

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Факультет медико-фармацевтичних технологій
Кафедра клінічної лабораторної діагностики, мікробіології та
біологічної хімії**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему:

**«КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ
ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ КОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ У
ВАГІТНИХ ЖІНОК ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ РІЗНОГО СТУПЕНЯ
ТЯЖКОСТІ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 2 курсу
групи ЛДМ 24
спеціальності «224 Технології медичної
діагностики та лікування»
освітньої програми «Лабораторна діагностика»
Надія ЗАЄЦЬ

Керівник:
професор ЗВО кафедри клінічної лабораторної
діагностики, мікробіології та біологічної хімії,
д. біол. наук, професор
Римма ЄРЬОМЕНКО

Рецензент:
доцент ЗВО кафедри клінічної лабораторної
діагностики, мікробіології та біологічної хімії,
канд. мед. наук, доцент
Ганна ЛИТВИНЕНКО

Харків – 2026 рік

АНОТАЦІЯ

Дане дослідження спрямоване на аналіз лабораторних маркерів коагуляційного гемостазу і їх клініко-діагностичної ролі при прееклампсії різного ступеня тяжкості, що дозволяє зробити внесок у вдосконалення сучасних підходів до ведення вагітності та запобігання її ускладненням. Кваліфікаційна робота викладена на 48 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних літературних джерел з 60 найменувань, та додатків. Робота містить 11 таблиць та 13 рисунків.

Ключові слова: прееклампсія, гемостаз, лабораторні маркери, коагуляція.

SUMMARY

This study is aimed at analyzing laboratory markers of coagulation hemostasis and their clinical and diagnostic role in preeclampsia of varying severity, which allows us to contribute to the improvement of modern approaches to pregnancy management and prevention of its complications. The qualification work is presented on 48 pages of printed text and consists of an introduction, a literature review, 2 sections of own research, conclusions, a list of used literary sources of 60 titles, and appendices. The work contains 11 tables and 13 figures.

Key words: preeclampsia, hemostasis, laboratory markers, coagulation.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ПРЕЕКЛАМПСІЯ ЯК ГЕМОСТАТИЧНЕ ПОРУШЕННЯ У ВАГІТНИХ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ КОАГУЛЯЦІЙНИХ ЗМІН ТА СУЧАСНІ КЛІНІКО- ЛАБОРАТОРНІ ПІДХОДИ ДО РАНЬОГО ВИЯВЛЕННЯ (Огляд літератури).....	10
1.1. Преекламписія як мультифакторне ускладнення вагітності: етіологія, патогенез, актуальні відомості щодо дисфункції ендотелію та коагуляційних порушень.....	10
1.2. Ключові параметри гемостазу при преекламписії: сучасні погляди на диференціацію фізіологічних і патологічних змін.....	14
1.3. Лабораторні маркери коагуляційних порушень у вагітних з преекламписією: новітні діагностичні підходи та клінічна інтерпретація..	20
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	25
2.1. Дизайн дослідження.....	25
2.2. Клінічна характеристика обстежених груп (основна і контрольна)..	26
2.3. Лабораторні методи оцінки системи гемостазу.....	28
2.4. Статистичні методи обробки даних.....	29
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА СТАНУ ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНИХ МАРКЕРІВ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ.....	31
3.1. Показники коагуляційного гемостазу у жінок з преекламписією.....	31
3.2. Порівняння результатів з контрольною групою.....	39
3.3. Кореляція між лабораторними показниками та клінічними проявами при легких і важких формах преекламписії.....	41
Розділ 4. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТА ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ДЛЯ ОЦІНКИ ТІЖКОСТІ ТА ПРОГНОЗУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ.....	43
ВИСНОВКИ.....	46
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	49
ДОДАТКИ.....	55

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ACOG –	Американський коледж акушерів і гінекологів
CECs –	Циркулюючі ендотеліальні клітини
EMPs –	Ендотеліальні мікрочастинки
HELLP-синдром –	Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count
ISSHP –	Міжнародне товариство з вивчення гіпертензії у вагітних
LY30 –	Lysis after 30 min
MA –	Maximum amplitude
NICE –	Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги
PIGF –	Плацентарний фактор росту
PLT –	Тромбоцити
PT –	Протромбіновий час
ROTEM –	Ротаційна тромбоеластометрія
sFlt-1 –	Розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1
TEG –	Тромбоеластографія
vWF –	Фактор фон Віллебранда
AT –	Артеріальний тиск
AT III –	Антитромбін III
АЧТЧ –	Активований частковий тромбопластиновий час
ВЗП –	Внутрішньоутробна загибель плода
ВООЗ –	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДАТ –	Діастолічний АТ
ДВЗ –	Дисеміноване внутрішньосудинне згортання
ЗВУРП –	Затримка внутрішньоутробного розвитку плода
МНВ –	Міжнародне нормалізоване відношення
МОЗ –	Міністерство охорони здоров'я
КК –	Коефіцієнт кореляції
ПЕ –	Прееклампсія
САТ –	Систолічний АТ

ВСТУП

Актуальність теми. Період вагітності супроводжується глибокими фізіологічними змінами в організмі жінки, які охоплюють майже всі органи та системи. Однією з ключових адаптацій є зміни в системі гемостазу, яка переходить у стан компенсованої гіперкоагуляції — своєрідного захисного механізму для профілактики кровотечі під час пологів. Проте, порушення регуляції цього процесу можуть призводити до тяжких акушерських ускладнень, серед яких особливе місце займає преєклампсія.

Преєклампсія — мультисистемне ускладнення вагітності, що виникає переважно у другій половині гестації та характеризується артеріальною гіпертензією, протеїнурією, а в тяжких випадках — залученням до патологічного процесу печінки, нирок, системи згортання крові та центральної нервової системи.

Незважаючи на інтенсивний розвиток пренатальної діагностики, преєклампсія залишається однією з провідних причин материнської та перинатальної захворюваності і смертності як у країнах, що розвиваються, так і в розвинених державах. Згідно з даними ВООЗ :

- У світі преєклампсія та еклампсія становлять одну з провідних причин материнської смертності — близько 14 % усіх випадків щороку, що еквівалентно приблизно 50 000–75 000 смертельних наслідків.
- Щороку у 10 % вагітностей розвиваються гіпертонічні розлади, включно з преєклампсією (від 2 % до 10 %).
- На фоні цих порушень щорічно фіксуються 76 000 смертей матерів та понад 500 000 загибелі плода або новонародженої дитини.

Патогенетичні механізми преєклампсії включають складні порушення функціонування судинного ендотелію, зміни у системі гемостазу та фетоплацентарної перфузії. Одним із ключових напрямів дослідження в цьому контексті є коагуляційний гемостаз, оскільки його дисбаланс виступає одним із ранніх маркерів прогресування патології. Гіперкоагуляційний стан, що розвивається на тлі преєклампсії, сприяє підвищеному ризику

тромбоутворення, порушенню плацентарного кровотоку та, як наслідок, розвитку фетоплацентарної недостатності, внутрішньоутробної затримки росту плода або навіть його загибелі.

Традиційні клінічні ознаки прееклампсії (гіпертензія, протеїнурія, набряки) з'являються вже тоді, коли патологічні процеси в організмі жінки тривають деякий час. У цьому контексті рання діагностика за допомогою лабораторних маркерів системи коагуляції стає надзвичайно актуальною і дозволяє виявити навіть субклінічні порушення у гемостазі, що може бути критично важливим для попередження тяжких ускладнень. Виявлення специфічних лабораторних маркерів, які корелюють зі ступенем тяжкості прееклампсії, може суттєво підвищити якість клініко-діагностичних підходів, дозволити виявлення порушень ще до появи маніфестних симптомів та забезпечити ефективну профілактичну і терапевтичну стратегію.

Особливої уваги заслуговує дослідження цієї проблематики серед першовагітних жінок, оскільки саме в них частота прееклампсії вища, а прогноз — складніший. Саме тому вивчення коагуляційних змін у різних клінічних групах вагітних із визначенням діагностичної та прогностичної цінності окремих лабораторних показників є надзвичайно актуальним і практично значущим напрямом.

У контексті сучасної медицини, з урахуванням персоніфікованого підходу до ведення вагітності, дослідження клініко-діагностичної цінності коагуляційних маркерів при прееклампсії набуває виняткової практичної значущості. Це особливо важливо в III триместрі вагітності, коли ризик ускладнень є найвищим, а клінічні рішення повинні бути максимально обґрунтованими. Ці дослідження відкривають можливість розробки більш точних та індивідуалізованих підходів до ведення вагітних жінок, сприяють своєчасному виявленню пацієток групи ризику, дозволяють прогнозувати розвиток тяжких форм прееклампсії та оперативно вживати лікувальних заходів.

Мета дослідження: Оцінити клініко-діагностичну значущість лабораторних маркерів коагуляційного гемостазу у першовагітних жінок III триместру з преєклампсією різного ступеня тяжкості для **уточнення**, діагностики, прогнозування ускладнень та вибору тактики ведення вагітності.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати актуальні літературні джерела вітчизняних та світових науковців щодо патогенетичних механізмів та сучасних методів лабораторної діагностики преєклампсії у вагітних жінок.
2. Проаналізувати зміни показників коагуляційного гемостазу у жінок з фізіологічним перебігом вагітності та при преєклампсії легкого і тяжкого ступенів.
3. Встановити відмінності лабораторних показників між клінічними групами (контрольна, легка преєклампсія, тяжка преєклампсія).
4. Оцінити зв'язок між рівнем змін показників системи гемостазу та клінічною тяжкістю преєклампсії.
5. Визначити прогностичне значення окремих маркерів коагулограми для передбачення ускладнень гестації.
6. Обґрунтувати доцільність включення дослідження гемостазіологічних показників до стандартного обстеження вагітних із ризиком преєклампсії.

Об'єктом дослідження є система коагуляційного гемостазу у вагітних жінок із преєклампсією.

Предметом дослідження є стан коагуляційного гемостазу у першовагітних жінок III триместру вагітності залежно від наявності та ступеня преєклампсії.

Методи дослідження: клініко-лабораторні, гематологічні, біохімічні, описові та статистичні.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати можуть бути використані для:

- Підвищення ефективності ранньої діагностики прееклампсії завдяки ідентифікації змін у системі гемостазу до появи виражених клінічних ознак.
- Диференційованої оцінки тяжкості прееклампсії, що дозволяє персоніфікувати підхід до ведення вагітності.
- Формування алгоритмів лабораторного моніторингу, які допоможуть своєчасно виявити ризик тромботичних ускладнень або ДВЗ-синдрому.
- Удосконалення протоколів клінічної діагностики шляхом включення лабораторних маркерів гемостазу як обов'язкових параметрів для обстеження вагітних із підозрою на прееклампсію.
- Освітньої та профілактичної роботи серед лікарів акушерів-гінекологів, лабораторної служби та вагітних жінок.

Апробація результатів дослідження і публікації.

Результати кваліфікаційної роботи представлено на конференції “The Functioning of Healthcare in the Globalized World (October 1–2, 2025. Riga, the Republic of Latvia).

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.

Кваліфікаційна робота викладена на 48 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів власних експериментальних досліджень, висновків і списку використаних літературних джерел, який містить 60 джерел, 8 з яких – вітчизняних та 52 – іноземних авторів та додатків. Робота містить 11 таблиць та 13 рисунків.

РОЗДІЛ 1. ПРЕЕКЛАМПСІЯ ЯК ГЕМОСТАТИЧНЕ ПОРУШЕННЯ У ВАГІТНИХ: ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ КОАГУЛЯЦІЙНИХ ЗМІН ТА СУЧАСНІ КЛІНІКО- ЛАБОРАТОРНІ ПІДХОДИ ДО РАНЬОГО ВИЯВЛЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Прееклампсія (ПЕ) є одним із найактуальніших, найскладніших та найнебезпечніших ускладнень вагітності, що характеризується різнобічним ураженням організму матері внаслідок специфічних судинних і гемостазіологічних змін і суттєво впливає на материнську та перинатальну захворюваність і смертність в усьому світі [1, 3, 4, 16, 21]. За визначенням, це мультисистемний синдром, що виникає після 20-го тижня вагітності (або раніше при трофобластичних захворюваннях) і характеризується новою появою гіпертензії (систоличний артеріальний тиск ≥ 140 мм рт. ст. або діастолічний артеріальний тиск ≥ 90 мм рт. ст. принаймні двічі з інтервалом у 4 години) та протеїнурії (≥ 0.3 г білка в добовій сечі або співвідношення білок/креатинін ≥ 0.3 мг/мг) [1, 5, 7, 12]. Проте, останнім часом визначення ПЕ розширилося, включаючи випадки без протеїнурії, але з наявністю ознак ураження органів-мішеней, таких як тромбоцитопенія, порушення функції нирок, печінки, набряк легень або церебральні/зорові розлади [2, 3, 4, 8, 14].

У глобальному масштабі ПЕ уражає приблизно від 2% до 8% усіх вагітностей, а в групах високого ризику її поширеність може сягати 10-15%. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 2025), щороку у світі реєструється близько 46000 материнських смертей, пов'язаних із гіпертензивними розладами вагітності, включно з ПЕ, що становить значну частку глобальної материнської смертності. Крім того, ПЕ відповідальна приблизно за 500 000 фетальних і неонатальних смертей щороку [9, 21].

В Україні, за офіційною статистикою, частота гестаційної гіпертензії, до складу якої входить прееклампсія, за останні роки досягає 7,5-9% серед усіх вагітностей. За даними МОЗ України за 2021 рік зафіксовано 11075 випадків

пreekлампсії та еклампсії (39,32 на 1000 пологів) та 1573 випадки тяжких форм (5,58 на 1000 пологів) серед 21004 пологів, ускладнених гіпертензивними розладами. За 2018–2023 рр. показник пreekлампсії та еклампсії зріс на 22,9% (з 38,7 на 1000 пологів у 2018 р. до 50,2 – у 2023 р.) [18, 19, 20].

Така статистика підкреслює необхідність проведення подібних досліджень, з подальшою розробкою на їх основі нових діагностичних та терапевтичних підходів.

Етіологія та патогенез пreekлампсії.

Етіологія ПЕ залишається багатофакторною і до кінця не з'ясованою, що дозволяє розглядати її як "хворобу теорій".

