

УДК 618.3:616.8-009.24]-036.3 : 616.151.5

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

© Бен Амор Мариам, Е. П. Гнатко, Е. И. Турос, Н. В. Брезицкая

Проведен анализ результатов исследования показателей гемостаза у беременных с преэклампсией различной степени тяжести в третьем триместре. Установлено, что наиболее выраженное изменение величин показателей наблюдаются у беременных, имеющих факторы риска осложнений преэклампсии, ранние ее клинические проявления, генетический полиморфизм. Отмечены изменения величин показателей системы гемостаза в соответствии со степенью тяжести данного осложнения

Ключевые слова: преэклампсия, степени тяжести, факторы риска, показатели системы гемостаза, генетический полиморфизм

Preeclampsia it is a serious complication of pregnancy that is a main cause of maternal perinatal morbidity and lethality. In multifactorial genesis of development of this state the main role is played by homeostasis disturbance.

Aim of research: *to assess the parameters of hemostasis system in pregnant with preeclampsia of the different severity using the risk factors, genetic polymorphism of folate metabolism genes and blood coagulation.*

Material and methods. *There were examined 155 pregnant women of reproductive age in 3 trimester of pregnancy: 123 – with preeclampsia of the different severity and 32 – with physiological pregnancy course (control). The analysis of risk factors was carried out by the elaborated questionnaire with point assessment. There were studied the genes of folate cycle (MTHFR C677T, MTRR I122Met (66-a-g) and coagulation factors (F5 G1691A, F2 G20210A). There were assessed the parameters of quantity of platelets, fibrinogen level, values of prothrombin index (PTI), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT). The results were processed using the programs of processing of electric tables «Excel 7,0 for Windows XP».*

Results. *It was established, that the expressed changes (decrease of platelets quantity, increase of fibrinogen level, increase of PTI value, decrease of INR and APTT) were noted in pregnant women that had the high point (≥ 5) of preeclampsia risk factors, early clinical manifestations of these complication (up to the 34 week of pregnancy), gene polymorphism (heterozygous variant of studied polymorphisms and their complication). There was noted the correspondence between the hemostasis system and severity degree of given complication.*

Conclusions. *Analysis of values of parameters of hemostasis system in pregnant women with preeclampsia in the third trimester taking into account the risk factors and genetic predisposition has a prognostic value for the assessment of obstetric and perinatal risk and choice of tactics of conducting pregnancy and delivery*

Keywords: *preeclampsia, severity degree, risk factors, parameters of hemostasis system, genetic polymorphism*

1. Введение

Преэклампсия – серьезное осложнение беременности, являющееся одной из ведущих причин материнской, перинатальной заболеваемости и смертности [1]. Несмотря на многочисленные исследования в данной проблеме во всем мире до сих пор остаются неутешительными результаты лечебных и профилактических мероприятий для существенного улучшения акушерских и перинатальных исходов.

По данным различных авторов преэклампсия осложняет 2–18 % всех беременностей [2, 3]. В Украине частота ее составляет 3,1–8,6 % и не имеет стойкой тенденции к снижению [4, 5]. К тому же, большинство авторов отмечают рост ее тяжелых форм [6].

Перинатальная смертность при преэклампсии может достигать 30 %, а перинатальная заболеваемость возрастает почти втрое [2, 7].

Анализ современной научной литературы свидетельствует о том, что патогенез преэклампсии сложен и отражает мультифакториальную структуру данного осложнения беременности [7, 8]. Однозначным является положение, согласно которого в генезе развития данного состояния важную роль играют

нарушения гемостаза [8, 9]. Среди факторов риска развития данного осложнения беременности выделяют полиморфные варианты генов, ответственные за развитие гиперкоагуляции [4, 8]. Многочисленные исследования в этом направлении подтверждают необходимость оценки различных звеньев этой системы во время беременности у женщин с риском развития преэклампсии для проведения профилактических мероприятий и обеспечения благоприятных исходов беременности.

