

**REFERENCES**

1. Makarov IO, Borovkova I, Bairamova MYu. [Course of pregnancy and labor in patients with obesity]. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2014;1:60-67. Russian.
2. Makatsariya AD, Bitsadze VO, Akin'shina SV. [A syndrome of system inflammatory answer in obstetrics]. Moscow. 2006;448. Russian.
3. Makatsariya AD, Pshenichnikova EB, Pshenichnikova TB, Bitsadze VO. [Metabolic syndrome and thrombophilia in obstetrics and gynecology]. Moscow. 2006;480. Russian.
4. Roitberg GE. [Metabolic syndrome]. Moscow. 2007;224. Russian.
5. Belyakov NA, Seidova GB, Chubrieva SYu, Glukhov NV. [Metabolic syndrome in women (pathophysiology and clinical picture)]. St. Petersburg. 2005;438. Russian.
6. Rebrova OYu. [Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA]. Moscow. 2002;312. Russian.
7. Makatsariya AD, Bitsadze VO, Baimuradova SM, Akin'shina SV, Panfilova OYu, Mishchenko AL, Perede-ryaeva EV, Pshenichnikova TB, Khizroeva VKh. [Systemic syndromes in obstetric practice]. Moscow. 2010;888. Russian.
8. Donath M, Schnetzier M, Ellingsgaard H, et al. Cytokine production by islets in health: cellular origin, regulation and function. *Trends Endocrinol Metab*. 2010;21(5):261-7.
9. Palomo I, Alarcon M, Moore-Carrasco R, et al. Hemostasis alterations in metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Medicine*. 2006;18:969-74.
10. Lakshmy R. Metabolic syndrome: role of maternal undernutrition and fetal programming. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(3):229-40.
11. Madan JC, Davis JM, Creig WY, et al. Maternal obesity and markers of inflammation in pregnancy. *Cytokine*. 2009;47(1):61-4.
12. Horvath B, Bodecs T, Boncz I, et al. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(3):185-8.
13. Pou KM, Massaro JM, Hoffman UN. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116(11):1234-41.

Стаття надійшла до редакції  
09.01.2015



УДК 618.3-008.6-037-084

**Т.О. Лоскутова**

**ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ГРУПИ  
РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра акушерства та гінекології  
(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"  
Department of Obstetrics and Gynecology  
Dzerzhinsky str., 9, Dnepropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: loskutovata@gmail.com

**Ключові слова:** вагітність, прееклампсія, поліморфізм генів, гемостаз, антифосфоліпідні антитіла, прогнозування, група ризику, тактика ведення  
**Key words:** pregnancy, pre-eclampsia, gene polymorphism, hemostasis, antiphospholipid antibodies, prognosis, probability, risk group, tactics

**Реферат.** Тактика ведения беременных группы риска развития преэклампсии. Лоскутова Т.А. Преэклампсия остается актуальной проблемой современного акушерства, ее частота составляет 2-8% и не имеет тенденции к снижению. Для практикующего врача принципиально важным является выявление

беременних групи ризику і проведення у них профілактичного лікування. Цьєю метою дослідження стала розробка і обґрунтування диференційованої тактики ведення вагітних в залежності від ризику розвитку преєклампсії. 131 вагітна в I триместрі була протестована для визначення ризику розвитку преєклампсії. Модель прогнозу дозволяє виявити вагітних групи ризику розвитку гіпертензивних порушень по результатам тестування генів тромбофілії (наличчя поліморфізму 455 G→A в гені фібриногену β і 4G/5G в гені інгібітора активатора плазміногена - 1 типу), рівню антитіл до β2-глікопротеїну-1, концентрації Д-димера, значенню коефіцієнта атерогенності. Вагітні групи прогнозованого високого ризику розвитку преєклампсії отримували комплекс профілактичного лікування, який включав: антиагрегантну терапію, коррекцію рівня гомоцистеїну і гіперхолестеринемії. Розроблена етіопатогенетична концепція прогнозування і профілактики преєклампсії, асоційованої з тромбофілією. Розроблена тактика дозволила нормалізувати показники згортання крові, обміну ліпідів, знизити концентрацію маркерів тромбофілії. Доказано необхідність раннього і тривалого застосування розробленого профілактичного комплексу, що дозволяє забезпечити повноцінність імплантації, уникнути пошкодження ендотелію і запобігти розвитку патологічного кола преєклампсії. Результатом профілактичного лікування стало зменшення випадків преєклампсії в 6,5 раз (p < 0,05), кількості ускладнених родов в 3 рази (p < 0,05), преждевременно родов в 6,5 рази (p < 0,05), затримки розвитку плода в 9,8 рази (p = 0,003), збільшення маси тіла новонароджених в 1,24 рази (p = 0,02).