Основні діагностичні критерії ПЕ включають:

- **Гіпертензія** – систолічний артеріальний тиск (АТ) ≥ 140 мм рт. ст. або діастолічний АТ ≥ 90 мм рт. ст., зафіксований принаймні двічі з інтервалом у 4 години після 20-го тижня вагітності у жінки з раніше нормальним артеріальним тиском. Тяжка гіпертензія визначається як АТ $\geq 160/110$ мм рт. ст.
- **Протеїнурія** – $\geq 0,3$ г білка в добовій сечі, або співвідношення білок/креатинін $\geq 0,3$ мг/мг, або позитивний тест з використанням тест-смужок (++) або більше), якщо інші кількісні методи недоступні [3, 4, 5, 7, 20].

До ознак ураження органів-мішеней відносять тромбоцитопенію, порушення функції печінки, порушення функції нирок, набряк легень, церебральні або зорові розлади [4, 5, 10].

На сьогоднішній день в усьому світі прослідковується чітко виражена еволюція від суворої гіпертензійно-протеїнуричної дефініції до тієї, що включає поліорганну дисфункцію без протеїнурії, що є значним зрушенням парадигми. Це означає, що ПЕ є фундаментально системним ендотеліальним розладом, при якому ураження органів може проявлятися ще до значної протеїнурії. Таке розширене визначення дозволяє раніше діагностувати тяжкі форми ПЕ, що потенційно призводить до більш своєчасних втручань та

покращення материнських і фетальних наслідків [10, 11].

Схема з рис.1.1 ілюструє ключовий механізм виникнення преєклампсії через ендотеліальну дисфункцію.

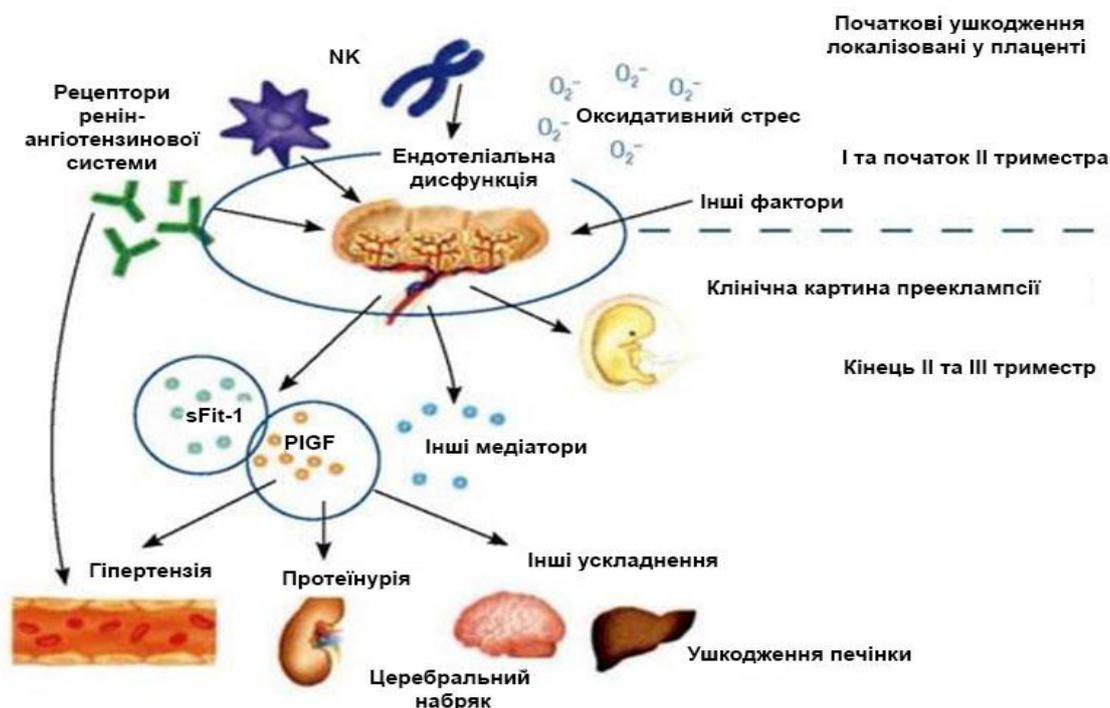


Рис. 1.1. Етіологія та патогенез преєклампсії (Агенція екстреної медичної допомоги <https://aemc.org.ua/>)

З метою кращого розуміння особливостей діагностики преєклампсії за ключовими міжнародними та українськими настановами було складено порівняльну таблицю критеріїв (табл.1.1).

Таблиця 1.1

Порівняння діагностичних критеріїв преєклампсії (ключові міжнародні та українські настанови)

Критерій	ACOG (2020)	NICE (2021)	ISSHP (2018)	МОЗ України (2022)
Визначення	Нова гіпертензія + протеїнурія АБО ознаки ураження органів-мішеней	Нова гіпертензія + протеїнурія АБО ознаки ураження органів-мішеней АБО плацентарна дисфункція	Нова гіпертензія + протеїнурія АБО ознаки ураження органів-мішеней АБО симптоми загрози плода	Нова гіпертензія + протеїнурія АБО ознаки ураження органів-мішеней

<i>Продовження Таблиці 1.1</i>				
Гіпертензія	SAT \geq 140 або ДАТ \geq 90 мм рт. ст. (двічі з інтервалом 4 год після 20 тиж.)	SAT \geq 140 або ДАТ \geq 90 мм рт. ст. (двічі з інтервалом 4 год після 20 тиж.)	SAT \geq 140 або ДАТ \geq 90 мм рт. ст. (двічі з інтервалом 4 год після 20 тиж.)	SAT \geq 140 або ДАТ \geq 90 мм рт. ст. (двічі з інтервалом 4 год після 20 тиж.)
Тяжка гіпертензія	SAT \geq 160 або ДАТ \geq 110 мм рт. ст.	SAT \geq 160 або ДАТ \geq 110 мм рт. ст.	SAT \geq 160 або ДАТ \geq 110 мм рт. ст.	SAT \geq 160 або ДАТ \geq 110 мм рт. ст.
Протеїнурія	\geq 0.3 г/24 год; або білок/креатинін \geq 0.3; або 2+ на тест-смужці	Білок/креатинін \geq 30 мг/ммоль; або альбумін/креатинін \geq 8 мг/ммоль; або 1 г/л (2+) на тест-смужці	\geq 0.3 г/24 год; або білок/креатинін \geq 0.3; або 1+ на тест-смужці	\geq 0.3 г/24 год; або 0.3 г/л двічі через 6 год
Ознаки ураження органів-мішеней (без протеїнурії)	Тромбоцити: $<100 \times 10^9$ /л Креатинін >1.1 мг/дл Трансамінази $\geq 2 \times$ ВМН Набряк легень Головний біль, зорові порушення	Тромбоцити: $<150 \times 10^9$ /л Креатинін ≥ 90 мкмоль/л Трансамінази >40 МО/л Еклампсія, зміна псих. стану, сліпота, судоми, сильний головний біль, ДВЗ, гемоліз	Тромбоцити <150000 /мкл, Креатинін ≥ 90 мкмоль/л Амінотрансферази >40 МО/л Еклампсія, психічні порушення, інсульт, сильний головний біль	Тромбоцит: $<100 \times 10^9$ /л Креатинін >90 мкмоль/л Трансамінази $\geq 2 \times$ ВМН Набряк легень Головний біль, зорові порушення
Ключові відмінності/ Примітки	Едема не є критерієм.	Включає плацентарну дисфункцію (ЗВУР, аномальний доплер)	Включає симптоми загрози плода (ЗВУР, порушення кровотоку пупкової артерії,)	Помірна та тяжка ПЕ за рівнями АТ та наявністю органних порушень.

Сучасні наукові уявлення сходяться на тому, що ключові аспекти коагуляційних порушень при ПЕ включають активацію тромбоцитів та тромбоцитопенію, активацію плазматичного гемостазу, зниження активності природних антикоагулянтів, порушення фібринолізу. Наслідками цих порушень є мікротромбози, органна дисфункція, ДВЗ-синдром [6, 9, 10, 11, 12, 13].

Отже, преєклампсія є комплексним мультисистемним захворюванням, що має глибоке коріння в аномальній плацентациї, призводить до генералізованої ендотеліальної дисфункції та створює виражений протромботичний стан [2, 3, 10]. Розуміння цих взаємозв'язків є критично важливим для розробки

ефективних стратегій профілактики, ранньої діагностики та лікування, спрямованих на покращення материнських та перинатальних наслідків [1, 4, 5, 9].

1.2. Ключові параметри гемостазу при прееклампсії: сучасні погляди на диференціацію фізіологічних і патологічних змін.

Система гемостазу під час вагітності зазнає значних фізіологічних змін, спрямованих на запобігання надмірній крововтраті під час пологів. Ці адаптаційні зміни включають підвищення рівня більшості прокоагулянтних факторів, зниження активності деяких природних антикоагулянтів та пригнічення фібринолізу, що створює так званий фізіологічний гіперкоагуляційний стан [6, 7, 8]. У разі розвитку ПЕ ці процеси стають патологічно вираженими, призводячи до декомпенсованої гіперкоагуляції та підвищеного ризику тромботичних ускладнень [2, 3, 10]. Розуміння диференціації між фізіологічними та патологічними змінами в ключових параметрах гемостазу є критично важливим для ранньої діагностики, моніторингу та ефективного лікування ПЕ [1, 5, 8, 9].

Показники тромбоцитарного гемостазу.

Тромбоцити є ключовими клітинними елементами крові, що відіграють центральну роль у первинному гемостазі (зупинці кровотечі) та підтриманні цілісності судинної стінки. Їхня функція полягає в утворенні тромбоцитарної пробки в місці пошкодження судини, а також у забезпеченні поверхні для активації плазмових факторів згортання [23, 26].

Зниження кількості тромбоцитів (тромбоцитопенія) – це одна з найхарактерніших ознак ПЕ, особливо її тяжких форм. Тромбоцитопенія ($PLT < 150 \times 10^9/l$) виникає внаслідок підвищеного споживання тромбоцитів у процесі мікротромбоутворення в ушкоджених судинах та їх прискороного руйнування. Ступінь тромбоцитопенії корелює з тяжкістю ПЕ [23, 24, 25].

Кількість тромбоцитів виступає діагностичним і прогностичним маркером у вагітних жінок з прееклампсією різного ступеня тяжкості, оскільки зниження рівня тромбоцитів ($<150 \times 10^9/l$) вважається раннім лабораторним

маркером ПЕ, значення $<100 \times 10^9/\text{л}$ корелюють із тяжким перебігом, розвитком HELLP-синдрому та ризиком коагулопатії. Динамічне зниження кількості тромбоцитів є більш інформативним, ніж одноразове вимірювання. Різке падіння показника свідчить про прогресування захворювання. Низький рівень тромбоцитів асоціюється з погіршенням матково-плацентарного кровообігу, гіпоксією плода та підвищеною материнською захворюваністю. [24, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

Показники плазмового гемостазу (коагуляційний каскад).

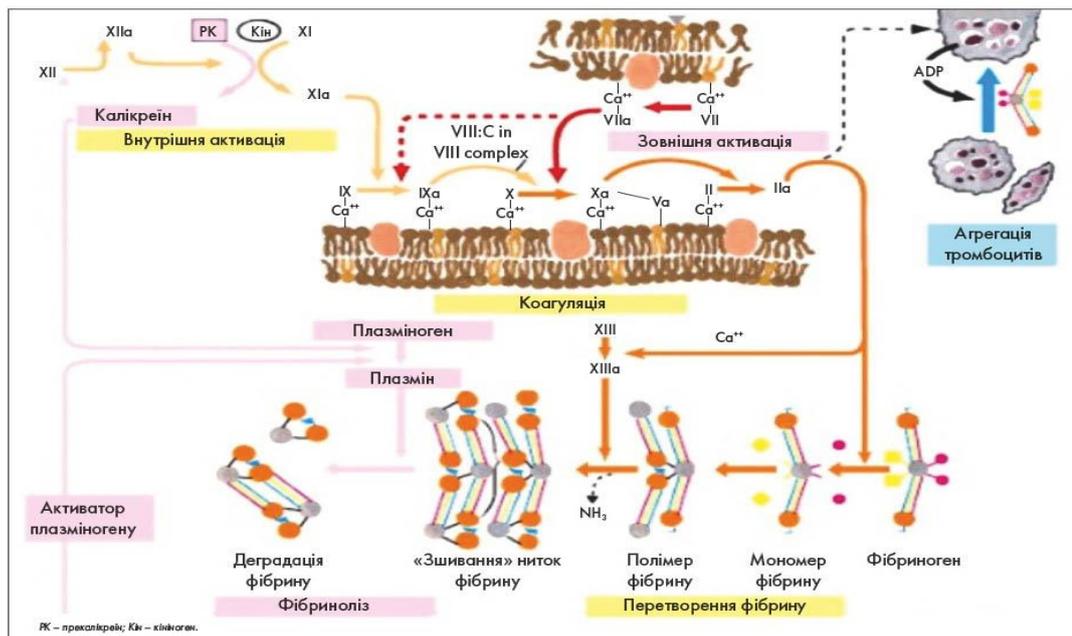


Рис. 1.2. Коагуляційний каскад (Н. Versteeg et al., 2013)

Рис.1.2 демонструє складний процес коагуляційного каскаду, на який безпосередньо впливає ПЕ.

Фібриноген (фактор I) – це розчинний білок плазми крові, що відіграє центральну роль у кінцевому етапі коагуляційного каскаду. Під дією тромбіну він перетворюється на нерозчинний фібрин, який полімеризується, утворюючи основу кров'яного згустку (тромбу). Таким чином, фібриноген є ключовим компонентом, що забезпечує міцність та стабільність тромбу [26, 27, 31, 33]. Під час нормальної вагітності рівень фібриногену в крові жінки поступово зростає, починаючи з I триместру і досягаючи максимальних значень у III триместрі [26, 31, 33]. Це адаптаційний механізм, спрямований на зменшення крововтрати під час пологів та в післяпологовому періоді. На

початкових стадіях ПЕ, а також при легких її формах, рівень фібриногену може бути суттєво підвищеним порівняно з фізіологічними значеннями для даного терміну вагітності [27, 34, 35]. При прогресуванні ПЕ до тяжких форм, особливо у випадках розвитку HELLP-синдрому або ДВЗ-синдрому, може спостерігатися різке падіння рівня фібриногену [29, 30, 37].