2. Обоснование исследования

По данным литературы основными причинами неблагоприятных исходов беременности являются кровотечения, гипертензивные расстройства и тромбоэмболические осложнения, декомпенсация плацентарных нарушений [9]. Научными исследованиями показано, что характерная для окончания беременности умеренная степень гиперкоагуляция, являющаяся физиологическим механизмом обеспечения остановки кровотечения при гемохориальном типе плацентации, значительно возрастает при преэклампсии, что и обуславливает целый ряд акушер-

ских и перинатальных осложнений [7]. Исследования последних лет, в основном предусматривают прогностические возможности развития преэклампсии, лечебно-профилактические подходы с ранних сроков беременности [4]. Однако остается еще ряд вопросов относительно ведения беременных с преэклампсией в третьем триместре и в родах. Если в отношении ведения тяжелой степени преэклампсии мнения более однозначны, то в отношении средней степени тяжести еще требуется дальнейшая оценка. В этом плане прогностическое значение имеет не столько уже само наличие преэклампсии, сколько характер ее осложнений для матери и плода.

Исследования изменений различных звеньев системы гемостаза у беременных с преэклампсией различной степени тяжести при наличии факторов анамнестического и генетического риска должны позволить своевременно оценить характер и степень тяжести осложнения и выбрать адекватную тактику ведения беременности и родов.

3. Цель исследования

Оценить показатели системы гемостаза у беременных с преэклампсией различной степени тяжести с учетом факторов риска, полиморфизма генов фолатного обмена и свертывания крови.

4. Материал и методы исследования

Клинико-лабораторное обследование беременных проводилось на базе городского родильного дома № 6 г. Киева. Исследование по определению полиморфных вариантов генов проведено на базе Государственного учреждения «Институт общественного здоровья им. А. Н. Марзеева НАМНУ» в лаборатории качества воздуха.

Обследовано 155 беременных репродуктивного возраста в 3 триместре беременности: 123 – с преэклампсией различной степени тяжести и 32 – с физиологическим течением беременности (контроль). Все обследованные – жительницы г. Киева, украинки.

Диагноз преэклампсии и степень ее тяжести определяли по результатам клинико-лабораторного обследования в соответствии с Приказом МЗ Украины относительно гипертензивных состояний во время беременности [10].

Среди пациенток с преэклампсией легкая степень была установлена у 35 (28,5 %), средняя – у 39 (31,7 %) и тяжелая – у 49 (39,8 %).

Оценка факторов риска развития осложнений преэклампсии проводилась по разработанной анкете, включающей данные о соматическом и репродуктивном здоровье, особенностях предыдущих беременностей и их исходах. По установленным факторам риска (наличие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, тромботических осложнений, повышенной массы тела или ожирения, аномальных маточных кровотечений, невынашивания, преждевременных родов, аномалий расположения плаценты, преэклампсии, плацентарной дисфункции, задержки

роста плода) определялась бальная оценка степени риска: ≥ 2 – низкая, ≥ 4 – средняя, ≥ 5 – высокая.

При лабораторном обследовании оценивались показатели гемостаза (количество тромбоцитов, уровень фибриногена, величины протромбинового индекса (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Исследования проводились на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-3200.

Кроме необходимых клинико-лабораторных исследований у всех беременных после получения информированного согласия был проведен забор крови для изучения генов ферментов фолатного цикла (MTHFR C677T, MTRR II e22Met (66a-g) и факторов свертывания (F5 G1691A, F2 G20210A).

Для установления полиморфных вариантов генов была использована полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (Real-Time PCR), в которой используются флуоресцентно меченые реагенты с регистрацией данных на мониторе компьютера прибора «CFX96» фирмы BioRad (USA).