**Abstract. Clinical management of pregnant women with the risk of pre-eclampsia developing. Loskutova T.O.**

*Hypertensive disorders in pregnancy remain important problem of modern obstetrics, their frequency being 2-8% with no tendency of decreasing. To identify pregnant women with high risk and to conduct preventive treatment is very important for the practitioner. The aim of the study was to develop and justify differential management of pregnant women depending on the risk of preeclampsia. 131 pregnant women in I trimester were tested to determine the risk of hypertensive disorders. Prediction model allows to identify pregnant women with risk of hypertensive disorders according to the results of testing thrombophilia genes (presence of 455G → A polymorphism in the gene for fibrinogen β and 4G/5G in gene of plasminogen activator inhibitor - type 1), the level of antibodies to β2 glycoprotein-1, the level of D-dimer and the value of atherogenicity coefficient. Pregnant women with high risk of hypertensive disorders, received prophylactic treatment complex. This complex included antiplatelet therapy, correction of hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia levels. Etiopathogenic concept of prediction and prevention of pre-eclampsia associated with thrombophilia was proposed. The proposed scheme of preventive treatment allowed to normalize blood clotting parameters, lipid metabolism, to reduce the number of thrombophilia markers. The necessity of early and long-term administration of prophylactic complex was proved. This management prevents endothelial damage and development of pathological range of pre-eclampsia. The results of prophylactic treatment were the reduction of preeclampsia cases by 6,5 times (p < 0.05), number of complicated deliveries by 3 times (p < 0.05), number of preterm birth by 6,57 times (p < 0.05), cases of growth retardation by 9,8 times (p = 0.003), increase of newborns' weight by 1,24 times (p = 0.02).*

Проблема вибору тактики ведення вагітних групи ризику розвитку преєклампсії (ПЕ) викликає постійно високий практичний та науковий інтерес, що зумовлено високою частотою ПЕ (2-8%), а також тяжкістю ускладнень для матері й дитини, що спостерігаються при цьому. Для лікаря-практика принципово важливим є визначити вагітних групи високого ризику розвитку ПЕ та тактику їхнього ведення. До факторів, які значно збільшують ризик розвитку ПЕ у вагітних та діють у сукупності, належать мультигенні та комбіновані форми тромбофілії. У дослідженні Woodham P.C. et al. (2011) [8] було показано, що жінки з обтяженим анамнезом і несприятливими наслідками попередніх вагітностей потребують тестування для визначення виду тромбофілії та проведення превентивного лікування при наступних вагітностях. Зазвичай групи ризику ПЕ формуються на підставі даних про обтяжений акушерський, соматичний, сімейний анамнез, екстрагенітальні захворювання [9,10], однак при

цьому не враховується взаємний вплив факторів ризику на ймовірність розвитку ПЕ.

На сьогоднішній час немає чітко сформованих підходів щодо профілактики преєклампсії у вагітних зі спадковими та набутими формами тромбофілії. Згідно з Наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 року, профілактика ПЕ передбачає призначення вагітним групи ризику ацетилсаліцилової кислоти 60-100 мг/добу, починаючи з 20 тижня вагітності, препаратів кальцію 2 г/добу з 16 тижнів вагітності та включення до раціону харчування морських продуктів із високим вмістом поліненасичених жирних кислот [3]. Однак отримані останнім часом дані свідчать про необхідність призначення низьких доз аспірину з метою попередження преєклампсії, починаючи з ранніх термінів вагітності, ще на етапі формування плаценти [7]. Крім того, превентивне лікування у вагітних групи високого ризику розвитку ПЕ повинно впливати на інші

складові ендотеліопатії: гіпергомоцистеїнемію, оксидативний стрес.

Метою дослідження стала розробка та обґрунтування диференційованої тактики ведення вагітних залежно від групи ризику розвитку ПЕ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для розробки диференційованої тактики ведення була обстежена 131 вагітна в I триместрі вагітності. Вагітні були протестовані за запропонованим нами способом прогнозування ПЕ для з'ясування групи ризику розвитку ПЕ [1].

За результатами тестування були сформовані групи дослідження:

- вагітні зі значеннями вірогідності розвитку прееклампсії менше ніж 0,683 сформували групи низького ризику (НР) розвитку ПЕ – 84 вагітні. Ці вагітні спостерігались відповідно до діючих клінічних протоколів та наказів МОЗ України;

- вагітні зі значеннями вірогідності розвитку ПЕ більше ніж 0,683 склали групу високого ризику (ВР) розвитку ПЕ – 47 вагітних. Групу ВР було поділено на 2 підгрупи: основну (О) – 23 вагітні, які отримували запропонований нами комплекс диференційованої профілактики ПЕ, та порівняння (П) – 24 вагітні, які отримували традиційний комплекс профілактики згідно з діючим клінічним протоколом МОЗ України.

