02 с відповідно. Протромбіновий індекс після отриманого лікування був 93,3±0,02% у першій групі та 91,6±0,03% у другій групі. Статистично вірогідно зменшився і показник концентрації фібриногену, а саме 2,9±0,01 г/л у жінок зХЗПВСО на фоні ВРВМТ та 2,8±0,03 г/л у жінок з ізольованими ХЗПВСО. Протеїн С дорівнював 120,4±2,1% та 119,5±2,2% відповідно.

Достовірно вищим був відсоток фібринолітичної активності крові після відміни запропонованого лікування та становив у першій групі 15,9±0,02%, у другій групі 15,41±0,04%. Показник D- дімеру став статистично вірогідно меншим і становив 0,39±0,02 мкг/мл та 0,38±0,02 мкг/мл відповідно. Зміни показників ендотеліну-1 та простацикліну після ліку-

вання показано в таблиці.

З проведених досліджень можна зробити висновок, що здатність ендотеліоцитів підтримувати баланс констрикторів і дилаторів в умовах постійної зміни кровоплину і властивостей крові, що припливає, не є безмежною, тому і виникає дисфункція ендотелію. У цьому контексті, очевидно, домінуюче значення мають венозна гіпертензія, стаз крові та ішемія судинної стінки, яка одержує поживні речовини безпосередньо з венозної крові. Порушення регіонарного кровоплину супроводжується зниженням напруження кисню у венозній крові і гіпоксією ендотелію. Всі ці процеси призводять до порушення захисних властивостей судинної стінки, її антикоагулянтної і протизапальної активності, регулювання тонуусу судинної стінки та адгезії лейкоцитів.

## Висновки

1. Проведені нами дослідження констатували ендотеліальну дисфункцію та порушення плазмово-коагуляційної ланки гемостазу в обидвох досліджуваних групах.
2. Після проведеного лікування спостерігали покращення функціональної активності ендотелію та нормалізацію основних показників плазмово-коагуляційної ланки гемостазу.

## Перспективи подальших досліджень

Провести аналіз між змінами показників функціональної активності ендотелію та плазмово-коагуляційної ланки гемостазу з змінами гемомікроциркуляторного русла адвентиції варикозно розширених вен малого тазу та гемомікроциркуляторного русла бульварної кон'юнктиви.

## Література

1. Агеев Ф.Т. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку і прогресированні серцево-судинних захворювань / Ф.Т. Агеев // ЖСН.-2004.-Т.4, №1.- С.21-22.
2. Блощинская И.А. Роль основних вазоактивных факторов сосудисто-эндотелия в развитии гестоза / И.А. Блощинская / / Российский вестник акушера – гинеколога. - 2003. - №4. - С.7-10.
3. Веропвелян П.Н. Варикозная болезнь вен малого таза и ее комплексная терапия с применением венотоников и антиагрегантов /П.М. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, О.О. Авксентьев и др.// Здоровье женщины.- 2009.- №6(42).- С.136-139.
4. Генік Н.І. Ефективність використання антигомотоксичних препаратів в лікуванні хронічних запальних процесів в гінекологічній практиці / Н.І. Генік, Е.О. Закірова // Антигомотоксична терапія хронічних запальних захворювань: зб. тез Міжнародного наукового симпозиуму. - Київ, 2007. - С.38-41.
5. Генік С.М. Ендотеліальна дисфункція в патофізіології порушень при хронічній венозній недостатності та можливості її корекції мікронізованим діосміном. // Серце і судини. - 2009. - №3. - С.99-103.
6. Дубчак А.Е. Хронические воспалительные заболевания придатков матки (патогенетические подходы к лечению) /А.Е. Дубчак// Здоровье женщины. - 2009. - №7(43). - С.38-42.
7. Жук С.І. Незапальна хвороба внутрішніх статевих органів – нові погляди на відому проблему / С.І. Жук, Н.П. Дзись// Здоровье женщины. - 2007. - №4(32). - С.122-126.
8. Майоров М.В. Варикозная болезнь вен малого таза / М.В. Майоров// Репродуктивное здоровье женщины.-2006.- №3(28).-С.51-53.
9. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation. Vaascul/ A. Chatterjee, J.D.Catras // Pharmacol.- 2008/- Vol.49(4-6).-P.134-140.
10. Smith S.K. Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and the endometrium / S.K. Smith // Hum Reprod Update.- 1998. Vol.4.- P.509-519.

*Дрогомирецкая Н.В., Генык Н.И.*

**Эндотелиальная дисфункция в патогенезе хронических воспалительных процессов внутренних половых органов у женщин**

Кафедра акушерства и гинекологии им. И.Д. Ланового  
ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», tatalya.vl@ukr.net

**Резюме. Цель работы:** изучить изменения функциональной активности эндотелия и плазменно-коагуляционного звена гемостаза у женщин с хроническими воспалительными процессами внутренних половых органов (ХВППО) с и без варикозного расширения вен малого таза (ВРВМТ).