Выделение ДНК проводили из замороженной цельной венозной крови сорбентным методом с использованием набора «ДНК-сорб В» (Ампли Сенс®, Россия). Для амплификации фрагментов генов факторов свертывания (F5 G1691A, F2 G20210A) и генов ферментов фолатного цикла (MTHFR C677T, MTRR II e22Met (66a-g)) использовали диагностические наборы для определения полиморфизмов в геноме человека методом полимеразной цепной реакции «SNP-Экспересс-SHOT» ТОВ НВФ «Литех» (г. Москва). Детекция продуктов амплификации осуществлялась на аппарате «CFX96» фирмы BioRad (США) автоматически в режиме реального времени.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась методами математического и статистического анализа с определением средних величин (M+m), коэффициента Стьюдента и показателя достоверности (статистически достоверными считали разницу $p < 0,050$), критерия χ^2 , отношения шансов (OR) с использованием программ обработки электронных таблиц «Excel 7. 0 for Windows XP».

5. Результаты исследования

Средний возраст беременных с легкой степенью преэклампсии составил $25,3 \pm 0,9$, со средней – $26,5 \pm 1,0$, с тяжелой – $27,4 \pm 1,1$, в контрольной группе – $24,0 \pm 0,8$ года. Первородящих с легкой степенью тяжести было – 14 (40 %), средней – 9 (23,1 %), тяжелой – 2 (4,1 %); повторнородящих соответственно – 21 (60,0 %), 30 (76,9 %), 47 (95,9 %). Преэклампсия в прошлых беременностях отмечена среди пациенток с легкой степенью у 2-х (9,5 %), средней – 7 (23,3 %) и тяжелой – 19-ти (40,4 %). Оперативное родоразрешение в связи с преэклампсией и ее осложнениями имели в анамнезе 1 (4,8 %) пациентка с легкой степенью, 3 (42,9 %) – средней и 11 (57,9 %) – тяжелой.

В данную беременность преэклампсия развивалась до 32 недель у 25-ти (20,3 %) беременных,

причем у 10-ти (28,6 %) пациенток со средней и 15-ти (30,6 %) тяжелой степенью.

Анализ результатов анкетирования и установления прогностической степени риска развития осложнений преэклампсии у обследованных беременных (табл. 1) показал, что высокие значения балльной оценки чаще отмечались у пациенток с преэклампсией, чем у женщин контрольной группы.

Таблица 1

Оценка степени риска развития преэклампсии по данным анамнеза у обследованных беременных, %

| Степень риска, баллы | Физиологическая беременность n – 32 | Преэклампсия, степени тяжести | | | | |
|----------------------|--|-------------------------------|-------------|-------------------|---|-------------------|
| | | легкая n – 35 | | средняя n – 39 | | тяжелая n – 49 |
| | | n | % | n | % | |
| = 0 | 23 (71,9 %) | 25 (71,4 %) | 5 (12,8 %) | 4 (8,2 %) | | |
| ≥ 2 баллов | 6 (18,8 %) | 7 (20,0 %) | 7 (17,9 %) | 7 (14,3 %) | | |
| ≥ 4 баллов | 3 (9,4 %) | 3 (8,6 %) | 16 (41,0 %) | 20 (40,8 %) | | |
| ≥ 5 баллов | 0 | 0 | 11 (28,2 %) | 18 (36,7 %) | | |

Частота наивысшей оценки степени риска (≥5 баллов) у беременных со средней степенью тяжести преэклампсии составляла 28,2 %, тяжелой – 36,7 %. Такой оценки среди беременных с физиологической беременностью и преэклампсией легкой степени не отмечалось.

С помощью молекулярно-генетического исследования была изучена частота генотипов по генам MTHFR, FII G20210A, FV G1691A и выяснена частота распределения аллелей изучаемых генов.

При анализе генотипов по гену MTHFR среди беременных с преэклампсией было выявлено 25,2 % гомозигот MTHFR*CC, 40,7 % – гетерозигот MTHFR*CT и 34,1 % – гомозигот MTHFR*TT (табл. 2).

