

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**ДАВИДЕНКО НАТАЛІЯ ВАСИЛІВНА**

УДК 618.39-021.59-005.6:575.113]-037-074

**ПРОГНОЗУВАННЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З  
ГЕНЕТИЧНО ОБУМОВЛЕНОЮ ТРОМБОФІЛІЄЮ**

**14.01.01 – акушерство та гінекологія**

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Дніпро – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Дніпровському державному медичному університеті.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор

**Лоскутова Тетяна Олександрівна,**

Дніпровський державний медичний університет,

кафедра акушерства та гінекології, професор

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор

**Луценко Наталія Степанівна**

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти

МОЗ України», кафедра акушерства та гінекології, завідувач

доктор медичних наук, професор,

**Грищенко Ольга Валентинівна,**

Харківська медична академія післядипломної освіти,

кафедра перинатології, акушерства та гінекології, завідувач

Захист дисертації відбудеться « 17 » вересня 2021 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.014 при Дніпровському державному медичному університеті (49027, м. Дніпро, пл. Соборна, 2а).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Дніпровського державного медичного університету (49027, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9).

Автореферат розісланий « 04 » серпня 2021 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
д. мед. н., професор

М. В. Медведєв

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Несприятливі динамічні зміни демографічних показників роблять проблему збереження репродуктивного здоров'я населення одним з найважливіших та пріоритетних напрямків сучасної медицини (Медведь В. І., 2015; Жук С. І., 2016; Toth V., 2018; Дубоссарська З. М., Дубоссарська Ю. О., 2018). Близько 15 % вагітностей переривається спонтанно (ESHRE, 2017; Тот Б. та співавт., 2020), тоді як повторний викидень значно поглиблює пережитий стрес для родини (Musters A. M. et al., 2011; Homer A., 2019). Ризик переривання вагітності зростає кожного наступного разу, досягаючи 40 % після третього викидня (Magnus M. et al., 2019). При цьому як один із резервів профілактики перинатальних втрат та підвищення народжуваності в нашій країні слід розглядати зменшення кількості мимовільних викиднів в ранній термін гестації (Грищенко О. В., 2014).

Відомо, що звичне невиношування вагітності (ЗНВ) має мультифакторний генез, який включає в себе генетичні, імунні, інфекційні, анатомічні, ендокринні та тромбофілічні компоненти (Дубоссарська З. М., 2011; Li Y. N. et al., 2018; Homer N. A., 2019). Жоден із чинників не в змозі повністю пояснити виникнення репродуктивних втрат, а в 40 % випадків НВ залишаються без встановленої причини, після виключення всіх можливих чинників (ESHRE, 2017; Дука Ю.М., 2017; Myrthe M van Dijk, 2020).

В свою чергу, тромбофілію відносять до етіологічних факторів звичного невиношування вагітності (ESHRE, 2017; Homer N.A., 2019), а також таких акушерських ускладнень, як прееклампсія, затримка внутрішньоутробного росту плода, відшарування плаценти. Нетромбогенні механізми мутацій та поліморфізмів генів тромбофілії порушують нормальні процеси імплантації, що створює умови для розвитку акушерських ускладнень. Одночасно розповсюдженість даної патології (вид патологічних поліморфізмів, їх комбінації) у жінок з повторними викиднями остаточно не визначена дотепер.

Не дивлячись на те, що на сьогодні питання прогнозування та профілактики можливих тромботичних ускладнень у жінок зі спадковими тромбофіліями практично вирішено, чіткий алгоритм ведення та обстеження вагітних з невиношуванням вагітності та генетичними тромбофіліями відсутній. Тому особливо важливим при розробці методів прогнозування є пошук найбільш значущих генетичних маркерів патології системи гемостазу в кожній окремій популяції (Хруслов М. В., 2015).

Слід також враховувати, що розвиток, характер перебігу та ускладнень тромбофілії можуть залежати від дефектів різних компонентів системи гемостазу, зовнішніх факторів, варіювати за ступенем прояву, залежати від взаємодії та особливостей поєднання цих порушень (Носенко В. К., 2012; Родіонова І. А., 2017). На думку Musters A. (2013) «пари, які страждають на ЗНВ, потребують індивідуального ведення, яке включає відповідну підтримку, і в цьому контексті тестування на відповідні фактори може допомогти зменшити тривогу та керувати очікуваннями». Усе вищенаведене й зумовило вибір теми дисертаційної роботи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри акушерства і гінекології Дніпровського державного медичного університету на тему «Розробка нових підходів до діагностики, лікування, прогнозування і профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних» (№ державної реєстрації 0111U002792, шифр ІН.17.11, 2011-2013 рр.), «Розробка нових підходів до діагностики, лікування, реабілітації та організації надання медичної допомоги при гінекологічній патології із застосуванням нових та малоінвазивних медичних технологій» (№ державної реєстрації 0112U002831, шифр ІН.03.10, 2013-2018 рр.) та «Розробка нових підходів до діагностики, лікування та профілактики гінекологічної та акушерської патології» (№ державної реєстрації 0118U001277, шифр ІН.02.19, 2019-2023 рр.).