Диференційований комплекс профілактики включав: ацетилсаліцилову кислоту 75 мг/добу (кардіомагніл) з 14-38 тижня вагітності; фолієву кислоту 0,8 мг/добу або 4 мг/добу при гіпергомоцистеїнемії та/або гомозиготній мутації гена MTHFR 677TT та вітаміни групи В: октоціамін (вітамін В1) – 25 мг/добу, рибофлавін (вітамін В2) – 2,5 мг/добу, піридоксину гідрохлорид (вітамін В6) – 40 мг/добу, цианокобаламін (вітамін В12) – 0,25 мг/добу (нейровітан) протягом всієї вагітності та 1 місяць після пологів; поліненасичені жирні кислоти: етиловий ефір ейкозапентаєнової кислоти 300 мг/добу, етиловий ефір докозагексаєнової кислоти – 200 мг/добу, альфа-токоферол – 2 мг/добу (вітрум кардіо омега 3) протягом всієї вагітності.

У всіх вагітних був проведений забір крові з метою визначення генних поліморфізмів, стану системи гемостазу, обміну ліпідів, рівня антифосфоліпідних антитіл (АФА). Дослідження, окрім генетичних, проводили на 8-9 та 24-26 тижнях вагітності.

Дослідження генетичних поліморфізмів проводили шляхом алейлспецифічної полімеразної ланцюгової реакції, з подальшою детекцією методом електрофорезу в 3% агарозному гелі. Використовувався комплект реагентів «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех» (Росія) для

визначення поліморфізмів у геномі людини: 675 5G → 4G в гені інгібітора активатора плазміногену -1, поліморфізм 455 G → A в гені фібриногену β, поліморфізм 677 C → T в гені метілен-тетрагідрофолатредуктази (MTHFR).

Дослідження функціональної активності тромбоцитів і активності фактора Віллебранда проводили на агрегометрі AP 2110 «СОЛАР» (Білорусія). Для діагностики внутрішньосудинного згортання крові визначали розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), фенантроліновим тестом за допомогою діагностичуму «РФМК-тест» фірми Технологія Стандарт (Росія), а також рівень Д-дімеру в плазмі крові імунотурбодиметричним аналізом за допомогою латекс-тесту «Tina-quant a D-Dimer» (Roche Diagnostics, США) на системі Roche/Hitachi Cobas c 6000.

Визначення концентрації загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові проводилося на автоматичному аналізаторі «Biochemistry Analyzer 88», з використанням реактивів «Біо-Ла-Тест» (Lachema-Pliva, Чеська Республіка). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою:  $КА = (3ХС - ХСЛПВЩ) / ХСЛПВЩ$ .

Визначення сумарних антитіл класів Ig M і Ig G до β2 глікопротеїну 1 проводили методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) у сироватці крові за допомогою реагентів виробництва «Orgentec Diagnostica GmbH» (Німеччина).

Статистичний аналіз виконували за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 і GrafPad Prism 5 для Windows. Для порівняння якісних показників використовували критерій χ<sup>2</sup>. Для зручності розрахунків кожному генотипу (нормальна гомозигота, гетерозигота і патологічна гомозигота) були привласнені номери 1, 2 і 3 відповідно. Для порівняння кількісних величин використовували непарний критерій t. За значущий брали рівень достовірності p<0,05 [5].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Значення вірогідності розвитку ПЕ за розробленою нами формулою у вагітних групи НР становило 0,12±0,018, що істотно нижче за результат групи ВР (0,79±0,04, p<sub>НР</sub><0,001): у групі О (0,75±0,07, p<sub>НР</sub><0,001), у групі П (0,82±0,07, p<sub>НР</sub><0,001). Під час спостереження у 3 (14,3%) пацієнток групи П вагітність перервалася у термінах 10-14 тижнів, у групі О переривання вагітності не встановлено, у групі НР це відбулось у 3 (3,7%) пацієнток.

Розподіл клініко-анамнестичних чинників ризику у вагітних ВР відрізнявся від групи НР ( $p < 0,05$ ): індекс маси тіла був більше в 1,06 разу ( $24,46 \pm 0,75$  проти  $22,97 \pm 0,35$ ), ожиріння діагностовано в 4,17 разу частіше (14,89% проти 3,57%), мимовільне переривання вагітності у 2,46 разу частіше (46,81% проти 19,05%). Серед екстрагенітальних захворювань у групі ВР (в 4,17 рази) здебільшого спостерігаємо нейроциркуляторну дистонію за гіпертонічним типом та (в 2,98 разу) варикозну хворобу нижніх кінцівок ( $p_{НР} < 0,05$ ).