Таблица 2

Частота генотипов гена MTHFR у обследованных беременных

| Обследованные беременные | n | Частота генотипов гена MTHFR, % | | | | | | p, χ ² |
|--------------------------|-----|---------------------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|-------------------|
| | | CC | | CT | | TT | | |
| | | n | % | n | % | n | % | |
| Преэклампсия | 123 | 31 | 25,2 | 50 | 40,7 | 42 | 34,1 | p≤0,08 |
| Контроль | 32 | 14 | 43,8 | 12 | 37,5 | 6 | 18,7 | |
| p, χ ² | | p≤0,04 | | p≤0,74 | | p≤0,09 | | |
| OR, 95 % CI | | 0,43 (0,18–1,05) | | 1,14 (0,48–2,75) | | 2,25 (0,80–6,64) | | |

Оценка частоты распространения доминантного и минорного аллеля гена MTHFR показала, что аллель MTHFR*C был выявлен у 81 (46,8 %) беременной с преэклампсией и у 26 (59,1 %) – контрольной группы. Аллель MTHFR*T – соответственно у 92 (53,2 %) пациенток с преэклампсией и у 18 (40,9 %) – контрольной группы.

Полученные значения частот аллелей гена MTHFR были близки к популяционным: распространенность аллеля MTHFR677*C у европеоидов составляет 62–72 % случаев (R. J. Kim, R. C. Becker, 2006).

При анализе распространения генотипов гена FII G20210A у беременных с преэклампсией было выявлено 71,5 % гомозигот FII *GG, 18,3 % – гетерозигот FII *GA и 12,2 % гомозигот FII *AA (табл. 3).

Таблица 3

Частота генотипов гена FII G20210A у обследованных беременных

| Обследованные беременные | n | Частота генотипов гена FII G20210A, % | | | | | | p, χ ² |
|--------------------------|-----|---------------------------------------|------|----------------------|------|----------------------|------|-------------------|
| | | GG | | GA | | AA | | |
| | | n | % | n | % | n | % | |
| Преэклампсия | 123 | 88 | 71,5 | 20 | 18,3 | 15 | 12,2 | p≤0,18 |
| Контроль | 32 | 28 | 87,4 | 2 | 6,3 | 2 | 6,3 | |
| p, χ ² | | p≤0,06 | | p≤0,33 | | p≤0,14 | | |
| OR, 95 % CI | | 0,36 (0,1–1,19) | | 2,08 (0,42–13,99) | | 2,91 (0,60–19,14) | | |

По частоте встречаемости доминантного (G) и минорного (A) аллелей были получены следующие результаты: аллель G встречался у 108 (75,1 %) беременных с преэклампсией и у 30 (88,2 %) – контрольной группы; аллель A отмечен у 35 (24,5 %) беременных с преэклампсией и у 4 (11,8 %) – группы контроля.

При анализе распределения генотипов гена FV G1691A было выявлено 89,4 % гомозигот GG; 8,1 % гетерозигот GA и 2,4 % – гомозигот AA (табл. 4).

Таблица 4

Частота генотипов гена FV G1691A у обследованных беременных

| Обследованные беременные | n | Частота генотипов гена FV G1691A, % | | | | | | p, χ ² |
|--------------------------|-----|-------------------------------------|------|----------------------|-----|----------------------|-----|-------------------|
| | | GG | | GA | | AA | | |
| | | n | % | n | % | n | % | |
| Преэклампсия | 123 | 110 | 89,4 | 10 | 8,1 | 3 | 2,4 | p≤0,92 |
| Контроль | 32 | 29 | 90,6 | 2 | 6,3 | 1 | 3,1 | |
| p, χ ² | | p≤0,8 | | p≤0,06 | | p≤0,78 | | |
| OR, 95 % CI | | 0,80 (0,18–3,68) | | 1,46 (0,28–10,23) | | 0,73 (0,06–18,78) | | |

По частоте распространения доминантного (G) и минорного (A) аллелей были получены данные, согласно которым аллель G встречался у 120 (88,2 %) беременных с преэклампсией и у 31 (91,2 %) – контрольной группы, а аллель A отмечен у 16 (11,8 %) беременных с преэклампсией и у 3 (8,8 %) – группы контроля.