**Мета дослідження** – підвищити ефективність збереження репродуктивного здоров'я у жінок з невиношуванням вагітності шляхом визначення генетичних форм тромбофілії та створення алгоритму прогнозування на підставі математичного моделювання.

**Завдання дослідження:**

1. Провести аналіз преморбідного фону, даних акушерського, соматичного та спадкового анамнезів та оцінити фактори ризику невиношування вагітності.

2. Дослідити стан та виявити зміни в системі гемостаза у вагітних зі звичним невиношуванням вагітності та визначити вплив виявлених порушень на виношування вагітності.

3. Вивчити структуру й частоту генетичних форм тромбофілії у вагітних з невиношуванням вагітності.

4. Визначити вплив мультигенних форм тромбофілії на виношування вагітності.

5. Створити модель прогнозу розвитку невиношування вагітності на підставі дослідження поліморфізмів генів тромбофілії, оцінити ефективність прогностичної моделі та розробити діагностичний алгоритм.

**Об'єкт дослідження** – невиношування вагітності, обумовлене генетичними формами тромбофілії.

**Предмет дослідження** – клініко-анамнестичні дані, поліморфізм генів системи гемостазу, рівень гомоцистеїну, система гемостазу у вагітних з невиношуванням вагітності в анамнезі, обумовленим генетичними тромбофіліями, оцінка ефективності прогностичних маркерів виношування вагітності.

**Методи дослідження:** *загальноклінічні* – для оцінки акушерсько-гінекологічного, соматичного стану пацієнток, анамнестичних та спадкових даних, *лабораторні* – для визначення стану системи гемостазу, ліпідного обміну, рівня гомоцистеїну, рівня АФЛ антитіл, *молекулярно-генетичні* – для вивчення розподілу поліморфізму генів системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції, *інструментальні* – для з'ясування стану плода, *математико-*

*статистичні* - для встановлення достовірності отриманих даних та розробки прогностичних моделей.

**Наукова новизна дослідження.** В дисертаційній роботі доповнено наукові дані та розширені уявлення про фактори ризику невиношування вагітності на основі інформації про преморбідний фон, акушерський, соматичний та спадковий анамнези.

Визначені особливості алельного поліморфізму генів 1691 G→A фактора V Leiden, 20210 G→A протромбіну, 675 5G/4G PAI-1, 455 G→A фібриногену β, 192 Q→R параоксонази 1, 677 C→T MTHFR у вагітних з невиношуванням вагітності в анамнезі та встановлена частота та роль мультигенних форм тромбофілії на виношування вагітності.

З'ясовано, що два та більше дефектів в генах системи гемостазу виявляються у 76,1% жінок, при цьому найбільш часто виявлялися патологічні поліморфізми, що зумовлюють дефекти фібринолізу в поєднанні з дисфібриногенемією.

Вперше розроблено моделі прогнозу розвитку невиношування вагітності на підставі дослідження генних поліморфізмів, які дозволяють визначити ймовірність розвитку невиношування вагітності, доведено їхню ефективність.

Оптимізовано алгоритм прийняття клінічного рішення щодо ведення пацієнток з невиношуванням, які потребують обстеження на наявність поліморфізмів генів системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції задля визначення персоніфікованої тактики ведення.

**Практичне значення отриманих результатів.** На основі проведеного в роботі клініко-статистичного аналізу розроблені математичні моделі прогнозування невиношування вагітності, застосування яких в групах диспансерного спостереження зменшує частоту невиношування вагітності та репродуктивні втрати.

Обґрунтовано доцільність розширення спектру досліджень (визначення генетичних поліморфізмів генів системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції) у вагітних із невиношуванням вагітності в анамнезі на прегравідарному етапі з метою раннього виявлення порушень в системі гемостазу для зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

Розроблено поетапний персоніфікований алгоритм діагностичних заходів, що містить удосконалені методологічні підходи, для визначення жінок, яких доцільно тестувати на наявність поліморфізмів генів системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції.

Результати досліджень впроваджені в практичну діяльність закладів охорони здоров'я акушерсько-гінекологічного профілю: Кіровоградської центральної районної лікарні; КЗ «Дніпропетровська міська лікарня № 15», КЗ «Міська поліклініка № 4», КЗ «Дніпропетровський центр первинної медико-санітарної допомоги № 3».