Протромбіновий час (РТ) та Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ). Протромбіновий час вимірює, скільки секунд потрібно для утворення згустку в зразку крові. Оскільки результати цього тесту можуть відрізнятися залежно від лабораторії та методів тестування, для стандартизації використовується МНВ. Він полегшує порівняння та розуміння результатів з різних лабораторій. При фізіологічній вагітності РТ і МНВ можуть незначно скорочуватися або залишатися в межах норми [26, 33, 34]. Однак, у випадках тяжкої ПЕ, HELLP-синдрому або ДВЗ-синдрому, можуть спостерігатися патологічні зміни [29, 30, 31, 37].

Активованний частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ). Цей показник відображає внутрішній шлях коагуляції. Нормальний діапазон АЧТЧ зазвичай становить від 25 до 35 секунд [33, 34, 36]. Під час фізіологічної вагітності АЧТЧ може залишатися в межах норми або навіть незначно скорочуватися через фізіологічну гіперкоагуляцію [35, 37].

При легкій формі ПЕ може спостерігатися помірне укорочення АЧТЧ, що відображає гіперкоагуляційний стан, характерний для ПЕ [33, 41, 43]. У випадках тяжкої ПЕ, еклампсії або розвитку ДВЗ-синдрому АЧТЧ може значно подовжуватися [36, 42, 44]. Дослідження показують значну кореляцію між подовженням АЧТЧ та ступенем тромбоцитопенії при тяжкій прееклампсії [38, 45, 46].

Маркери фібринолізу та активації коагуляції.

Моніторинг продуктів активації та деградації фібрину є більш чутливим для виявлення патологічних змін при ПЕ порівняно з базовими коагуляційними тестами [33, 34, 37, 41, 44].

D-димер — це невеликий білковий фрагмент, що утворюється при

розпаді фібрину під дією плазіну, коли відбувається лізис (розчинення) фібринового згустку. Він є маркером активації як коагуляції (утворення фібрину), так і вторинного фібринолізу (розчинення фібрину). Наявність D-димеру в крові свідчить про те, що в організмі одночасно відбуваються процеси утворення та руйнування фібринових згустків. Важливо розуміти, що рівень D-димеру фізіологічно зростає протягом нормальної вагітності [32, 33, 37]. Нормативні значення D-димеру при вагітності (орієнтовні, можуть відрізнятися залежно від лабораторії та методу визначення) [34, 35, 41]:

- I триместр: до 0.55 мкг/мл (або 750 нг/мл).
- II триместр: до 1.4 - 2.2 мкг/мл (або 1000 нг/мл).
- III триместр: до 3.0 - 3.1 мкг/мл (або 1500 - 2256 нг/мл).

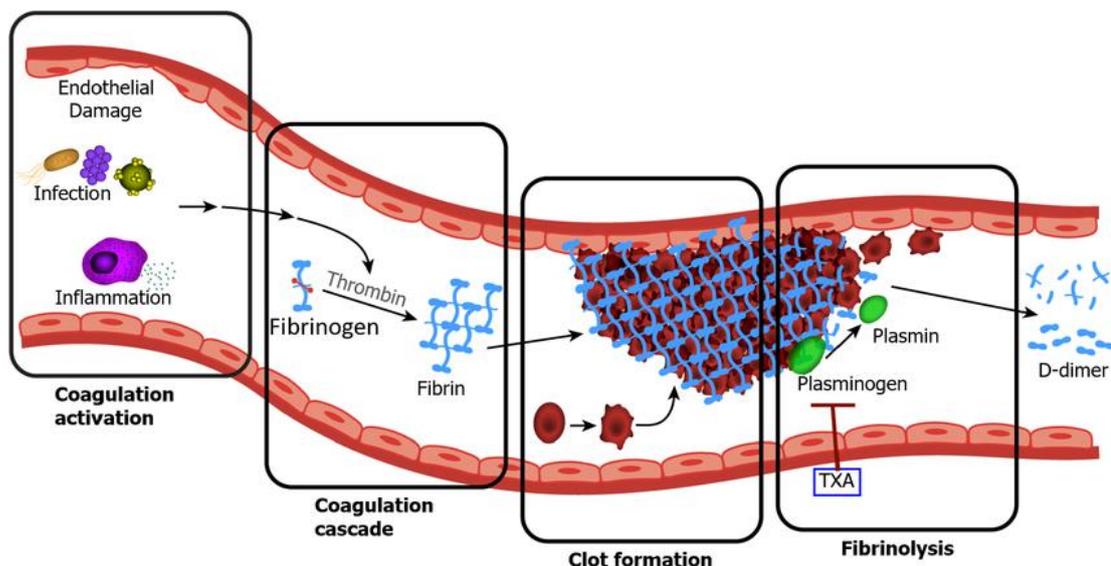


Рис. 1.3. Патофізіологія утворення D-димеру (“How to use D-dimer in acute cardiovascular care”, Evangelos Giannitsis, Johannes Mair, Christina Christersson)

На рис.1.3 схематично зображено процес формування та руйнування кров'яного згустку, що призводить до утворення D-димеру.

При ПЕ рівень D-димеру значно перевищує фізіологічні норми для даного терміну гестації [33, 34, 37, 41, 44]. Це відображає посилену активацію коагуляції та мікротромбоутворення, характерні для патогенезу ПЕ. Рівень D-димеру корелює зі ступенем тяжкості преєклампсії - чим вищий рівень D-димеру, тим більш вираженою є активація коагуляції, що часто свідчить про

тяжчу форму захворювання [34, 41, 45]. При розвитку HELLP-синдрому (особливо тяжкої форми ПЕ) рівень D-димеру може бути надзвичайно високим, що робить його важливим діагностичним інструментом для раннього виявлення цього загрозливого стану [33, 34, 41, 44].

Природні антикоагулянти.

Антитромбін III (АТ III) є основним природним інгібітором тромбіну. При ПЕ його активність може знижуватися до 60–70% від норми (норма 80–120%) [35, 42, 46]. Під час нормальної вагітності активність АТ III може незначно знижуватися, що є частиною фізіологічного гіперкоагуляційного стану, спрямованого на запобігання надмірній крововтраті під час пологів [42, 46]. При ПЕ спостерігається більш виражене та патологічне зниження активності АТ III [35, 42]. Чим нижча активність АТ III, тим більш вираженим є дисбаланс у системі гемостазу та тяжчим є перебіг ПЕ. Значне зниження АТ III часто корелює з тяжкими формами ПЕ та розвитком ускладнень [35, 42, 46].

Протеїн С та Протеїн S є ключовими компонентами природної антикоагулянтної системи організму. Вони відіграють критичну роль у регуляції згортання крові, запобігаючи надмірному тромбоутворенню. Обидва білки є вітамін К - залежними, синтезуються в печінці та функціонують у тісній взаємодії [42, 47, 49]. Рівні протеїну S (як загального, так і вільного) знижуються при фізіологічній вагітності, тоді як рівні протеїну С залишаються відносно стабільними. Під час нормальної вагітності, рівні та активність Протеїну С, як правило, залишаються стабільними або можуть незначно зростати. Однак рівень вільного Протеїну S фізіологічно знижується [42, 47].

При ПЕ порушення в системі Протеїну С та Протеїну S стають більш вираженими та набувають патологічного характеру, сприяючи гіперкоагуляції та підвищеному ризику тромботичних ускладнень [35, 42, 47, 49].

Фактор фон Віллебранда (vWF) – це великий мультимерний глікопротеїн, який відіграє подвійну, ключову роль у системі гемостазу.

Під час нормальної вагітності рівень фактора фон Віллебранда в плазмі крові фізіологічно зростає, особливо в II та III триместрах, досягаючи

максимальних значень до пологів [42, 50, 51]. Це зростання є частиною загального гіперкоагуляційного стану вагітності, що готує організм до пологів та допомагає запобігти надмірній крововтраті.

При ПЕ рівень фактора фон Віллебранда значно підвищується порівняно з фізіологічними значеннями для даного терміну вагітності [35, 42, 50, 51]. Він є одним з найбільш чутливих маркерів ендотеліальної дисфункції та пошкодження, які є ключовими в патогенезі ПЕ. Рівень vWF корелює зі ступенем тяжкості преєклампсії - чим тяжча форма ПЕ, тим вищий рівень vWF у плазмі, що відображає більший ступінь ендотеліального ураження та активації системи гемостазу [35, 50, 51].

Таблиця 1.2 узагальнює ключові показники системи коагуляції, характерні для фізіологічної вагітності та їх зміни при преєклампсії. Порівняння цих параметрів дозволяє наочно продемонструвати відмінності між адаптивними гемостатичними зсувами та патологічною активацією згортання, що є важливим для ранньої діагностики та оцінки тяжкості преєклампсії.

Таблиця 1.2

Ключові показники коагуляції при нормальній вагітності та преєклампсії

Параметр	Нормальна вагітність (фізіологічні зміни)	Преєклампсія (патологічні зміни)	Клінічне значення/Інтерпретація
Кількість тромбоцитів (PLT)	Зазвичай у нормі або незначне дилуційне зниження у III триместрі	↓, особливо при тяжких формах та HELLP-синдромі	Підвищене споживання тромбоцитів, мікротромбоутворення, ризик кровотеч
Фібриноген	Поступове зростання (до 4-7 г/л)	На початк. стадіях ↑; при тяжкій ПЕ/ДВЗ-синдромі різке ↓	Запальна відповідь, компенсація; ризик кровотеч
Протромбінний час (PT)	Нормальний або незначно скорочений	Нормальний або подовжений (при тяжкій ПЕ/ДВЗ-синдромі)	Оцінка зовнішнього шляху згортання, споживання факторів
Активованій частковий тромбопласти	Нормальний або незначно скорочений	Помірно вкорочений (ранні стадії); значно	Оцінка внутрішнього шляху коагуляції,

<i>Продовження Таблиці 1.2</i>			
новий час (АЧТЧ)		подовжений (тяжка ПЕ/ДВЗ-синдром)	споживання факторів, кореляція з тяжкістю
D-димер	Фізіологічно зростає протягом вагітності	Значно перевищує фізіологічні норми	Маркер активації коагуляції та фібринолізу, мікротромбоутворення, кореляція з тяжкістю ПЕ, діагностика HELLP
Антитромбін III (АТ III)	Може незначно знижуватися	Значне зниження (до 60-70% від норми)	Зниження антикоагулянтної активності, підвищений ризик тромбозів
Протеїн С	Залишається відносно стабільним	Може знижуватися	Індикатор коагулопатії, ризик тромботичних ускладнень
Протеїн S (вільний)	Фізіологічно знижується	Більш виражене патологічне зниження	Посилення протромботичного стану, ризик мікротромбозів
Фактор фон Віллебранда (vWF)	Фізіологічно зростає	Значно підвищений	Маркер ендотеліальної дисфункції, кореляція з тяжкістю ПЕ та HELLP

1.3. Лабораторні маркери коагуляційних порушень у вагітних з преєклампсією: новітні діагностичні підходи та клінічна інтерпретація.

Не зважаючи на те, що стандартні коагуляційні тести є основою лабораторної діагностики, їхня чутливість та специфічність для раннього виявлення та диференціації тяжкості ПЕ можуть бути обмеженими [26, 29, 31]. Вони часто відображають зміни на пізніх стадіях захворювання або є недостатньо інформативними для виявлення тонких порушень гемостазу, що передують клінічним проявам. Ця обставина обґрунтовує необхідність інтеграції новітніх, більш чутливих біомаркерів для покращення діагностики та прогностичної оцінки преєклампсії [38, 50, 56, 60].

Ангіогенні фактори – це білки, що регулюють процес ангиогенезу (формування нових кровоносних судин) та васкулогенезу (розвитку судин). Вони відіграють критичну роль у розвитку плаценти, забезпечуючи її адекватну васкуляризацію та функціонування [38, 50]. При вагітності

найважливішими з них є:

Плацентарний фактор росту (PlGF) - це проангіогенний фактор, що стимулює ріст та розвиток судин, проліферацію ендотеліальних клітин та їх міграцію. PlGF продукується плацентою у великих кількостях і є важливим для її нормальної васкуляризації та перфузії [38, 50, 53].

Розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1) - це антиангіогенний фактор, який діє як "пастка" або "рецептор-приманка", зв'язуючи циркулюючі проангіогенні фактори, нейтралізує їхню біологічну активність, тим самим пригнічуючи ангіогенез [38, 53, 56].

При нормальній вагітності існує делікатний баланс між про- та антиангіогенними факторами [38, 50, 53]. Рівень PlGF поступово зростає протягом I та II триместрів, досягаючи піку між 29-м та 32-м тижнями вагітності, після чого трохи знижується до терміну пологів [50, 53]. Рівень sFlt-1 залишається відносно низьким протягом більшої частини вагітності [53, 55]. Відповідно, співвідношення sFlt-1/PlGF при фізіологічній вагітності є відносно низьким і стабільним до кінця III триместру [50, 54, 55]. Порухення балансу ангіогенних факторів є фундаментальним механізмом у патогенезі преєклампсії. При ПЕ спостерігається характерний дисбаланс, що передуює клінічним проявам захворювання на кілька тижнів [38, 54, 55].

Найбільш діагностично та прогностично цінним показником є **співвідношення sFlt-1/PlGF**. При ПЕ це співвідношення різко зростає. Цей дисбаланс є віддзеркаленням порушеного ангіогенезу та ендотеліальної дисфункції і може бути виявлений за кілька тижнів до клінічної маніфестації ПЕ, що робить його потенційним маркером для ранньої діагностики [50, 54, 55].