По результатам оценки частоты генотипов гена MTRR A66G у обследованных беременных установлено, что у пациенток с преэклампсией обнаружено в

25,2 % случаев – гомозиготный вариант MTRR*GG, в 37,4 % – гетерозиготный вариант MTRR*GA и в 37,4 % – гомозиготный вариант MTRR*AA (табл. 5).

Таблица 5
Частота генотипов гена MTRR A66G у обследованных беременных

| Обследованные беременные | n | Частота генотипов гена MTRR A66G, % | | | | | | p, χ^2 |
|--------------------------|-----|-------------------------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|-------------|
| | | AA | | AG | | GG | | |
| | | n | % | n | % | n | % | |
| Преэклампсия | 123 | 31 | 25,2 | 46 | 37,4 | 46 | 37,4 | p≤0.03 |
| Контроль | 32 | 15 | 46,9 | 11 | 34,4 | 6 | 18,7 | |
| p, χ^2 | | p≤0,01 | | p≤0,75 | | p≤0,04 | | |
| OR, 95 % CI | | 0,80 (0,16–0,92) | | 1,14 (0,47–2,79) | | 2,59 (0,92–7,62) | | |

По частоте встречаемости доминантного (A) и минорного (G) аллелей установлено, что аллель A встречался у 77 (45,6 %) беременных с преэклампсией и у 26 (60,5 %) – пациенток контрольной группы, а аллель G отмечен у 92 (54,4 %) беременных с преэклампсией и у 17 (39,5 %) пациенток группы контроля.

Следует отметить, что у обследованных беременных имело место различное сочетание нескольких мутаций изученных полиморфизмов. У беременных с преэклампсией 31 (25,2 %) пациенток имели по 2 варианта, 43 (35,0 %) – по 3 варианта, сочетание 4-х вариантов имели 12 (9,8 %) беременных.

У беременных с преэклампсией легкой степени тяжести сочетание 2-х вариантов мутаций отмечено у 11 (35,5 %), 3-х мутаций – у 6 (14,0%), сочетания 4-х вариантов среди пациенток с легкой степенью преэклампсии не отмечено. У пациенток со средней степенью тяжести преэклампсии установлены сочетания соответственно 11 (35,5 %), 13 (30,2 %) и 5 (41,7,0 %). При тяжелой степени преэклампсии различные варианты мутаций встречались соответственно у 9 (29,0 %), 24 (55,8 %) и 4-х вариантов у 7 (58,3 %). Таким образом, сочетания, включающие большее число вариантов чаще отмечены у беременных с преэклампсией, причем тяжелой степени.

Результаты исследования показателей гемостаза представлены в табл. 6.

При анализе результатов различных показателей гемостаза у обследованных беременных оказалось, что число тромбоцитов у беременных с преэклампсией было достоверно ниже, чем у беременных группы контроля. Снижение величины данного показателя отмечалось с нарастанием степени тяжести преэклампсии. При средней степени тяжести снижение числа тромбоцитов отмечалось на 19,6 %, а при тяжелой – на 31,4 %.

Анализ показателей коагуляционного звена гемостаза свидетельствовал об увеличении коагуляционного потенциала крови, что проявлялось повышением уровня фибриногена, величины ПТИ, снижением величины АЧТВ. Достоверная разница величин изучаемых показателей имела место у беременных с преэклампсией средней и тяжелой степени по сравнению с беременными с легкой степенью и контрольной группой. При средней степени тяжести концентрация фибриногена повышалась в 1,4 раза, а при тяжелой – в 1,6 раза. В отношении ПТИ следует отметить стойкую динамику к повышению при нарастании тяжести преэклампсии. Показатель МНО достоверно изменялся при тяжелой степени преэклампсии, что являлось прогностическим тестом в оценке тяжести состояния. При средней и тяжелой степени преэклампсии показатель АЧТВ достоверно снижался и свидетельствовал о прогностически неблагоприятном течении.