**Материалы и методы:** обследовано до и после лечения 68 женщин с хроническими воспалительными процессами внутренних половых органов на фоне варикозного расширения вен малого таза (I группа); 52 женщины - с хроническими воспалительными процессами органов малого таза без варикозного расширения вен малого таза (II группа); 30-практически здоровых женщин (группа контроля). Возраст женщин составлял от 18 до 45 лет. Все пациентки исследуемых групп получали предлагаемое нами лечение, включавшее диосминсодержащий флеботропный препарат (нормовен) по 500 мг 2 раза в день в непрерывном режиме и донатор оксида азота (тивортин аспартат) по 5 мл 3 раза в день per os курсами 14 дней каждый месяц в течение шести месяцев.

Определение концентрации эндотелина - 1, простациклина выполняли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов фирмы «Biomedica» (Австрия), определение D-димера в плазме крови проводилось латекс-тестом фирмы «Органон-техника».

**Результаты работы.**

У женщин с ХВППО с и без ВРВМТ констатировали повышение продукции эндотелина - 1, которое оказывает проагрегантное и противовоспалительное действие. Одновременно отмечали снижение синтеза простациклина, обладающего антиагрегантными свойствами. При оценке показателей коагулограмм у пациенток исследуемых групп выявлено склонность к гиперкоагуляции, о чем свидетельствует увеличение уровня фибриногена и повышение показателя фосфолипид зависимых тестов коагуляции. Снижение процента фибринолитической активности крови и увеличение в плазме крови концентрации молекулярного маркера тромбофилии D-димера, можно расценивать как активацию внутрисосудистой коагулопатии и наличие дисфункции эндотелия.

**Выводы:**

1. Проведенные нами исследования констатировали эндотелиальную дисфункцию и нарушение плазменно-коагуляционного звена гемостаза в обоих исследуемых группах. 2. После проведенного лечения наблюдали улучшение функциональной активности эндотелия и нормализацию основных показателей плазменно-коагуляционного звена гемостаза.

**Ключевые слова:** хронические воспалительные процессы внутренних половых органов, варикозное расширение вен малого таза, эндотелий.

*N.V. Drohomyretska, N.I. Henyk*

**Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Chronic Inflammatory Processes of the Internal Genital Organs in Women**

Department of Obstetrics and Gynecology named after I.D. Lanovy SHEI "Ivano-Frankivsk Medical University", natalya.vl@ukr.net

**Abstract. The objective** of the work: to study the changes of the functional activity of the endothelium and the plasma-coagulation link of hemostasis in women with chronic inflammatory processes of the internal genital organs (CIPIGO) with and without varicose veins of the small pelvis (VVSP).

**Materials and methods:** 68 women with chronic inflammatory processes of the internal genital organs against the background of varicose veins of the small pelvis (group 1); 52 women with chronic inflammatory processes of the pelvic organs without varicose veins of the small pelvis (group 2); 30 practically healthy women (control group) were examined before and after the treatment. The age of women was between 18 and 45 years old. All the patients of the study groups received the treatment offered by us, which included a diosmine-containing phlebotropic preparation normoven, 500 mg twice a day in continuous mode and a donor of nitric oxide tivortin aspartatum, 5 ml 3 times per os for 14 days each month during six months.

Determination of concentration of endothelin-1, prostacyclin was performed by immunoassay using a set of reagents from the firm "Biomedica" (Austria); the determination of D-dimers in blood plasma was performed by latex-test of the firm "Organon-Tekhnika".

**Results of work**

In women with CIPIGO with and without VVSP, the increased production of endothelin-1, which has a pro-aggregate and pro-inflammatory effect, was determined. At the same time, the decrease of the synthesis of prostacyclin, which has anti-aggregant properties, was noted. In evaluating the indicators of coagulograms in patients of the studied groups, the propensity for hypercoagulation was revealed, as evidenced by an increase in the level of fibrinogen and a rise of index of the phospholipid-dependent coagulation tests. The decrease of the percentage of fibrinolytic blood activity and the increase in plasma concentration of the molecular marker of thrombophilia D-dimer can be considered as activation of intravascular coagulopathy and the presence of endothelial dysfunction.

**Conclusions: 1.** Our studies found endothelial dysfunction and violations of the plasma-coagulation linkage of hemostasis in both studied groups. **2.** After the performed treatment, the improvement of the functional activity of the endothelium and normalization of the main parameters of the plasma-coagulation linkage of hemostasis were observed.

**Key words:** chronic inflammatory processes of internal genital organs, varicose veins of the small pelvis, endothelium.

Надійшла: 12.12.2017

Завершено рецензування: 26.12.2017

Прийнята до друку: 26.12.2017