Вивчення розподілу генних поліморфізмів у досліджуваних групах показало достовірні відмінності між групою НР і групами ВР (табл. 2), а саме: меншу кількість нормальних гомозигот гена *PAI-1* 5G/5G в групі ВР та в групі П ( $p < 0,05$ ), більшу кількість мутантних гомозигот гена *PAI-1* 4G/4G в цих же групах ( $p < 0,05$ ); меншу кількість нормальних гомозигот гена фібриногену  $\beta$  455 GG в групі ВР ( $p < 0,05$ ). Достовірних відмінностей у розподілі генних поліморфізмів між групами О і П не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 2

**Розподіл генних поліморфізмів у вагітних груп дослідження n (P, %)**

Групи дослідження	Генотип		
	<b>PAI-1 5G/4G</b>		
	5G/5G	5G/4G	4G/4G
ВР, n=47	9 (19,5) <sup>НР</sup>	33 (46,81)	16 (34,04) <sup>НР</sup>
О, n=23	4 (17,39)	12 (52,17)	7 (30,43)
П, n=24	3 (12,5) <sup>НР</sup>	11 (45,83)	10 (41,67) <sup>НР</sup>
НР, n=84	32 (38,1)	41 (48,81)	11 (13,1)
<b>Фібриноген <math>\beta</math> 455 G→A</b>			
	GG	GA	AA
ВР, n=47	21 (44,68) <sup>НР</sup>	16 (34,04)	10 (21,28)
О, n=23	10 (43,48)	8 (34,78)	5 (21,74)
П, n=24	11 (45,83)	8 (33,33)	5 (20,83)
НР, n=84	55 (65,48)	22 (26,91)	7 (8,33)
<b>MTHFR 677 C→T</b>			
	CC	CT	TT
ВР, n=47	25 (53,19)	18 (38,3)	4 (8,51)
О, n=23	11 (47,83)	10 (43,48)	2 (8,7)
П, n=24	14 (58,33)	8 (33,33)	2 (8,33)
НР, n=84	57 (67,86)	23 (27,38)	4 (4,76)

Примітка. <sup>НР</sup> - різниця показників статистично вірогідна з групою НР ( $p < 0,05$ ).

Порівняльний аналіз вмісту АФА в І триместрі дав змогу виявити такі відмінності в групах ВР порівняно з групою НР ( $4,21 \pm 0,43$  МО/мл,  $p < 0,001$ ): кількість антитіл Ig M/G до  $\beta 2$  ГП-1 в О групі ( $6,2 \pm 0,79$  МО/мл) була більше – в 1,47 разу, у групі П ( $6,76 \pm 0,89$  МЕ/мл) – в 1,61 разу. Кількість антитіл до  $\beta 2$  ГП1 в другій половині вагітності мала тенденцію до зменшення в усіх групах, але вірогідно зменшилась в 1,58 разу в

групі О ( $4,03 \pm 0,58$  МО/мл,  $p_{O1} = 0,04$ ) та не мала відмінностей від групи НР ( $3,9 \pm 0,25$  МО/мл,  $p_{O2} > 0,05$ ). У групі П кількість антитіл перевищувала показник групи НР в 1,39 разу ( $5,43 \pm 1,04$  МО/мл,  $p_{HP2} = 0,04$ ).

Концентрація гомоцистеїну в О групі переважала в 1,5 разу ( $10,61 \pm 1,49$  мкмоль/л,  $p = 0,03$ ), у групі П – в 1,6 разу ( $11,36 \pm 0,9$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ) порівнюючи з показниками групи НР

(7,08±0,72 мкмоль/л). У другій половині вагітності рівень гомоцистеїну в О групі зменшився в 1,4 разу (7,58±2,33 мкмоль/л) та не відрізнявся від групи НР – 7,72±0,63 мкмоль/л. У групі П рівень гомоцистеїну збільшився в 1,01 разу (11,46±0,6 мкмоль/л) та вірогідно перевищував показник групи О (p=0,03) та групи НР (p=0,0019).