6. Обсуждение результатов исследования

Согласно полученных результатов оценка анамнестических факторов риска развития преэклампсии, реализующейся с возможными тромботическими осложнениями позволяет выделить группу риска для наблюдения за беременной, выбрать и своевременно провести профилактические мероприятия для предупреждения тяжелых осложнений. Высокая балльная оценка анамнестического риска развития преэклампсии, которая присуща беременным со средней и тяжелой степенью данного заболевания может считаться дополнительным прогностическим тестом в обследовании беременных для выбора тактики ведения беременности с целью предупреждения тяжелых осложнений.

Таблица 6
Показатели гемостаза у обследованных беременных

| показатели | Контроль n – 32 | Преэклампсия, степени тяжести | | |
|--|--------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|
| | | легкая n – 35 | средняя n – 39 | тяжелая n – 49 |
| кол-во тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ | 246,2±2,3 | 217,1±2,8* | 198,0±3,1* ** | 169,0±4,3* ** ** |
| фибриноген, г/л | 3,9±0,34 | 4,4±0,37 | 5,4±0,30* ** | 6,3±0,28* ** ** |
| протромбиновый индекс, % | 96,5±1,1 | 98,2±1,2 | 100,2±1,2* ** | 105,6±1,3* ** ** |
| МНО, усл. ед | 0,91±0,004 | 0,91±0,003 | 0,90±0,006 | 0,88±0,01* ** ** |
| АЧТВ, с | 28,1±1,0 | 27,5±0,9 | 24,8±0,8* ** | 22,5±0,8* ** ** |

Примечание: разница достоверна относительно показателя: * – контрольной группы; ** – легкой степени; *** – средней степени

Анализ генетической предрасположенности у беременных с риском развития осложнений преэклампсии по результатам молекулярно-генетического исследования полиморфизма генов фолатного обмена и гемостаза свидетельствует, что полиморфные варианты генов фолатного обмена C677T гена MTHFR и A66G гена MTRR и гемостаза G2021A гена FII вносят значительный вклад в формирование

преэклампсии у женщин Украины, проживающих в г. Киеве. Наличие минорных аллелей MTHFR*Т, MTRR*G и FII *А определяет повышенный риск развития преэклампсии, а сочетание этих аллелей у беременных с отягощенной наследственностью способствует развитию тяжелых форм преэклампсии, обуславливая развитие акушерских и перинатальных осложнений.

Исследование показателей гемостаза свидетельствует, что беременным с преэклампсией при- сущее состояние активации тромбоцитарного и ко- агуляционного звеньев системы гемостаза. Однако сочетание изменений в разных звеньях системы гемостаза может повлечь различный характер ос- ложнений, что и обосновывает выбор врачебной тактики.

Установлена достоверная разница в величинах показателей, характеризующих данное состояние с нарастанием степени тяжести преэклампсии.

7. Выводы

Проведенные исследования показали, что оценка анамнестических и генетических факторов риска в сочетании с динамическими клинико-лабо- раторными показателями системы гемостаза имеет клиническое и прогностическое значение в оценке степени тяжести данного осложнения беременности, что важно для выбора путей оптимальной тактики ведения беременности и родоразрешения с уче- том возможного риска развития осложнений преэ- клампсии как для матери, так и плода.

1. Высокая оценка степени риска (≥ 5) развития осложнений, связанных с нарушением гемостаза присуща беременным со средней (28,2 %) и тяжелой (36,7 %) степенью преэклампсии

2. В формирование преэклампсии у женщин Украины, проживающих в г. Киеве значительный вклад вносят полиморфные варианты генов фолат- ного обмена С677Т гена MTHFR и А66G гена MTRR и гемостаза G2021А гена FII, а наличие минорных аллелей MTHFR*Т, MTRR*G и FII*А определяет повышенный риск ее развития. Сочетание этих аллелей у беременных с отягощенной наследствен- ностью способствует развитию ее тяжелых форм и осложнений.

3. Раннее проявление клинических признаков преэклампсии (до 34 нед.) чаще встречается у бе- ременных при средней (28,6 %) и тяжелой (30,6 %) степенью данного осложнения беременности.