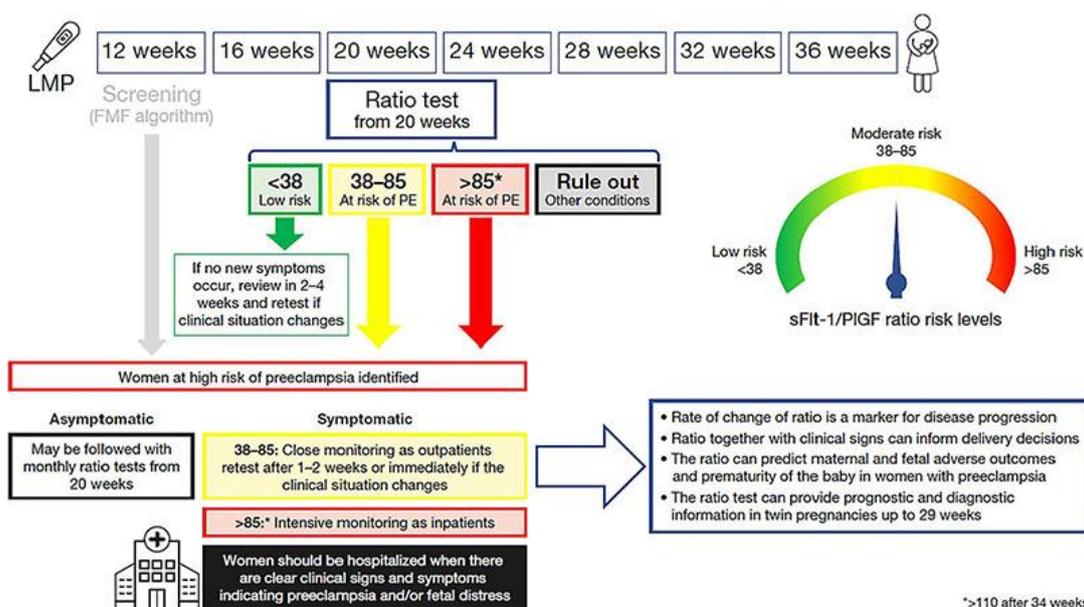


Рис. 1.4. Алгоритм використання співвідношення sFlt-1/PlGF для прогнозування та моніторингу преєклампсії (Zeisler H, Llorca E та ін.)

За даними Zeisler H. (2016), співвідношення sFlt-1/PlGF ≥ 85 вважається достовірним критерієм ПЕ між 20 та 34 тижнями вагітності (чутливість — 82%, специфічність — 95%). За рекомендаціями NICE (2021), вимірювання sFlt-1/PlGF рекомендоване для уточнення діагнозу у пацієнок із сумнівними клінічними проявами ПЕ [15, 56].

Цей дисбаланс може бути виявлений за кілька тижнів до клінічних проявів ПЕ, що робить його потенційним маркером для ранньої діагностики [50, 54, 55]. Низьке співвідношення sFlt-1/PlGF (наприклад, ≤ 38) має високу негативну прогностичну цінність, що дозволяє з високою ймовірністю виключити розвиток ПЕ в найближчий тиждень і зменшити частоту госпіталізацій [55, 56]. Високе співвідношення (наприклад, > 85 для ранньої ПЕ або > 110 для пізньої ПЕ) має високу позитивну прогностичну цінність для підтвердження діагнозу ПЕ [50, 54, 56]. Чим вище співвідношення, тим тяжчим є перебіг ПЕ. Зростаюче співвідношення прогнозує розвиток тяжких форм ПЕ, HELLP-синдрому, еклампсії, необхідності термінового розродження, ЗВУРП, передчасних пологів та відшарування плаценти [54, 55, 56]. Повторні вимірювання надають інформацію про динаміку захворювання та ефективність терапії [50, 56].

Тромбоеластографія (TEG) та ротаційна тромбоеластометрія (ROTEM) дозволяють оцінити функціональний стан системи згортання в реальному часі [57, 58, 60]. Показники К-часу (clot formation time), МА (maximum amplitude) та LY30 (lysis after 30 min) є зміненими при ПЕ: спостерігається укорочення часу згортання та зниження фібринолізу [57, 58]. За результатами дослідження Chiossi G. et al. (2019), у вагітних з тяжкою ПЕ показники TEG виявилися більш інформативними порівняно з класичною коагулограмою [60]. Тромбоеластографія та тромбоеластометрія надають унікальну функціональну оцінку всієї системи гемостазу в реальному часі, на відміну від статичних лабораторних тестів. Це дозволяє виявляти гіперкоагуляційний стан, характерний для ПЕ, та оцінювати ризик тромботичних ускладнень або кровотеч більш комплексно, що є критично важливим для індивідуалізованого ведення пацієнток, особливо у випадках тяжкої ПЕ або при необхідності хірургічного втручання [57, 58, 60].

Оцінка мікрочастинок ендотелію та циркулюючих ендотеліальних клітин (EMPs, SECs). Новітні дослідження вказують на те, що в крові вагітних з преєклампсією збільшується кількість мікрочастинок ендотелію (endothelial microparticles, EMPs) та циркулюючих ендотеліальних клітин (SEC), що відображає ступінь ушкодження судинного русла [37, 42, 51]. Їх визначення здійснюється методами проточної цитометрії. У численних роботах EMPs розглядаються як перспективний діагностичний та прогностичний біомаркер. Збільшення кількості EMPs та SECs при ПЕ є прямим біомаркером ушкодження ендотелію, що є центральним у патогенезі захворювання [44, 48, 53]. Це дозволяє не лише діагностувати наявність ендотеліальної дисфункції, але й кількісно оцінювати її ступінь.

Висновок до Розділу 1

Преєклампсія є складним мультифакторним ускладненням вагітності, у патогенезі якого провідну роль відіграють ендотеліальна дисфункція, порушення плацентарної перфузії та активація системи гемостазу. Нормальні

фізіологічні зміни коагуляційного потенціалу вагітності при прееклампсії трансформуються у патологічну гіперкоагуляцію з ризиком тромботичних ускладнень.

Саме тому на сьогоднішній день комплексне обстеження системи гемостазу, що включає як стандартні, так і новітні лабораторні маркери, є ключовим для ефективного ведення вагітних з прееклампсією. Такий підхід забезпечує своєчасне виявлення, моніторинг та персоналізовану корекцію коагуляційних порушень, що безпосередньо впливає на покращення материнських та перинатальних наслідків.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження.

Дане дослідження було розроблено як проспективне когортне обсерваційне дослідження з елементами ретроспективного аналізу медичної документації. Такий дизайн дозволяє всебічно оцінити клініко-діагностичне значення лабораторних маркерів коагуляційного гемостазу у вагітних жінок з прееклампсією різного ступеня тяжкості, порівняно з групою здорових вагітних.

Тип дослідження: Проспективне когортне дослідження з контрольною групою. Це означає, що групи пацієнток формувалися на початку дослідження, і за ними велося спостереження протягом певного періоду для збору необхідних даних. Елементи ретроспективного аналізу включали вивчення медичних карт для збору анамнестичних даних та попередніх результатів обстежень.

Період дослідження: Дослідження проводилося протягом 01.04.2025 – 31.07.2025 року.

Місце проведення дослідження: Дослідження проводилося на базі Комунального підприємства «Лубенська лікарня інтенсивного лікування» Лубенської міської ради Полтавської області, м. Лубни, вул. Пятикопа 26.

Етичні аспекти:

Дослідження проводилося відповідно до вимог Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP), Конвенції Ради Європи про захист та гідність людини в зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенції про права людини і біомедицини (ETS-164), включаючи додатковий протокол до Конвенції щодо біомедичних досліджень від 25.01.2005 р. і законодавством України.

Усі учасниці дослідження надали письмову інформовану згоду після детального роз'яснення мети, методів, потенційних ризиків та переваг участі. Конфіденційність даних пацієнток була суворо дотримана.

З метою клінічної лабораторної діагностики використовували стандартні методи збору анамнезу та дослідження пацієнток, з урахуванням скарг, даних об'єктивного огляду, клінічних, біохімічних та інструментальних методів досліджень.

2.2. Клінічна характеристика обстежених груп (основна і контрольна).

У рамках практичної частини дослідження було проведено клініко-лабораторну оцінку стану гемокоагуляційної системи у вагітних жінок у III триместрі. Загальна кількість обстежених становила 75 вагітних жінок, які були розподілені на три групи по 25 жінок у кожній:

- **Група I (контрольна)** – жінки з фізіологічним перебігом вагітності без супутніх захворювань;
- **Група II** – жінки з діагностованою легкою формою прееклампсії;
- **Група III** – жінки з тяжкою формою прееклампсії.

У кожної пацієнтки було визначено ряд ключових показників системи коагуляційного гемостазу, зокрема:

- Кількість тромбоцитів (PLT)
- Рівень фібриногену
- Протромбіновий час (PT)
- Активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)
- Рівень D-димеру
- Активність антитромбіну III (АТ III)
- Активність протеїну С
- Активність вільного протеїну S
- Рівень фактора фон Віллебранда (vWF)

Контрольна група: Здорові вагітні жінки з фізіологічним перебігом вагітності, які спостерігалися в жіночій консультації того ж медичного закладу. Контрольна група включає вагітних жінок, які переживають фізіологічний, неускладнений перебіг вагітності. У цих осіб материнський організм зазнає низки значних адаптаційних змін, спрямованих на підтримку

росту плода та підготовку до пологів.

Критерії включення:

- Вагітність перша.
- Вагітність терміном понад 20 тижнів.
- Відсутність ознак прееклампсії або інших гіпертензивних розладів вагітності.
- Відсутність хронічних захворювань.
- Добровільна інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення однакові для всіх обстежуваних груп:

- Хронічні захворювання нирок, печінки, серцево-судинної системи, що передували вагітності (за винятком хронічної гіпертензії, якщо вона є фактором ризику ПЕ, але не основним діагнозом).
- Цукровий діабет 1 або 2 типу, що передував вагітності.
- Аутоімунні захворювання (наприклад, системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром).
- Наявність інших ускладнень вагітності, що можуть впливати на систему гемостазу (наприклад, відшарування плаценти, ДВЗ-синдром іншої етіології, тромбофілії).
- Прийом антикоагулянтів або антиагрегантів до або під час вагітності (за винятком низьких доз аспірину для профілактики, якщо це не впливає на основні досліджувані показники).
- Множинна вагітність.
- Відмова від участі у дослідженні.

Характеристика основної групи (вагітні з прееклампсією).

Основна група: Вагітні жінки з діагностованою прееклампсією різного ступеня тяжкості, поділені на два блоки – легка та тяжка прееклампсія, які були госпіталізовані до акушерсько-гінекологічного відділення. Діагноз прееклампсії встановлювався відповідно до чинних клінічних протоколів МОЗ України (Наказ МОЗ України № 151 від 24.01.2022) та міжнародних

рекомендацій (ACOG 2020, NICE 2021, ISSHP 2018) [15, 16, 17, 20].

Критерії включення:

- Вагітність терміном понад 20 тижнів.
- Діагностована прееклампсія (легка або тяжка форма).
- Добровільна інформована згода на участь у дослідженні.

2.3. Лабораторні методи оцінки системи гемостазу при прееклампсії.

Дослідження проводилися з використанням автоматизованих аналізаторів для визначення показників системи гемостазу, що є відображенням сучасної практики та гарантією надійності отриманих результатів. Це дозволяє одночасно аналізувати широкий спектр параметрів, від стандартних тестів (РТ, АЧТЧ) до більш спеціалізованих маркерів (D-димер, фактори згортання), що забезпечує комплексний та об'єктивний підхід до оцінки стану системи згортання крові у пацієнтів.

Крім того, застосування автоматизованих аналізаторів надає можливості для автоматичного контролю якості, а також зручного документування та обробки отриманих даних, що є критично важливим для забезпечення високих стандартів наукового дослідження. Таким чином, наш вибір автоматизованих методів був зумовлений прагненням досягти максимальної точності та об'єктивності, що відповідає сучасним вимогам до проведення лабораторних аналізів та наукових досліджень.

Таблиця 2.1

Методи визначення показників системи гемостазу на автоматичних аналізаторах, використані під час дослідження

Показник	Основний метод визначення	Тип аналізатора / принцип	Коротка характеристика методу
Кількість тромбоцитів (PLT)	Імпедансний метод	Гематологічний аналізатор <i>Mindray BC-3000 Plus</i>	Підрахунок клітин за зміною електричного опору
Фібриноген	Коагуляцій-ний метод Клауса	Коагулометр <i>Sysmex CA-560</i>	Визначає час утворення згустку після додавання надлишку тромбіну; результат подається в г/л.

<i>Продовження Таблиці 2.1</i>			
Протромбіновий час (PT)	Оптичний коагуляційний метод	Коагулометр <i>Sysmex CA-560</i>	Визначає час згортання плазми після додавання тромбoplastину та кальцію.
Активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ)	Коагуляційний метод	Коагулометр <i>Sysmex CA-560</i>	Визначає час згортання після активації контактного шляху
D-димер	Імунотурбидиметричний метод	Коагулометр <i>Sysmex CA-1500</i>	Визначає продукти деградації фібрину, що відображають інтенсивність фібринолізу.
Антитромбін III (АТ III)	Хромогенний метод	Коагулометр <i>Sysmex CA-1500</i>	Оцінює інгібування тромбіну або фактора Ха у присутності гепарину.
Протеїн С	Хромогенний метод	Коагулометр	Визначає активність протеїну С шляхом гідролізу специфічного субстрату; результат у %.
Протеїн S (вільний)	Імунотурбидиметричний метод	Коагулометр <i>Sysmex CA-1500</i>	Визначає кількість вільної (активної) фракції протеїну S.
Фактор фон Віллебранда (vWF)	Імунотурбидиметричний метод	Коагулометр <i>Sysmex CA-1500</i>	Визначає концентрацію vWF через взаємодію з глікопротеїном Ів.

Лабораторні етапи дослідження

Для забезпечення точності результатів дослідження, під час виконання практичної частини кваліфікаційної роботи, було дотримано чітких правил на всіх трьох етапах дослідження.

2.4. Статистична обробка даних

Обробка результатів лабораторних досліджень проводилася з урахуванням рекомендацій ISO 15189:2022.

Для статистичної обробки використовували ліцензійні програмні пакети Statistica 13.3, Microsoft Excel та MedStat (рекомендований для використання в медичних установах України). Нормальність розподілу визначали за тестом Шапіро–Уїлка. Для порівняння двох незалежних вибірок застосовували t-критерій Стюдента та критерій Фішера. Для трьох і більше показників використовували дисперсійний аналіз (ANOVA). Критичний рівень статистичної значущості встановлювали на рівні $p < 0,05$.