Коефіцієнт атерогенності в I триместрі між дослідженими групами не відрізнявся (p>0,05) та становив у групі НР 3,49±0,12, в групах О та П 3,59±0,16. У II половині групи НР збільшення атерогенних фракцій відбувалось на тлі збільшення антиатерогенних фракцій, що не призвело до збільшення КА (3,38±0,13, p<sub>НР1</sub>>0,05). У групі О вірогідного збільшення КА та різниці з групою НР не було (3,79±0,17, p<sub>О1, НР2</sub>>0,05). У групі П, що не отримувала превентивне лікування, збільшення атерогенних фракцій та недостатнє збільшення антиатерогенних ЛПВЩ призвело до збільшення коефіцієнту атерогенності (4,2±0,26, p<sub>П1, НР2</sub><0,05).

Аналіз рівня маркерів тромбофілії встановив імовірні відмінності кількості Д-дімеру, РФМК між групами спостереження. Концентрація Д-дімеру перевищена в 3,5 разу в групі О (1,4±0,4 мкг/мл), у 2,02 разу в групі П (0,89±0,1 мкг/мл) (p<0,001) відповідно до значення групи НР (0,44±0,02 мкг/мл). Такий високий рівень Д-дімеру в групі О пов'язано з тим, що три вагітні цієї групи вже на початку вагітності мали високі показники, що становили 3,84, 5,15, 7,25 мкг/мл. Крім того, оскільки серед них дві вагітні мали гомозиготну мутацію протромбіну 20210 AA, одна – ускладнений тромбозом анамнез та гетерозиготну мутацію FVL, то з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень та відповідно до рекомендацій American College of Chest Physicians (2012) [6] щодо профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень та ускладнень вагітності у вагітних з тромбофілією вони додатково отримували НМГ – надропарин кальцію 0,3 мл підшкірно протягом вагітності та 1 тиждень після пологів. Кількість РФМК була більшою в 2,18 разу в О групі (9,7±1,1 мг/%) та в 1,96 разу в групі П (8,7±0,9 мг/%) (p<0,001), порівнюючи з групою НР (4,45±0,3 мг/%). Між групами О і П істотних відмінностей не виявлено (p>0,05). У другій половині вагітності рівень РФМК в О групі дещо зменшився – в 1,14 разу (8,5±0,6 мг/%, p<sub>О1</sub>>0,05, p<sub>НР2</sub><0,05), проте був більшим в 1,46 разу, ніж у групі НР (5,8±0,3 мг/%, p<sub>НР1</sub><0,05). У групі порівняння рівень РФМК залишався стабільно високим (12,25±1,3 мг/%, p<sub>П1</sub><0,05) і був вірогідно більше

в 2,11 разу, ніж у групі НР (p<sub>НР2</sub><0,05), та в 1,43 разу, ніж в О групі (p<sub>О2</sub><0,05).

Кількість тромбоцитів між групами на початку вагітності не відрізнялась та становила (213,3±8,6)\*10<sup>9</sup>/л, (208,8±8,1)\*10<sup>9</sup>/л та (222,4±3,93)\*10<sup>9</sup>/л в групах О, П та ВР відповідно (p>0,05). Ступінь агрегації тромбоцитів був більшим в 1,28 та в 1,34 разу (p<0,05) у групах О (68,76±5,5 %) та П (72,35±5,6 %) відповідно, порівняно з групою НР (53,86±3,6%).

Вивчення показників судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу при повторному обстеженні доводить, що найбільше зниження кількості тромбоцитів відбулось у групі П: в 1,16 разу, зважаючи на рівень I триместру (179,5±11,8)\*10<sup>9</sup>/л, (p<sub>П1</sub><0,047), у групі НР ((203,5±6,4)\*10<sup>9</sup>/л, p<0,05) їх кількість зменшилась в 1,09 разу. Кількість тромбоцитів у групі О (191,0±7,3)\*10<sup>9</sup>/л, (p<sub>О1, НР2</sub>>0,05) істотно не змінилась.

З терміном вагітності відзначено збільшення ступеня агрегації тромбоцитів: у П групі (81,05±9,3)%, (p<sub>П1</sub>>0,05) – в 1,12 разу, у групі НР (59,46±4,6)%, (p<sub>НР1</sub>>0,05) – в 1,1 разу відповідно, крім того, у групі П він був переважно вищим, ніж у групі НР (p<0,05). У групі О відбулось незначне зниження ступеня агрегації тромбоцитів (63,71±8,9) %, (p<sub>О1</sub>>0,05), що істотно не відрізнялось від групи НР2 (p>0,05).

Проведення запропонованої диференційованої схеми профілактики у вагітних мало сприятливий вплив на перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених. У групі, що отримувала профілактичний комплекс, розвиток прееклампсії ускладнював перебіг вагітності вірогідно рідше, ніж у групі П (p<sub>О</sub>=0,02) та не відрізнявся від групи НР (p>0,05) (табл. 3).