4. Снижение количества тромбоцитов, повы- шение уровня фибриногена, ПТИ, снижение значе- ний МНО, АЧТВ являются важной динамической оценкой изменений гемостаза при преэклампсии, определяющей их характер и степень тяжести.

5. Оценка анамнестических и генетических факторов риска в сочетании с динамическими кли- нико-лабораторными показателями системы гемо- стаза имеет клиническое и прогностическое значение в оценке степени тяжести преэклампсии, что важно

для выбора путей оптимальной тактики ведения бе- ременности и родоразрешения с учетом возможного риска развития осложнений преэклампсии как для матери, так и плода.

Литература

1. Steegers, E. A. Pre-eclampsia [Text] / E. A. Steegers, P. von Dadelszen, J. J. Duvekot, R. Pijnenborg // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376, Issue 9741. – P. 631–644. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60279-6

2. Duley, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia [Text] / L. Duley // *Seminars in Perinatology*. – 2009. – Vol. 33, Issue 3. – P. 130–137. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010

3. Carty, D. M. Preeclampsia and future maternal health [Text] / D. M. Carty, C. Delles, A. F. Dominiczak // *Journal of Hypertension*. – 2010. – Vol. 28, Issue 7. – P. 1349–1355. doi: 10.1097/hjh.0b013e32833a39d0

4. Лоскутова, Т. О. Визначення ризику розвитку преэклампії, зумовленої тромбофілією [Текст] / Т. О. Ло- скутова // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2015. – № 1. – С. 143–147.

5. Кіпрічнікова, К. П. Місце спінальної анестезії у комплексі профілактичних заходів тромботичних усклад- нень у пацієнток з тяжкою преэклампсією [Текст] / К. П. Кіп- річнікова, О. М. Салех, Д. В. Давидович // *Клінічна анесте- зіологія і інтенсивна терапія*. – 2014. – № 2. – 75–82.

6. Ержан, З. Е. Тяжелая преэклампсия – актуальная проблема современного акушерства [Текст] / З. Е. Ержан, Р. М. Раева, Б. Б. Сагатбекова и др. // *Вестник КазНМУ*. – 2013. – № 4 (1). – С. 33–35.

7. Айламазян, Э. К. Гестоз: теория и практика [Текст] / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.

8. Тромбогеморрагические осложнения в акушер- ско-гинекологической практике [Текст] / под ред. А. Д. Ма- кацария. – М.: ООО «Мед. информ. агенство», 2011. – 1056 с.

9. Зайнулина, М. С. Пути снижения материнской и перинатальной смертности при нарушениях системы гемо- стаза [Текст] / М. С. Зайнулина // *Мед. Академический жур- нал*. – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 73–82.

10. Про затвердження клінічних протоколів з аку- шерської та гінекологічної допомоги: Наказ від 31.12.2004 р. № 676 [Текст]. – МОЗ України. – Київ, 2004.

References

1. Steegers, E. A., von Dadelszen, P., Duvekot, J. J., Pi- jnenborg, R. (2010). Pre-eclampsia. *The Lancet*, 376 (9741), 631–644. doi: 10.1016/s0140-6736(10)60279-6

2. Duley, L. (2009). The Global Impact of Pre-eclamp- sia and Eclampsia. *Seminars in Perinatology*, 33 (3), 130–137. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010

3. Carty, D. M., Delles, C., Dominiczak, A. F. (2010). Preeclampsia and future maternal health. *Journal of Hy- pertension*, 28 (7), 1349–1355. doi: 10.1097/hjh.0b013e32833a39d0

4. Loskutova, T. O. (2015). Determination of preeclam- sia risk caused by thrombophilia. *Experimental and Clinical Medicine*, 1, 143–147.