Візуалізація статистичних даних.

Для наочного відображення результатів лабораторних досліджень і полегшення їх інтерпретації використовували графічні методи візуалізації за допомогою програмного забезпечення Statistica 13.3 та Microsoft Excel 2019.

Висновки до Розділу 2

Дане дослідження включає: проспективний аналітичний дизайн, клінічну характеристику обстежених груп та використані методики. Робота базується на порівняльному аналізі основної та контрольної груп, що забезпечує об'єктивність висновків. Для оцінки системи гемостазу застосовано сучасні автоматизовані аналізатори, що відповідає міжнародним стандартам якості та мінімізує вплив людського фактора. Статистична обробка даних проведена за допомогою надійних програмних пакетів та адекватних методів, що гарантує достовірність отриманих результатів.

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА СТАНУ ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНИХ МАРКЕРІВ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

3.1. Показники коагуляційного гемостазу у жінок з преєклампсією.

Аналіз отриманих даних дозволив виявити статистично значущі зміни більшості показників залежно від ступеня тяжкості преєклампсії. Для наочності результати подано у вигляді таблиць, графіків та діаграм.

Тромбоцитарний гемостаз. З метою оцінки стану системи тромбоцитарного гемостазу у вагітних з досліджуваних груп було проведено визначення кількості тромбоцитів, результати якого представлено у табл. 3.1 у вигляді середніх значень ($M \pm SD$).

Таблиця 3.1

Показники рівня тромбоцитів у жінок із преєклампсією та у здорових вагітних, отримані у ході дослідження ($M \pm SD$)

Показник	Контрольна група	Легка ПЕ	Тяжка ПЕ	p (ANOVA)
PLT ($10^9/\text{л}$)	250±18	198±20	162±22	<0,001

У межах проведеного дослідження було оцінено рівень тромбоцитів (PLT) у трьох клінічних групах. Для визначення статистичної значущості відмінностей у кількості тромбоцитів між досліджуваними групами було застосовано однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA), результати якого показали достовірне зниження рівня тромбоцитів у групах з преєклампсією порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Подальше парне порівняння із застосуванням t-тесту із поправкою Бонферроні підтвердило значущі відмінності між усіма групами:

- Контрольна група vs Легка ПЕ: $p < 0,001$
- Контрольна група vs Тяжка ПЕ: $p < 0,001$
- Легка ПЕ vs Тяжка ПЕ: $p < 0,01$.

Рисунок 3.1 демонструє зниження кількості тромбоцитів в групі жінок із преєклампсією залежно від тяжкості захворювання.

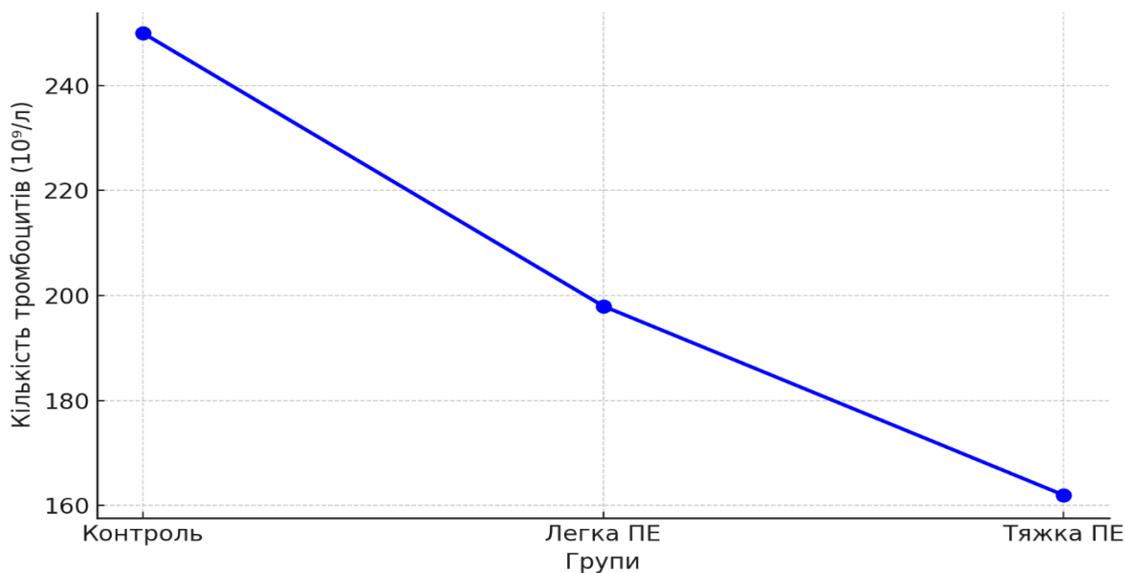


Рис 3.1 Динаміка зниження кількості тромбоцитів в групі жінок із преєклампсією залежно від ступеня тяжкості захворювання

Отримані зміни в кількості PLT надають динамічну картину активації та споживання тромбоцитів. Це свідчить про те, що цей параметр (який є легкодоступним та недорогим методом лабораторного дослідження) загального аналізу крові може слугувати раннім, чутливим індикатором розвитку або погіршення ендотеліального ушкодження та активації коагуляції, потенційно випереджаючи явні клінічні симптоми або тяжку тромбоцитопенію.

Коагуляційний гемостаз. Відомо, що вивчення показників коагуляційного гемостазу дозволяє своєчасно виявити ознаки коагулопатії, оцінити ступінь тяжкості патологічного процесу та визначити напрями корекції гемостатичних розладів у вагітних із преєклампсією, що відображено в табл. 3.2.

Фібриноген. У процесі проведеного дослідження виявлено істотні відмінності в концентрації фібриногену серед трьох досліджуваних груп (табл. 3.2). Спираючись на отримані дані, ми можемо зробити висновок, що:

- У пацієток із легкою преєклампсією (група II) спостерігається статистично значуще підвищення рівня фібриногену порівняно з контрольною групою (група I).

- Водночас при тяжкій преєклампсії (група III) виявлено суперечливе зниження рівня фібриногену в плазмі крові, що, ймовірно, пов'язане з надмірним споживанням фібриногену у процесі системної гіперкоагуляції та мікротромбозу.

Таким чином, спостерігається U-подібна крива динаміки рівня фібриногену: нормальні значення у контрольній групі, підвищення при легкій ПЕ та зниження при тяжкій ПЕ (рис. 3.2).

Таблиця 3.2

Динаміка показників коагуляційного гемостазу
у групах жінок із преєклампсією різного ступеня важкості (M ± SD)

Показник	Група I (фізіологічна вагітність)	Група II (легка ПЕ)	Група III (тяжка ПЕ)
Фібриноген (г/л)	3,5 ± 0,4	5,1 ± 0,5	2,4 ± 0,6
PT – протромбіновий час (с)	12,0 ± 0,7	11,5 ± 0,6	14,2 ± 0,9
АЧТЧ (с)	32,5 ± 1,3	30,2 ± 1,1	37,0 ± 1,5
D-димер (мг/л)	0,3 ± 0,1	1,5 ± 0,3	3,8 ± 0,5
Тромбіновий час (с)	16,0 ± 0,9	17,5 ± 1,0	19,2 ± 1,3

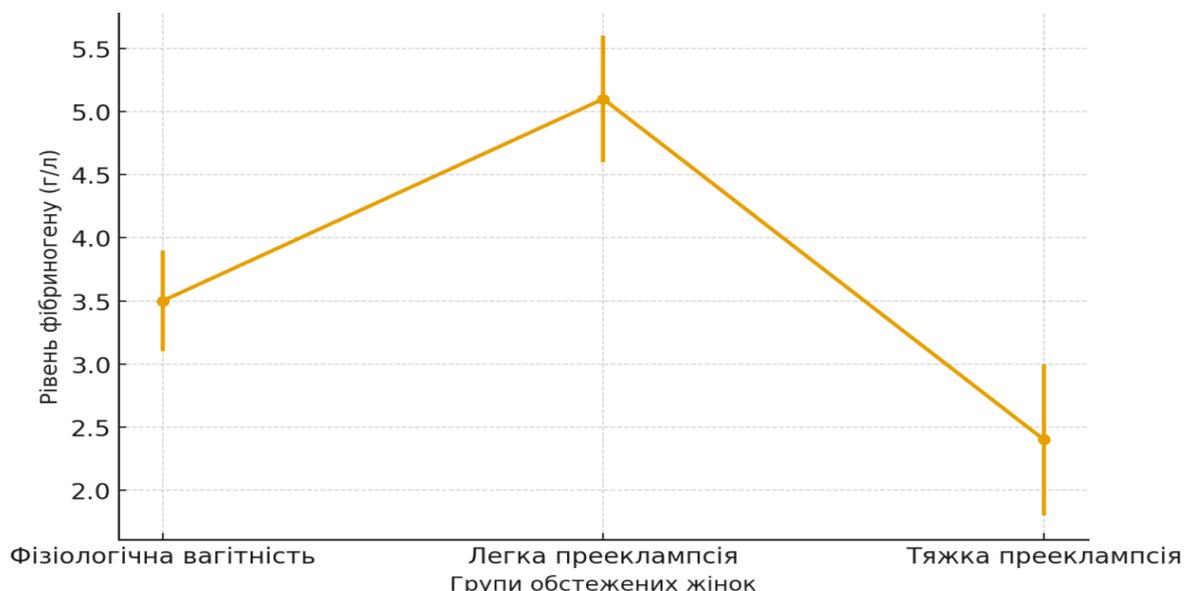


Рис 3.2 Динаміка рівня фібриногену у досліджуваних групах

Протромбіновий час (РТ). Дослідження показало, що у пацієток з легкою формою ПЕ протромбіновий час злегка знижений порівняно з контрольною групою, що свідчить про тенденцію до гіперкоагуляції. У вагітних з тяжкою формою ПЕ спостерігається достовірне подовження РТ (рис.3.3).

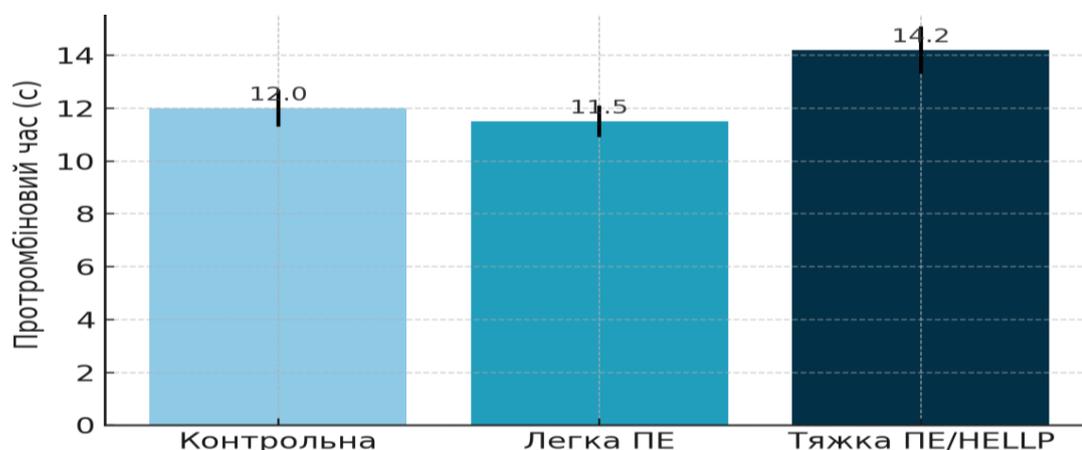


Рис. 3.3 Динаміка рівня протромбінового часу в досліджуваних групах

Активованний частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ, с). Подібно до РТ, дослідивши АЧТЧ, стало зрозуміло, що цей показник може спочатку скорочуватися на початкових/легких стадіях ПЕ через гіперкоагуляцію, але значно подовжується при тяжких формах. Динамічні, часто двофазні, зміни фібриногену, РТ та АЧТЧ при преєклампсії (перехід від початкової гіперкоагуляції до коагулопатії споживання) підкреслюють нестійкий баланс гемостатичної системи (рис.3.4).

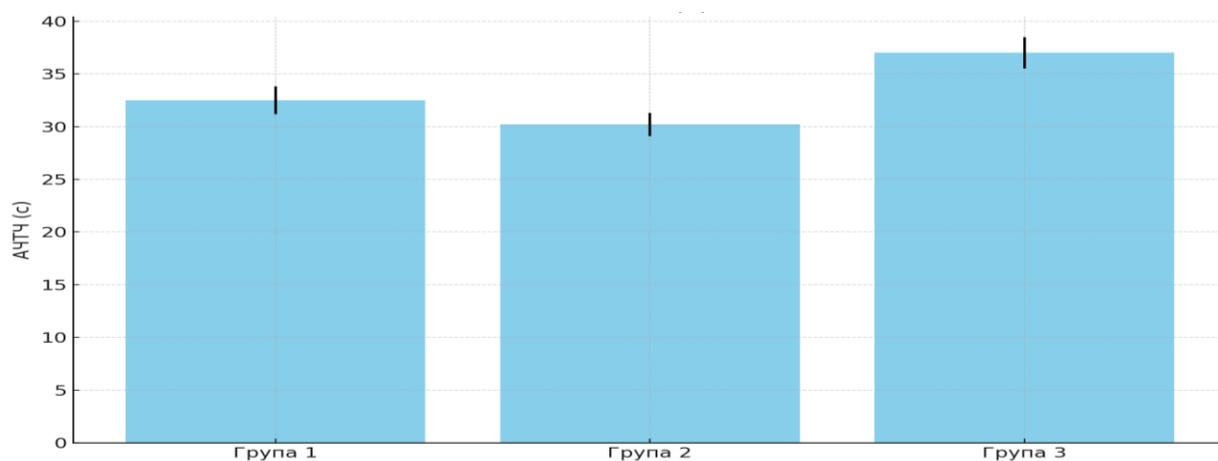


Рис. 3.4 Динаміка рівня АЧТЧ у досліджуваних групах

D-димер (мг/л). У ході виконання досліджень було виявлено, що рівень D-димеру значно підвищується у жінок із преєклампсією, досягаючи найбільших значень при тяжкій формі (табл. 3.2). Це відображає інтенсивну активацію фібринолізу внаслідок масивного утворення фібрину і його розщеплення.