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології Дніпровського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та завдання. Безпосередньо автором проаналізована наукова література з проблеми невиношування вагітності у жінок з генетичною тромбофілією; проведений патентний пошук з розробленої теми; планування всіх досліджень; проведений набір і обробка фактичного матеріалу; клінічна частина дослідження; виконана статистична обробка одержаних результатів, сформульовано основні наукові положення та висновки, підібрані та підготовлені дані для наукових публікацій; написані й оформлені всі розділи дисертації й автореферат. Наукові результати, які виносяться на захист, отримані дисертантом особисто. У спільно надрукованих працях авторові належить значна частина ідей і фактичного матеріалу. Автором розроблені та впроваджені практичні рекомендації щодо запобігання переривання вагітності у жінок з генетичними тромбофіліями.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи були представлені та обговорені на міжнародних та вітчизняних конференціях: 17th World Congress of the Academy of human reproduction (2017, Італія), 13th Congress of the European Society of Gynaecology (2019, Австрія), Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects (2021, Польська Республіка), XIV Всеросійському науковому форумі «Мать и дитя» (2013, Росія), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України (2011, м. Київ), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні (2015-2018, 2019, 2021, м. Дніпро).

**Публікації.** Матеріали дисертації опубліковані в 16 наукових працях, серед яких 6 – у фахових наукових виданнях України, зокрема в тих, що включені до міжнародних наукометричних баз, 2 – в іноземних наукових виданнях, 7 – тези доповідей на міжнародних наукових конференціях, 1 – патент України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 176 сторінках друкованого тексту та складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу, присвяченого методології та методам досліджень, трьох розділів результатів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 30 таблицями та 15 рисунками. Список використаних джерел включає 185 найменувань, з яких 84 – кирилицею і 101 – латиницею.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ**

**Матеріали та методи дослідження.** Розв'язання поставленої мети передбачало виконання роботи декількома етапами. На першому етапі проведено аналіз літературних джерел і патентний пошук. На другому етапі здійснений аналіз преморбідного фону, даних акушерського, соматичного та спадкового анамнезу та оцінені фактори ризику невиношування вагітності. На третьому етапі досліджений стан та виявлені зміни в системі гемостазу у вагітних зі звичним невиношуванням вагітності та визначений вплив виявлених порушень на виношування вагітності; вивчена структура й частота генетичних

форм тромбофілії у вагітних з невиношуванням вагітності; з'ясовано вплив мультигенних форм тромбофілії на виношування вагітності. На четвертому етапі розроблені математичні моделі прогнозування виникнення невиношування вагітності та алгоритм прийняття клінічного рішення.

Було обстежено 143 вагітні, серед яких 109 – з невиношуванням вагітності та генетичними дефектами гемостазу (основна (О) група) та 34 умовно здорові вагітні з необтяжливим анамнезом та перебігом вагітності без наявності факторів ризику невиношування (контрольна (К) група). При постановці діагнозу звичного невиношування плода керувались наказом № 624 МОЗ України та керівництвом ESHRE, 2017 «Recurrent Pregnancy Loss» та визначали, що звичне невиношування вагітності (звичний викидень) – наслідок двох або більше вагітностей поспіль, що закінчились викиднем. Критеріями виключення із дослідження були наявність антифосфоліпідного синдрому, істміко-цервікальної недостатності, анатомічних вад розвитку, субмукозної лейоміоми тіла матки (тип 0-II за FIGO).

Дисертаційна робота проводилася відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації, методологічно ґрунтувалась на використанні системного підходу до комплексу досліджень, проведених у вагітних жінок, і визначалась окресленою метою й конкретними завданнями. Обстеження вагітних жінок було повністю добровільним і було виконано відповідно до вимог біоетичного комітету (протокол № 5 біоетичної експертизи ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» від 21.02.2011 р.) та з дотриманням нормативів надання акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні. Усім жінкам було проведено клініко-лабораторне обстеження, аналіз скарг, вивчення акушерського, гінекологічного, соматичного, спадкового анамнезів, інструментальне дослідження (УЗД).

Вивчення агрегації тромбоцитів та активності фактора Віллебранда проводили на агрегометрі AP 2110 «Солар» (Білорусь). У якості стимуляторів агрегації застосовували розчин адреналіну -  $1 \times 10^3$  М та ристоцетин («Технологія-Стандарт», Росія). Показники системи гемостазу визначали на автоматичному коагулометрі «Amelung Coagulometr KC 4A» (Trinity Biotech, Ірландія). Стан фібринолітичної системи (природний лізис згортку і ретракція фібринового згортку) вивчали за методом Котовщикової М. А. та Кузніка Б. І. Визначення Д-дімеру в плазмі крові проводили шляхом імуно-турбодиметричного аналізу за допомогою латекс-тесту «Tina-quant a D-Dimer» («Roche Diagnostics», США) на системі «Roche/Hitachi Cobas c 6000».