5. Kirpichnikova, K. P., Saleh, O. M., Davidovich, D. V. (2014). The place of spinal anesthesia in combination of prevention of thrombotic complications in patients with severe preeclampsia. *Clinical anesthesiology and intensive care*, 2, 75–82.
6. Yerzhan, Z. E., Raeva, G. N., Sagatbekova et. al. (2013). Severe preeclampsia is an actual problem of modern obstetrics. *Journal of KazNMU*, 4 (1), 33–35.
7. Ailamazyan, E. K., Mozgovaya, E. V. (2008). *Gestosis: Theory and Practice*. Moscow: MEDpress-Inform, 272.
8. Makatsaria, A. D. (Ed.) (2011). *Trombohemorrhagic complications in obstetric practice*. Moscow: Med inform agency LTD, 1056.
9. Zaynulina, M. S. (2013). Ways of maternal and perinatal mortality reduction in hemostasis disorders. *Medical academic journal*, 13 (1), 73–82.
10. On approval of clinical protocols on obstetrical and gynecological care: Order No. 676 of 31.12.2004. (2004). МОН Ukraine. Kyiv.

Дата надходження рукопису 19.05.2016

Бен Амор Мариам, аспірант, кафедра акушерства і гінекології № 2, Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, г. Київ, Україна, 01601

Гнатко Елена Петровна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра акушерства і гінекології № 2, Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, г. Київ, Україна, 01601
E-mail: e_gnatko@ukr.net

Турос Елена Игоревна, доктор медичних наук, професор, завідувач лабораторією, лабораторія якості повітря, Государственное учреждение «Институт общественного здоровья им. А. Н. Марзеева НАМНУ», ул. Попудренка, 50, г. Київ, Україна, 02094
E-mail: eturos@gmail.com

Брезицкая Нина Владимировна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, лабораторія якості повітря, Государственное учреждение «Институт общественного здоровья им. А. Н. Марзеева НАМНУ», ул. Попудренка, 50, г. Київ, Україна, 02094
E-mail:nbrez@ukr.net

УДК 616.127-005.8+615.015.4

ФАРМАКОГЕНЕТИЧНЕ ТЕСТУВАННЯ НА ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНУ CYP2C19 ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ВИКОРИСТАННЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

© О. О. Карпенко

Метою дослідження є встановлення особливостей антитромбоцитарного ефекту клопидогрелю у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) залежно від поліморфізму гену CYP2C19. Враховуючи, що клопидогрель є невід'ємною складовою антитромботичного лікування різних форм ІХС, які підлягають коронарним втручанням, завчасне встановлення потенційної чутливості до препарату є надзвичайно важливим з точки зору запобігання тромботичних ускладнень

Ключові слова: поліморфізм, клопидогрель, резистентність, агрегація, інфаркт міокарда, тромбоцити

Clopidogrel is a one of most important antiplatelet preparations for patients with myocardium infarction (MI) but it has the different influence effects. The aim of this research was to assess the contribution of CYP2C19 gene polymorphism in inhibition of ADP-induced aggregation of platelets by clopidogrel.

Methods. We examined 52 patients (26,9 % women), mean age – 66,6±7,8 years with verified diagnosis MI. All patients underwent coronarography, stenting of infarction-depending coronary artery. All patients were divided in two groups: I carriers of *1/*1 allele and II – carriers of *2allele.

Results. *1/*1 polymorphism was determined in 82,5 % of patients. Gender analysis of spreading of CYP2C19 gene polymorphism indicates that among 14 examined women *1/*1 genotype was revealed in 78,6 % (n=11), *1/*2–*2/*2 genotype – in 21,4 % (n=3). Among 38 examined men *1/*1 genotype was revealed in 81,58 % (n=31), *1/*2–*2/*2 genotype – in 18,42 % (n=7). We did not find the essential differences in dependence of sex from CYP2C19 gene polymorphism. In the group I we revealed the more inhibited spontaneous aggregation (1,52±0,53 % against 7,7±2,24 %, p=0,0000672) and ADP-induced platelets aggregation (14,16±4,96 % against 21,78±7,77 %, p=0,0127). Any essential differences in aggregation, induced by arachidonic acid (AC) were not found between two groups (15,36±5,96 % against 16,22±3,23 %, p=0,57).