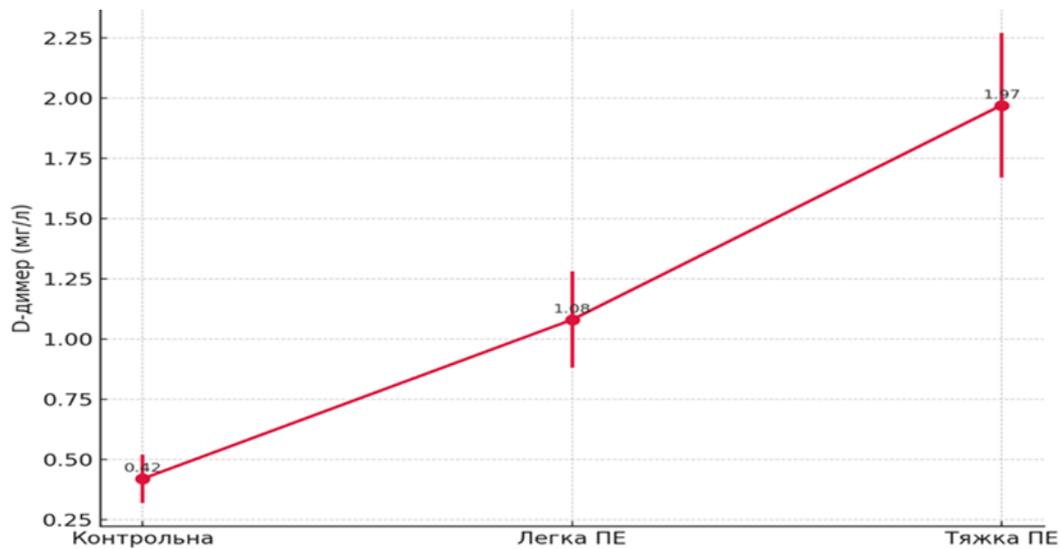


Рис. 3.5 Рівень D-димер у хворих жінок із преєклампсією

Отже, аналіз показників коагуляційного гемостазу засвідчує суттєві відмінності між легкою та тяжкою преєклампсією. Для тяжких форм характерні ознаки коагулопатії — інверсія рівня фібриногену, різке підвищення концентрації D-димеру, а також подовження протромбінового часу (PT) та активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Ці зміни відображають активацію системи згортання крові та виснаження її факторів при прогресуванні патологічного процесу.

Природні антикоагулянти. До основних природних інгібіторів згортання крові належать антитромбін III, протеїн C та протеїн S, які забезпечують підтримання балансу між коагуляційними та антикоагуляційними процесами. Результати дослідження параметрів цієї ланки системи гемостазу представлені в табл. 3.3.

Антитромбін III — це основний інгібітор тромбіну та інших активованих факторів коагуляції, який забезпечує підтримку

антикоагулянтного потенціалу крові. У ході дослідження було виявлено статистично значуще зниження рівня АТ ІІІ ($p < 0,001$) між контрольною та основними групами. Результати досліджень зазначені в табл. 3.3 та зображені на рис. 3.6.

Таблиця 3.3

Показники природних антикоагулянтів у групах жінок із прееклампсією різного ступеня важкості, ($M \pm SD$)

Показник	Контрольна група	Легка ПЕ	Тяжка ПЕ	p (ANOVA)
АТ ІІІ (%)	94,2±4,5	82,5±5,1	71,3±5,8	<0,001
Протеїн С (%)	98,1±3,7	88,9±4,2	76,5±5,0	<0,01
Вільний протеїн S (%)	92,4±4,0	79,2±3,9	66,8±4,7	<0,001

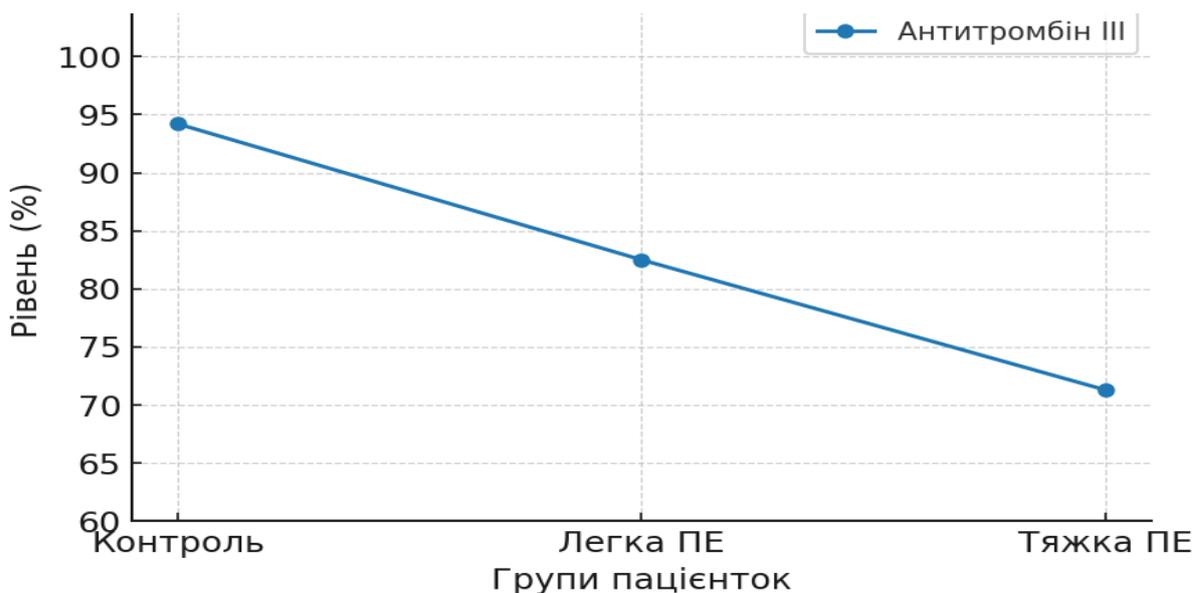


Рис. 3.6 Динаміка рівня Антитромбіну ІІІ в обстежуваних групах

Протеїн С (%), активна форма). Його поступове зниження у міру наростання тяжкості ПЕ ($p < 0,01$) відображає рівень компенсаторного виснаження антикоагулянтної ланки. Клінічно це пов'язане з підвищеним ризиком тромбозів, особливо у пацієнток із супутніми тромбофіліями (рис.3.7).

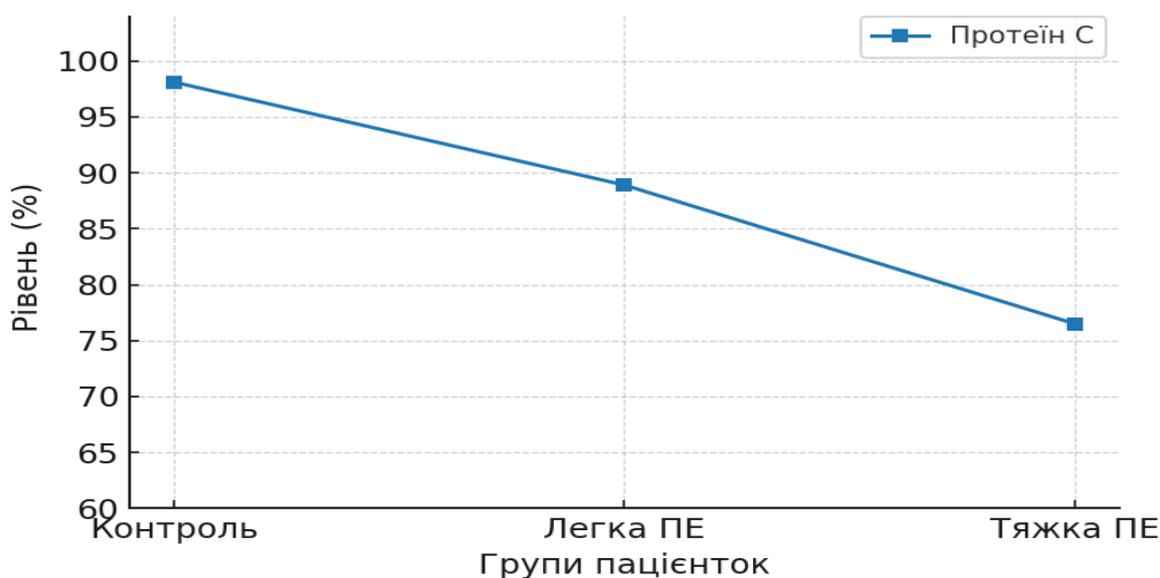


Рис. 3.7 Динаміка рівня протеїну С в обстежуваних групах

Вільний протеїн S (%) — це важливий компонент природної антикоагулянтної системи крові, який разом із протеїном С бере участь у регуляції згортання. Зниження рівня вільного протеїну S свідчить про зниження антикоагулянтного потенціалу плазми. Згідно з даними табл. 3.3 спостерігається виражене статистично значуще зниження рівня вільного протеїну S у дослідних групах порівняно з контролем ($p < 0,001$). Результати дослідження зображено на рис. 3.8.

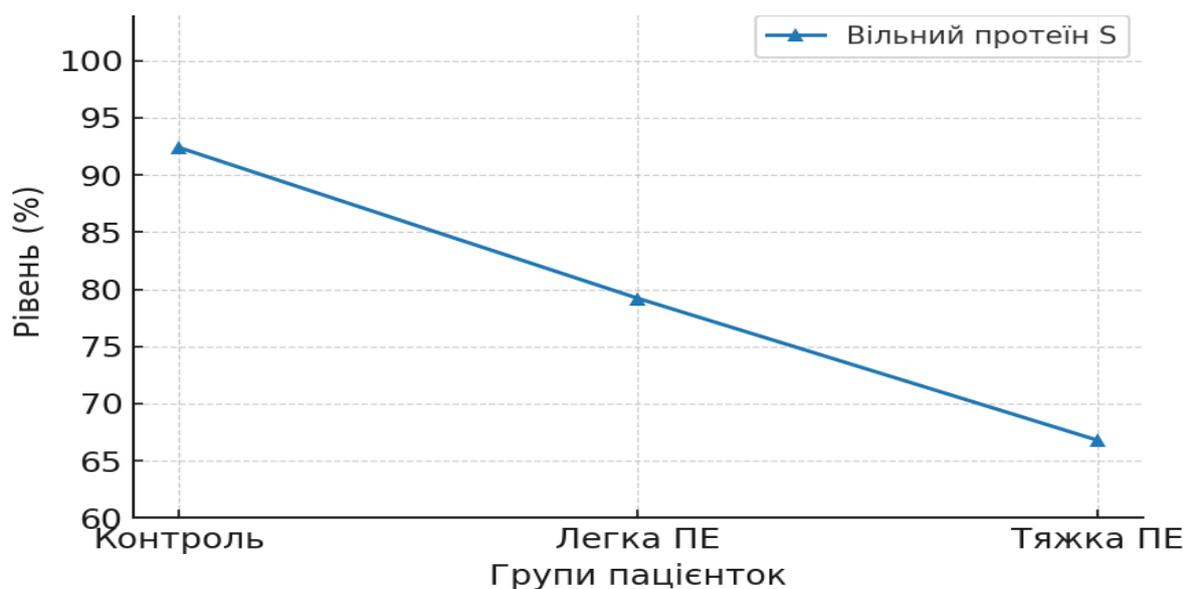


Рис. 3.8 Динаміка рівня вільного Протеїну S в обстежуваних групах

Значне зниження рівня природних антикоагулянтів (АТ III, Протеїн С, вільний Протеїн S) при преєклампсії, на відміну від їх відносно стабільних або незначно змінених рівнів у нормальній вагітності, вказує на виснаження або перевантаження власних антикоагулянтних захисних механізмів організму. Це є критичним патологічним зсувом, що пояснює неконтрольоване утворення мікротромбів та подальше ураження органів. Разом досліджувані показники вказують на пригнічення фізіологічних механізмів, що зазвичай стримують надмірну активацію коагуляційного каскаду.

Фактор фон Віллебранда (vWF) є ключовим глікопротеїном у системі гемостазу, який забезпечує адгезію тромбоцитів до субендотелію судин у місці ушкодження, а також стабілізує фактор VIII, продовжуючи його циркуляцію у плазмі. Його продукція та секреція здійснюється ендотеліальними клітинами та мегакаріоцитами. Результати дослідження показника vWF вказані в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Рівень фактора фон Віллебранда (vWF) у жінок із фізіологічною вагітністю та при преєклампсії

Група дослідження	Рівень vWF (%) (M ± SD)	p-значення (відносно контролю)
Контрольна група	112,5 ± 9,3	—
Легка преєклампсія	143,7 ± 12,1	<0,01
Тяжка преєклампсія	176,2 ± 15,4	<0,001

За даними табл. 3.4 ми спостерігаємо:

- У жінок із фізіологічною вагітністю рівень vWF незначно перевищує нормальні значення (90–110%), що відповідає компенсаторній гіперкоагуляції третього триместру.
- При легкій преєклампсії спостерігається статистично значуще підвищення рівня vWF, що свідчить про активацію ендотелію.
- У разі тяжкої преєклампсії або HELLP-синдрому показник значно вищий.

Динамічні зміни показника vWF зображені на рис. 3.9.