Ускладнення перебігу гестаційного процесу розвитком ПЕ призвело до більш частих передчасних пологів, низьких ваго-ростових характеристик, частішим ускладненням пологів та незадовільними наслідками для плода серед представниць групи порівняння. У групі П середній строк пологів був вірогідно меншим (35,48±1,1 тижня), ніж у групі О (38,0±0,5 тижня, p=0,04) та в групі НР (38,3±0,4 тижня, p=0,003). Середня маса новонароджених у групі П (2548±199 г) була в 1,24 разу менша, ніж у групі О (3150±139 г, p=0,02), в 1,33 разу менша, ніж у групі НР (3380±60,9 г, p<0,0001).

Ускладнених пологів в О групі (17,4%) було в 3,0 рази менше, ніж у П (52,4%, p<0,05). Недоношеність в О групі реєструвалась в 7,66 (4,35% проти 33,33%) разу менше, ЗРП – у 9,8 разу (8,7% проти 42,9%, p<0,05), ніж у новонароджених групи П.

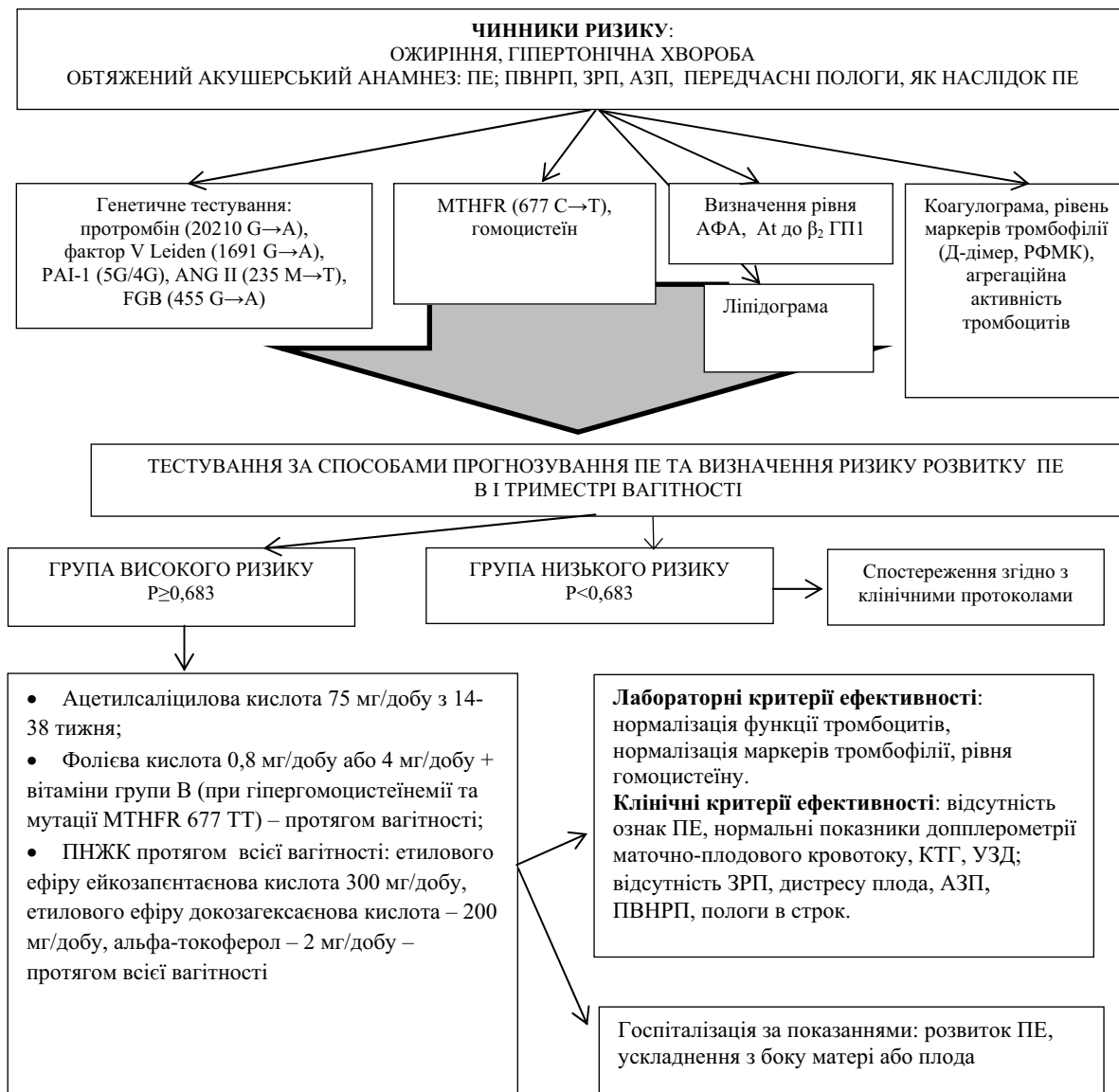
## Частота преєклампсії в групах спостереження, n (P,%)