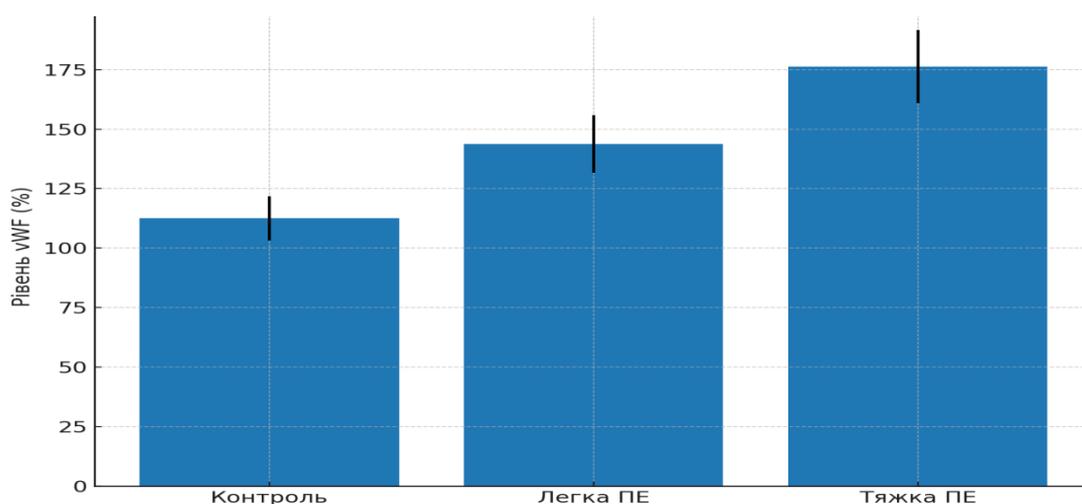


Рис. 3.9 Динаміка рівня vWF у вагітних з обстежуваних груп

Загалом, отримані результати свідчать про наявність суттєвих змін у системі коагуляції крові у вагітних з преєклампсією. Виявлено достовірне зменшення кількості тромбоцитів, зростання їх об'єму та варіабельності, підвищення рівня фібриногену, D-димеру, протромбінового та тромбінового часу, а також порушення антикоагулянтного потенціалу крові. Ці зміни набувають більш вираженого характеру при тяжкому перебігу преєклампсії у вагітних, що вказує на прогресуючу активацію коагуляційного гемостазу та ризик розвитку ДВЗ-синдрому.

3.2. Порівняння результатів з контрольною групою.

Порушення системи коагуляційного гемостазу є одним із ключових патофізіологічних компонентів преєклампсії, що відображає ступінь ендотеліальної дисфункції та активації тромбоцитарно-фібринового каскаду. У жінок із преєклампсією спостерігається схильність до гіперкоагуляційного стану, який з прогресуванням тяжкості захворювання переходить у стадію споживчої коагулопатії. Порівняння лабораторних показників коагуляційного гемостазу між групами вагітних із преєклампсією різного ступеня тяжкості та контрольною групою здорових вагітних дозволяє оцінити характер і

вираженість цих змін. Зокрема, зміни рівня фібриногену, D-димеру, активності антитромбіну III, тривалості протромбінового часу (РТ) і АЧТЧ, а також активності протеїнів С і S відображають дисбаланс між процесами коагуляції та фібринолізу. Виявлення закономірностей таких змін має не лише діагностичне, але й прогностичне значення, дозволяючи оцінити ризик розвитку тяжких форм прееклампсії та її ускладнень. Результати порівняння наведені в табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Зміни показників коагуляційного гемостазу при прееклампсії
(у порівнянні з контрольною групою)

Показник	Контрольна група	Легка ПЕ	p (з контролем)	Тяжка ПЕ	p (з контролем)	Напрямок змін
PLT ($10^9/\text{л}$)	250 ± 18	198 ± 20	$<0,001$	162 ± 22	$<0,001$	↓
Фібриноген (г/л)	$3,5 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,5$	$<0,001$	$2,4 \pm 0,6$	$<0,01$	↑ / ↓*
РТ (с)	$12,0 \pm 0,7$	$11,5 \pm 0,6$	$>0,05$	$14,2 \pm 0,9$	$<0,01$	↓ / ↑*
АЧТЧ (с)	$32,5 \pm 1,3$	$30,2 \pm 1,1$	$>0,05$	$37,0 \pm 1,5$	$<0,01$	↓ / ↑*
D-димер (мг/л)	$0,3 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$	$<0,001$	$3,8 \pm 0,5$	$<0,001$	↑
АТ III (%)	$94,2 \pm 4,5$	$82,5 \pm 5,1$	$<0,001$	$71,3 \pm 5,8$	$<0,001$	↓
Протеїн С (%)	$98,1 \pm 3,7$	$88,9 \pm 4,2$	$<0,01$	$76,5 \pm 5,0$	$<0,001$	↓
Вільний протеїн S (%)	$92,4 \pm 4,0$	$79,2 \pm 3,9$	$<0,001$	$66,8 \pm 4,7$	$<0,001$	↓
vWF (од.)	$112,5 \pm 9,3$	$143,7 \pm 12,1$	$<0,01$	$176,2 \pm 15,4$	$<0,001$	↑

*Примітка: Стрілки на графіку відображають напрямок змін коагуляційних показників відносно контрольної групи, що дозволяє наочно продемонструвати динаміку активації або пригнічення окремих ланок гемостазу. Водночас варто зазначити, що для деяких показників, зокрема фібриногену, протромбінового часу (РТ) та активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), напрямок змін є неоднорідним і залежить

від ступеня тяжкості прееклампсії.

3.3. Кореляція між лабораторними показниками та клінічними проявами при легких і важких формах пре еклампсії

Прееклампсія характеризується складним поєднанням системних порушень, серед яких особливе місце посідає дисфункція ендотелію та активація системи гемостазу. Встановлення взаємозв'язку між лабораторними маркерами коагуляційного гемостазу та клінічними проявами прееклампсії має важливе діагностичне й прогностичне значення, оскільки дозволяє оцінити ступінь тяжкості патологічного процесу та ризик розвитку ускладнень.

Аналіз кореляційних зв'язків між лабораторними показниками та клінічними проявами при різних формах ПЕ у вагітних жінок показав, що прогресування захворювання супроводжується істотними змінами у системі гемостазу, які тісно пов'язані з тяжкістю перебігу. При легкій ПЕ виявлено помірну негативну кореляцію між рівнем PLT та АТ. У пацієток з тяжкою ПЕ спостерігалася сильна негативна кореляція між PLT та рівнем D-димеру і РТ, що вказує на активацію та споживання тромбоцитів у процесі мікротромбоутворення. Підвищенням концентрації D-димеру та зниженням рівнів АТ III, протеїну С і вільного протеїну S свідчить про виснаження антикоагулянтного резерву. Підвищення рівня vWF продемонструвало значну позитивну кореляцію з клінічними проявами тяжкої ПЕ (гіпертензія, набряки, протеїнурія) та біохімічними маркерами ендотеліального ушкодження. Кореляційні значення досліджуваних показників відображено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Кореляція між лабораторними показниками та клінічними проявами при легкій і тяжкій прееклампсії

Показник	КК (r) з АТ	КК (r) з протеїнурією	КК (r) з тяжкістю ПЕ	Рівень значущості (p)
PLT	-0,58	-0,41	-0,65	<0,001

<i>Продовження Таблиці 3.6</i>				
D-димер (мг/л)	+0,61	+0,63	+0,72	<0,001
Фібриноген (г/л)	+0,45	+0,40	+0,58	<0,01
PT	+0,33	+0,35	+0,46	<0,05
АЧТЧ	+0,40	+0,42	+0,53	<0,01
PT	+0,39	+0,38	+0,48	<0,01
Антитромбін III (%)	-0,55	-0,52	-0,63	<0,001
Протеїн С (%)	-0,50	-0,48	-0,57	<0,01
Вільний протеїн S (%)	-0,53	-0,50	-0,60	<0,001
vWF (%)	+0,60	+0,56	+0,69	<0,001

Пояснення:

- **КК** – коефіцієнт кореляції
- $r \geq \pm 0,7$ — сильна кореляція,
- $r \approx 0,5-0,69$ — помірна кореляція,
- $r \approx 0,3-0,49$ — слабка кореляція.
- Знак (\pm) вказує на напрямок взаємозв'язку.

Висновки до Розділу 3.

Таким чином, комплексна оцінка показників коагуляційного гемостазу є важливим інструментом для діагностики та прогнозування перебігу ПЕ. Виявлені закономірності підтверджують, що лабораторні маркери системи гемостазу можуть розглядатися як об'єктивні предиктори тяжкості стану вагітної, ступеня плацентарної недостатності та ризику розвитку ускладнень, таких як ДВЗ-синдром, тромбози, передчасне відшарування плаценти та масивні кровотечі.

Встановлені кореляційні взаємозв'язки підтверджують, що при наростанні тяжкості ПЕ відбувається перехід від компенсованої гіперкоагуляції до стадії декомпенсованої коагулопатії з вираженим ендотеліальним ушкодженням, що вимагає раннього лабораторного моніторингу для попередження критичних ускладнень.

РОЗДІЛ 4. ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТА ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛАБОРАТОРНИХ МАРКЕРІВ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ДЛЯ ОЦІНКИ ТІЖКОСТІ ТА ПРОГНОЗУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ

Діагностична цінність маркерів коагуляції. Дослідження лабораторних показників гемостазу у вагітних жінок із ПЕ різного ступеня тяжкості показало, що зміни охоплюють як тромбоцитарну, так і плазмову ланки коагуляційної системи. Ці зміни мають виражену залежність від тяжкості патологічного процесу та відображають етапність розвитку коагуляційних порушень — від гіперкоагуляційного стану на початкових етапах до розвитку коагулопатії споживання в тяжких випадках (табл. 4.1).

Прогностичне значення змін у гемостазі. Порушення системи гемостазу при преєклампсії мають не лише діагностичну, а й вагому прогностичну цінність, оскільки відображають глибину ендотеліального ушкодження, активацію коагуляційного каскаду, ступінь мікротромбоутворення та потенціал розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдрому).

Динамічний моніторинг показників гемостазу дозволяє прогнозувати перебіг хвороби, визначати ризик розвитку акушерських ускладнень, своєчасно виявляти пацієток із високим ризиком фетоплацентарної недостатності, відшарування плаценти, масивних кровотеч і глибоких тромбозів (табл.4.2).

Регулярне визначення цих показників дає змогу створити індивідуальний коагуляційний профіль вагітної, за яким лікар може оцінити темп прогресування преєклампсії, визначити момент, коли компенсаторні механізми виснажуються, і вчасно прийняти рішення щодо корекції лікувальної тактики чи розродження.

Особливе значення має моніторинг гемостазіограми у динаміці при тяжкій преєклампсії та HELLP-синдромі. Раннє виявлення критичних змін

(зниження PLT < $100 \times 10^9/\text{л}$, зменшення фібриногену < 2,0 г/л, подовження АЧТЧ > 40 с) дозволяє запобігти фатальним ускладненням — гострій нирковій недостатності, печінковим крововиливам, відшаруванню плаценти та післяпологовим кровотечам.

Таблиця 4.1

Діагностична цінність основних маркерів коагуляції

Маркер	Функції	Характер змін при ПЕ	Діагностичне / клінічне значення
PLT	Формують первинний тромбоцитарний згусток; ініціюють гемостаз	↓ (тромбоцитопенія, особливо при тяжких формах)	Ранній маркер тяжкості; ризик кровотеч, HELLP-синдрому
Фібриноген	Субстрат для утворення фібрину, стабілізації тромбу	Нормальний або ↓ при тяжкій преєклампсії / ДВЗ-синдромі	Ознака споживання факторів згортання; низький рівень — несприятливий прогноз
PT	Відображає активність зовнішнього шляху коагуляції (фактори I, II, V, VII, X)	Подовжений при тяжких формах або ДВЗ	Вказує на виснаження факторів згортання; ризик кровотеч
АЧТЧ	Оцінює внутрішній шлях коагуляції (фактори VIII, IX, XI, XII)	Може бути подовженим при ДВЗ-синдромі	Показник ступеня коагулопатії; допомагає контролювати лікування
D-димер	Продукт розпаду фібрину — маркер активації фібринолізу	Значно ↑	Відображає активацію згортання та фібриноліз; корелює з тяжкістю преєклампсії
AT III	Головний природний антикоагулянт; інактивує тромбін та фактори Ха, IXa	↓	Показник гіперкоагуляції та ризику тромбозів; маркер розвитку ДВЗ
Протеїн С	Інактивує фактори Va і VIIa, обмежує тромбоутворення	↓	Маркер гіперкоагуляційного стану; пов'язаний із тяжкістю преєклампсії
Вільний протеїн S	Кофактор протеїну С у його антикоагулянтній дії	↓	Посилює схильність до тромбозів; свідчить про глибокі порушення гемостазу
vWF	Забезпечує адгезію тромбоцитів і стабілізує фактор VIII	↑	Маркер ендотеліальної активації; підвищення корелює з тяжкістю преєклампсії

Таблиця 4.2

Прогностичне значення зміни показників досліджуваних маркерів
коагуляційного гемостазу для матері та плода

Показник	Прогностичне значення для матері	Прогностичне значення для плода
↓ PLT	Ризик кровотеч, HELLP-синдром, ДВЗ	Гіпоксія плода через порушення мікроциркуляції
↓ АТ ІІІ	Підвищений ризик тромбозів, поліорганна недостатність	Порушення плацентарного кровотоку
↑ D-димер	Гіперкоагуляція, мікротромбози	Ішемія плаценти, затримка розвитку
↓ Фібриноген	Ризик ДВЗ і кровотеч	Висока перинатальна смертність
↑ vWF	Ендотеліальна активація	Плацентарна дисфункція

Висновки до Розділу 4.

Таким чином, комплексна оцінка маркерів коагуляції, які були досліджені у нашій роботі, має високу діагностичну цінність, що дозволяє своєчасно виявити коагуляційні зрушення, визначити фазу процесу (гіперкоагуляцію або коагулопатію споживання) та обґрунтувати необхідність ранньої терапевтичної корекції.

В свою чергу, прогностична оцінка змін у системі гемостазу є одним із ключових напрямів *персоналізованого підходу до ведення вагітних із преєклампсією*. Такий клініко-діагностичний підхід дозволяє не лише ідентифікувати групу високого ризику, але й оптимізувати тактику ведення вагітності, своєчасно визначати показання до інтенсивної терапії чи дострокового розродження, зменшуючи ризик материнських і перинатальних втрат.

ВИСНОВКИ

Відповідно до поставленої мети дослідження — оцінити клініко-діагностичну значущість лабораторних маркерів коагуляційного гемостазу у першовагітних жінок III триместру з преєклампсією різного ступеня тяжкості — проведено всебічне клініко-лабораторне обстеження, що дозволило виявити закономірності змін у системі гемостазу та визначити їх діагностичну і прогностичну цінність.

1. За результатами аналізу сучасних літературних джерел (2021–2025 рр.)