Групи	ПЕ легкого ступеня	ПЕ середнього ступеня	Загалом
О (n=23)	1 (4,35)	1 (4,35) <sup>П</sup>	2 (8,7) <sup>П</sup>
П (n=21)	3 (14,3)	6 (28,6) <sup>НР,О</sup>	12 (57,1) <sup>НР,О</sup>
НР (n=81)	2 (2,47)	0 (0,0) <sup>П</sup>	2 (2,47) <sup>П</sup>

Примітка. <sup>О, П, НР</sup> - різниця показників статистично вірогідна з відповідними групами О, П та НР (p<0,05).

Оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині в О групі була більшою в 1,16 разу, на 5 хвилині – в 1,13 разу, ніж у групі П (p<0,05). У групі П оцінка була переважно нижче, ніж у групі НР (p<0,05) на 1 хвилині – в 1,22 разу (p<0,001), на 5 хвилині – в 1,17 разу (p<0,001).

Таким чином, проведене дослідження дозволяє сформулювати етіопатогенетичну концепцію прогнозування і профілактики преєклампсії (рис.).



Етіо-патогенетична концепція прогнозування  
та профілактики преєклампсії, асоційованої з тромбофілією

Отже, ефективність та успіх лікувально-профілактичних заходів залежить від цілісного, комплексного підходу до кожної вагітної, а також повноти та якості етіопатогенетичного обстеження, індивідуального і своєчасного підходу до вибору профілактичних програм та контролю впродовж усієї вагітності. Своєчасне призначення профілактичного лікування впливає на ранні етапи імплантації, інвазію трофобласта й плацентацию, що дає змогу забезпечити повноцінність зазначених процесів та уникнути пошкодження ендотелію, порушення плацентарного кровотоку й розвитку хибного кола патологічних процесів, властивих ПЕ.

### ВИСНОВКИ

1. Тактика спостереження за вагітними повинна включати:

а) при взятті вагітних на облік необхідно проводити тестування для визначення групи ризику розвитку прееклампсії;

б) у вагітних групи високого ризику розвитку прееклампсії необхідно проводити динамічне дослідження показників системи гемостазу, маркерів тромбофілії, рівня гомоцистеїну, показників ліпідограми;

с) вагітним групи ризику показано профілактичне лікування для корекції виявлених порушень, контроль рівня артеріального тиску, протеїнурії та госпіталізація за необхідності.

2. Розроблений алгоритм прогнозування і профілактики прееклампсії, який ґрунтується на визначенні групи ризику розвитку прееклампсії, динамічного спостереження та диференційованої схеми профілактичного лікування дозволяє покращити перебіг вагітності, зменшити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лоскутова Т.О. Ефективність прогнозування прееклампсії у вагітних / Т.О. Лоскутова // Медичні перспективи – 2014. – Т. XIX, №1. – С. 101-107.

2. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности: методические рекомендации / В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, А.С. Глозов [и др.]; под ред. В.С. Баранова и Э.К. Айламазяна. – СПб.: «Из-во Н-Л», 2009. – 68 с.

3. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: наказ від 31.12.2004 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – № 676.

4. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии. Руководство для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова, Е.Б. Передеряева [и др.] - М.: Триада – X, 2008.-152 с.

5. Турчин В.Н. Теория вероятностей и математическая статистика. Основные понятия, примеры и задачи / В.Н. Турчин. – Днепропетровск: ИМА-ПРЕСС, 2012. – 576 с.

6. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / H. Gordon Guyatt, A. Elie, Crowther M [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 141, N 2, Suppl. – P. 7S-47S.

7. Clinical and geographical variation in prophylactic and therapeutic treatments for pre-eclampsia in the UK / L.C. Chappell, P. Seed, S. Enye [et al.] // BJOG. – 2010. – Vol. 117, N 6. – P. 695-700.

8. Routine antenatal thrombophilia screening in high-risk pregnancies: a decision analysis / P.C. Woodham, K.A. Boggess, M.O. Gardner [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2011. – Vol. 28, N 6. – P. 495-500.

9. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community / F. Milne, C. Redman, J. Walker [et al.] // BMJ. – 2005. – Vol. 330. – P. 576-580.

10. WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia – Geneva. Switzerland: World Health Organization, 2011. – 38 p.

## REFERENCES

1. Loskutova TO. [Effectiveness of prognosis of preeclampsia in pregnancy]. Medichni perspektivy. 2014;XIX (1):101-7. Ukrainian

2. Baranov VS, Ivashchenko TE, Glotov AS. [Determination of genetic predisposition to certain diseases common in pregnancy: guidelines]. SPb.: «Iz-vo N-L». 2009;68. Russian.

3. [On approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care: Order of 31.12.2004 № 676]. Ministerstvo okhoroni zdorov'ya Ukraïni. K; 2004. Ukrainian.

4. Makatsariya AD, Bitsadze VO, Baymuradova SM, Perederyeva EB. [Prevention of recurrent pregnancy complications in terms of thrombophilia. Guide for Physicians]. M.: Triada Kh. 2008;152. Russian.

5. Turchin VN. [Probability theory and mathematical statistics. Basic concepts, examples and tasks]. Dnipropetovsk: IMA-PRESS. 2012;576. Russian.

6. Gordon Guyatt H, Elie A, Crowther M. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th edition: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2)(suppl.):7S-47S.

7. Chappell LC, Seed P, Enye S. Clinical and geographical variation in prophylactic and therapeutic treatments for pre-eclampsia in the UK. *BJOG*. 2010;117(6):695-700.

8. Woodham PC, Boggess KA, Gardner MO. Routine antenatal thrombophilia screening in high-risk pregnancies: a decision analysis. *Am. J. Perinatol*. 2011;28(6):495-500.

9. Milne F, Redman C, Walker J. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of preeclampsia in the community. *BMJ*. 2005;330:576-80.

10. WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva. Switzerland: World Health Organization. 2011;38.

Стаття надійшла до редакції  
12.11.2014



УДК 618.39-021.3:616-005.6:575.113

**К.В. Воронін,  
Н.В. Давиденко<sup>1</sup>,  
Т.О. Лоскутова**

## **МУЛЬТИГЕННІ ФОРМИ ТРОМБОФІЛІЇ ПРИ ЗВИЧНОМУ НЕВИНОШУВАННІ ПЛОДА**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

*кафедра акушерства та гінекології*

*(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)*

*вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна*

*КЗ «Дніпропетровський центр первинної медико-санітарної допомоги № 3»<sup>1</sup>*

*(гол. лікар – О.П. Ральченко)*

*вул. Панікахи, 53, Дніпропетровськ, 49040, Україна*

*SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"*

*Department of obstetrics and gynecology*

*Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine*

*MI "Dnipropetrovsk center of primary health care N 3»<sup>1</sup>*

*Panikahy str., 53, Dnipropetrovsk, 49040, Ukraine*

*e-mail: natali2303@yandex.ua*

**Ключові слова:** вагітність, звичне невиношування, поліморфізм генів, тромбофілія, група ризику

**Key words:** pregnancy, habitual miscarriage, gene polymorphism, thrombophilia, risk group

**Реферат.** Мультигенные формы тромбофилии при обычном невынашивании плода. Воронин К.В., Давиденко Н.В., Лоскутова Т.А. Невынашивание беременности является актуальной проблемой современного акушерства. Частота невынашивания беременности составляет 10-25% всех беременностей, а привычное невынашивание беременности наблюдается у 5%. Привычное невынашивание беременности рассматривается как типичное мультифакториальное заболевание, то есть сочетанный результат экспрессии функционально ослабленных вариантов многих генов на фоне неблагоприятных внешних и внутренних факторов. Генетическая природа привычного невынашивания беременности включает группы генов, отвечающих за нарушения в системе гемостаза и эндотелиальной дисфункции. Целью исследования стало определение частоты и роли сочетаний аллельных вариантов генов тромбофилии и эндотелиальной дисфункции в развитии привычного невынашивания беременности. 109 женщин с привычным невынашиванием беременности и 34 условно здоровых беременных были протестированы с помощью аллель специфической полимеразной цепной реакции и определены генетические полиморфизмы факторов свертывания крови и фибринолиза (1691 G → A фактора V Leiden, 20210 G → A протромбина, 5G / 4G PAI-1, -455 G → A фибриногена β) и эндотелиальной дисфункции (192 Q → R PON-1, 677 C → T MTHFR). Проведенное исследование показало целесообразность обследования женщин с привычным невынашиванием беременности на наличие наследственных дефектов в системе гемостаза (мутации генов фактора V Leiden, протромбина 20210G → A, полиморфизм гена PAI-1 5G/4G, фибриногена β -455 G → A) и эндотелиальной дисфункции