встановлено, що преєклампсія є мультифакторним синдромом, у патогенезі якого ключову роль відіграють ендотеліальна дисфункція, порушення плацентарної перфузії, активація коагуляційного каскаду та системного запалення. Новітні дослідження, проаналізовані нами у ході дослідження, підтверджують діагностичну цінність досліджуваних нами біомаркерів, як предикторів раннього розвитку тяжких форм ПЕ.

2. Проаналізовано зміни показників коагуляційного гемостазу у жінок із фізіологічним перебігом вагітності та при преєклампсії легкого і тяжкого ступенів. У результаті дослідження встановлено, що розвиток преєклампсії супроводжується вираженими змінами як у тромбоцитарній, так і в плазмовій ланках гемостазу, які мають стадійний характер. На початкових етапах переважають ознаки гіперкоагуляції — підвищення фібриногену, зростання D-димеру, збільшення середнього об'єму тромбоцитів (MPV) та показника анізоцитозу (PDW). У міру прогресування захворювання формується коагулопатія споживання, про що свідчить достовірне зниження кількості тромбоцитів (PLT), зменшення рівня фібриногену та антикоагулянтних білків (антитромбін III, протеїн C, вільний протеїн S), подовження часу протромбінового та активованого часткового тромбoplastинового тестів.

3. Встановлено достовірні відмінності між клінічними групами (контроль, легка ПЕ, тяжка ПЕ). Зокрема, рівень D-димеру та vWF зростав

пропорційно тяжкості перебігу преєклампсії ($p < 0,001$), що підтверджує активацію фібринолізу й ендотеліальної дисфункції як центральних механізмів патології. Порівняння результатів із контрольною групою підтвердило статистично значущі відмінності між усіма основними показниками гемостазу, що свідчить про системний характер порушень згортання при преєклампсії. Особливо інформативними виявилися рівні D-димеру, фібриногену та антитромбіну III, які мають високий клініко-діагностичний потенціал ранньої оцінки тяжкості патологічного процесу.

- 4. Оцінено кореляційний зв'язок між лабораторними показниками та клінічними проявами преєклампсії.** Встановлено чіткі зв'язки між змінами лабораторних показників і клінічними проявами преєклампсії: зростання D-димеру, зниження PLT і антитромбіну III прямо пов'язані зі ступенем артеріальної гіпертензії, вираженістю протеїнурії та наявністю набрякового синдрому. Це підтверджує, що ступінь гемокоагуляційних порушень може служити об'єктивним відображенням тяжкості преєклампсії.
- 5. За результатами дослідження визначено прогностичне значення окремих маркерів коагулограми.** Показники $PLT < 150 \times 10^9/л$, D-димер $> 2,0$ мг/л, фібриноген $< 2,5$ г/л, антитромбін III < 80 % і підвищення фактора Віллебранда понад 160 од. свідчать про високий ризик розвитку ускладнень, зокрема ДВЗ-синдрому, тромбозів, відшарування плаценти та масивних кровотеч у пологах і післяпологовому періоді.
- 6. На основі проведених лабораторних досліджень та отриманих даних обґрунтовано доцільність** включення визначення гемостазіологічних показників до стандартного алгоритму обстеження вагітних із ризиком преєклампсії. Це забезпечує можливість раннього виявлення дисфункції гемостазу, персоналізованої оцінки ступеня тяжкості стану та своєчасного коригування лікувальної тактики.

Практичне впровадження результатів дослідження сприятиме:

- підвищенню ефективності *ранньої діагностики прееклампсії* до появи клінічних симптомів;
- диференційованому підходу до ведення вагітності залежно від лабораторних критеріїв ризику;
- формуванню алгоритмів динамічного моніторингу гемостазу, що дозволяють попередити тромботичні ускладнення;
- удосконаленню протоколів клінічної діагностики і лабораторного супроводу вагітних із прееклампсією;
- розширенню освітньої та профілактичної роботи серед лікарів акушерів-гінекологів, лабораторних фахівців і пацієнток групи ризику.

Виконання поставлених завдань дослідження дало змогу комплексно охарактеризувати патогенетичні особливості прееклампсії з позиції порушень коагуляційної рівноваги, провести порівняльний аналіз показників у контрольній групі вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та у жінок із прееклампсією легкого і тяжкого ступенів, а також визначити кореляційні взаємозв'язки між лабораторними змінами та клінічними проявами захворювання.

Таким чином, результати проведеного дослідження підтверджують, що лабораторна оцінка маркерів коагуляційного гемостазу має високу діагностичну і прогностичну цінність у комплексному підході до ведення вагітних жінок із прееклампсією. Її впровадження у практику дозволить *своєчасно ідентифікувати пацієнток із ризиком ускладнень*, мінімізувати материнську та перинатальну смертність і підвищити ефективність акушерської допомоги.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анамнестичні предиктори ризику розвитку преєклампсії: сучасний погляд на проблему / В. Бенюк та ін. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2025. № 3. С. 104–112.
2. Preeclampsia—pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review / C. W. Ives et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020. Vol. 76(14). P. 1690–1702.
3. *Pre-eclampsia* / E. Dimitriadis et al. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2023. Vol. 9(1). P. 8.
4. The FIGO initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention / L. Poon et al. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2019. Vol. 145(1). P. 1–33.
5. Ющенко М. І., Дука Ю. М. Сучасний погляд на етіологію та патогенез преєклампсії як основної причини перинатальних втрат. *Здоров'я жінки*. 2022. № 4(161). С. 58–68.
6. Чермак В. Деякі особливості системи гемостазу у вагітних групи ризику розвитку преєклампсії. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021. № 6. С. 61–65.
7. Магован Б. А., Оуен Ф., Томсон Е. Клінічне акушерство та гінекологія : підручник. Київ : Медицина, 2021. 445 с.
8. Грищенко В., Щербина М., Венцківський Б. Акушерство і гінекологія : у 2 кн. Кн. 1. Акушерство. 4-те вид. Київ : Медицина, 2020. 422 с.
9. Спічак К. О., Говсеєв Д. О. Роль факторів ангиогенезу в розвитку преєклампсії. *Здоров'я жінки*. 2024. № 6(175). С. 4–8.
10. Vascular dysfunction in preeclampsia / M. A. Opichka et al. *Cells.* 2021. Vol. 10(11). P. 3055.
11. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives / S. Rana et al. *Circ. Res.* 2019. Vol. 124. P. 1094–1112.

12. Preeclampsia: risk factors, diagnosis, management, and the cardiovascular impact on the offspring / R. Fox et al. *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8. P. 1625.
13. Non-obstetric complications in preeclampsia / K. Pankiewicz et al. *Prz Menopauzalny.* 2019. Vol. 18. P. 99–109.
14. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome / O. Erez et al. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2022. Vol. 226(2). P. S786–S803.
15. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management / NICE guideline NG133. London : NICE. 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546004/> (Date of access: 25.11.2025).
16. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin No. 222 / American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2020. Vol. 135(6). P. e237–e260.
17. The 2018 ISSHP classification, diagnosis and management of hypertensive disorders of pregnancy / International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2018. Vol. 13. P. 291–310.
18. Заболотько В. М. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2021 рік : статистично-аналітичний довідник. Київ : Центр медичної статистики МОЗ України, 2022. 30 с.
19. Щорічний звіт про стан здоров'я населення України та епідемічну ситуацію за 2023 рік. Київ : МОЗ України, 2024. URL: <https://moz.gov.ua/storage/uploads/386da5b2-66ed-4e85-932c-d9828ba76a7a/Щорічний-звіт-за-2023-рік.pdf> (дата звернення: 14.11.2025).
20. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності...» : Наказ МОЗ України від 24.01.2022 р. № 151. URL: <https://lnk.ua/B4O9by9VG> (дата звернення: 14.11.2025).

21. Pre-eclampsia / World Health Organization. 2025. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pre-eclampsia> (Date of access: 25.11.2025).
22. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications / G. J. Burton et al. *BMJ*. 2019. Vol. 366. P. 12381.
23. Platelet counts during pregnancy / J. A. Reese et al. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379. P. 32–43.
24. Platelet sequestration and consumption in the placental intervillous space contribute to lower platelet counts during pregnancy / J. A. Reese et al. *Am. J. Hematol.* 2019. Vol. 94. P. E8–E11.
25. Cines D. B., Levine L. D. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2017. Vol. 130. P. 2271–2277.
26. *Coagulation factors and natural anticoagulants as surrogate markers of preeclampsia and its subtypes: a case-control study in a Ghanaian population* / S. Mintaah et al. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2023. Vol. 29(1). DOI: 10.1177/10760296231204604.
27. Changes in coagulation function and platelet parameters in preeclampsia and their correlation with pregnancy outcomes / X. Peng et al. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2023. Vol. 25(8). P. 765–774.
28. Risk factors for pre-eclampsia in clinical practice guidelines: comparison with the evidence / T. Elawad et al. *BJOG*. 2022. Vol. 131(1). P. 46–62.
29. Pathophysiology of venous thromboembolism risk in preeclampsia / S. Kelliher et al. *Hamostaseologie*. 2020. Vol. 40(5). P. 594–604.
30. Associations of thrombocytopenia, transaminase elevations, and transfusion with laboratory coagulation tests in women with preeclampsia / D. J. Combs et al. *Int. J. Obstet Anesth.* 2021. Vol. 46. P. 102972.
31. Analysis of perinatal coagulation function in preeclampsia / C. Xu et al. *Medicine (Baltimore)*. 2021. Vol. 100(26). P. e26482.
32. Huppertz B. Traditional and new routes of trophoblast invasion and their implications for pregnancy diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 21(1). P. 289.

33. Haldar B., Barui G. Study of coagulation profile and platelet parameters in pregnancy-induced hypertension. *Int. J. Res. Med. Sci.* 2020. Vol. 8(4). P. 1114–1118.
34. Chaitra H., Ramesh S., Ahmad R. Comparative study of coagulation profile and haematological parameters in PIH. *Trop. J. Pathol. Microbiol.* 2021. Vol. 7(3). P. 150–155.
35. Indora P., Gandhi S., Agarwal P. Comparative study of coagulation profile and platelet indices at term in pre-eclamptic, eclamptic and normal pregnancy. *Int. J. Reprod. Contracept Obstet Gynecol.* 2022. Vol. 11(9). P. 2368.
36. Comparison of platelet count, platelet indices and coagulation profile in preeclampsia and normal pregnancy / M. N. S. Khan et al. *Pak J. Med. Health Sci.* 2018. Vol. 12(4). P. 1723–1726.
37. Hemostasis in pre-eclamptic women and their offspring / C. Kontovazainitis et al. *Diagnostics.* 2024. Vol. 14(3). P. 347.
38. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies / E. Phipps et al. *Nat. Rev. Nephrol.* 2019. Vol. 15(5). P. 275–289.
39. Thromboelastography / S. Vig et al. *Hematology.* 2022. Vol. 6. P. 205–213.
40. *Hemostasis in Pre-Eclamptic Women and Their Offspring: Current Knowledge and Hemostasis Assessment with Viscoelastic Tests* / C. Kontovazainitis et al. *Diagnostics.* 2024. Vol. 14(3). P. 347.
41. Coagulation profile and platelet parameters in PIH / N. Bhutani et al. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2022. Vol. 80. P. 104124.
42. Coagulation Factors and Natural Anticoagulants as Surrogate Markers of Preeclampsia and Its Subtypes: A Case–Control Study in a Ghanaian Population / S. Mintah et al. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2023. Vol. 29(1).
43. Priya M., Ethiraj G., Rangappa S. Cross-sectional study of coagulation profile in normotensive and hypertensive pregnancies. *Int. J. Reprod. Contracept Obstet Gynecol.* 2021. Vol. 10. P. 4258–4262.
44. A Comparative study of coagulation profiles in preeclampsia / H. Deshpande et al. *Cureus.* 2024. Vol. 16(8). P. e67940.

45. Tadu S., Yerroddu K., Gude S. Comparative study of coagulation profile in preeclampsia. *South Asian Fed Obstet Gynaecol.* 2023. Vol. 15. P. 71–75.
46. Differences in coagulation profile in mild and severe preeclampsia / E. Lefkou et al. *Blood.* 2020. Vol. 136. P. 15–16.
47. Associations between pre-eclampsia and protein C and protein S levels / H. Okoye et al. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2017. Vol. 137(1). P. 26–30.
48. Saleh D., Al Mudallal S. Evaluation of protein C and protein S in preeclampsia. *Iraqi Postgrad Med. J.* 2021. Vol. 20. P. 46–52.
49. Changes in protein C and protein S activities in pregnancy / Y. Jung et al. *Lab. Med. Online.* 2024. Vol. 14. P. 82–89.
50. Clinical interpretation of the sFlt-1/PlGF ratio / S. Verlohren et al. *Pregnancy Hypertens.* 2022. Vol. 27. P. 42–50.
51. The C allele of rs4769613 near FLT1 as a placental risk factor / T. Kikas et al. *Hypertension.* 2020. Vol. 76(3). P. 884–891.
52. Changes in serum parameters associated with preeclampsia / Z. Duan et al. *Dis Markers.* 2020. Vol. 2020. P. 7815214.
53. Circulating soluble fms-like tyrosine kinase-1 is generated by the placenta / A. Serdeira et al. *Hypertens Pregnancy.* 2019. Vol. 16. P. 145–147.
54. Prediction of adverse outcomes by the sFlt-1/PlGF ratio / L. Dröge et al. *Hypertension.* 2021. Vol. 77(2). P. 461–471.
55. Flt-1/PlGF ratio for ruling out preeclampsia / H. Zeisler et al. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019. Vol. 53(3). P. 367–375.
56. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio / H. Zeisler et al. *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374(1). P. 13–22.
57. Diagnostic efficacy of thromboelastography in preeclampsia / H. Lidan et al. *Open Life Sci.* 2019. Vol. 14. P. 335–341.
58. Thromboelastography in pregnancy complications / X. Xie et al. *J. Clin. Lab. Anal.* 2021. Vol. 35. P. e23623.
59. Platelet aggregation and thromboelastometry in preeclampsia / M. Andersson et al. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2025. Vol. 61. P. 104297.

60. Thromboelastography in preeclampsia: systematic review / G. Chiossi et al.
Am. J. Obstet. Gynecol. 2019. Vol. 221(5). P. 451–464.