Усім жінкам проводили дослідження структури та частоти генетичних форм тромбофілії, визначення рівнів антифосфоліпідних антитіл та гомоцистеїну. Для генетичного тестування проводили виділення та очистку ДНК з лейкоцитів цілісної крові за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» (НВФ «Літех», Росія) з подальшою ампліфікацією послідовностей ДНК методом алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції в автоматичному режимі на термоциклері «MyCycler» («Bio-rad», США). Для визначення спадкових форм ТФ проводили дослідження генетичних поліморфізмів

факторів згортання крові та фібринолізу (1691 G→A FVL, 20210 G→A протромбіну, 675 5G/4G PAI-1, 455 G→A фібриногену  $\beta$ ), ендотеліальної дисфункції (192 Q→R PON-1, 677 C→T MTHFR). Для цього використовували комплект реагентів «SNP-експрес» (НВФ «Літех», Росія). Детекцію продуктів ампліфікації проводили методом горизонтального електрофорезу в 3 % агарозному гелі в камері для горизонтального електрофорезу EC 360 («Біокон», Росія). Електрофореграми сканували на ультрафіолетовому транслюмінаторі («Vilber Lourmat», Франція).

Для виключення АФС проводили дослідження набутих форм ТФ, для чого визначали сумарні антитіла до кардіоліпіну за допомогою імуноферментної тест-системи виробництва «Гранум» (Україна). Визначення Ig M і Ig G до  $\beta_2$  ГПІ, протромбіну й анексину V проводили методом непрямого твердофазного ІФА (ELISA) (ІФА-аналізатор «Stat-Fax», США) у сироватці крові за допомогою реагентів виробництва «Orgentec Diagnostica GmbH» (Німеччина). Підвищеним рівень антитіл до кардіоліпіну вважали, якщо індекс реакції більше 2. Кількість антитіл Ig M і Ig G до анексину V, антитіл класів Ig M, Ig G, Ig A до  $\beta_2$  ГПІ підвищено, якщо перевищує 8 Од/мл, а рівень антитіл класів Ig M, Ig G, Ig A до протромбіну – більше 20 Од/мл.

Для визначення метаболічних змін, що призводять до тромбофілічного стану, досліджували показники ліпідного обміну та рівень гомоцистеїну. Концентрацію гомоцистеїну в плазмі крові встановлювали методом ІФА з використанням реактивів Axis («Axis - Shield AS», Норвегія) на приладі «Stat-Fax» (США). Визначення рівня загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові проводили в автоматичному режимі на аналізаторі «Biochemistry Analyzer 88», з використанням реактивів «Біо-Ла-Тест» («Lachema-Pliva», Чеська Республіка). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою:  $КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$ .

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакетах програм STATISTICA v.6.1 («Statsoft Inc», США) (ліцензійний № AJAR909E415822FA) та MedCalc (MedCalc Software, Belgium) v.9.6.4.0. Оцінка прогностичної точності моделі прогнозування ЗНВ за допомогою ROC-аналізу (online-калькулятор: <http://www.rad.jhmi.edu/jeng/javarad/roc/JROCFITi.html>).

**Результати дослідження та їх обговорення.** У ході роботи встановлено, що середній вік вагітних основної групи перевищував показник контролю та складав  $30,7 \pm 0,52$  роки (95% ДІ: 29,7-31,7) проти  $25,8 \pm 0,85$  (95 % ДІ: 24,1-27,5) К групи ( $p=0,001$ ). Це пов'язано з тим, що дана вагітність наступала після декількох невдалих вагітностей та/або лікування безпліддя.

Аналіз преморбідного фону, даних акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезів виявив, що до факторів ризику невиношування вагітності відносяться: вік більше 35 років (ВШ= 5,43, 95% ДІ 1,02-60,9), передчасні пологи в анамнезі (5,22, 1,66-41,6), дисменорея (18,39; 2,42-139,66),



фонові захворювання шийки матки (11,33; 3,27-39,27), надлишкова вага (7,88; 1,02-60,9), гіпертонічні розлади (8,74; 1,13-67,36), варикозна хвороба нижніх кінцівок (9,74; 1,27-74,8). Крім того, дані спадкового анамнезу, а саме гіпертонічна хвороба у батьків (ВШ=7,17, 95% ДІ 3,09-16,73), порушення ліпідного обміну (32,4; 4,28-245,4), порушення вуглеводного обміну (9,09; 2,62-31,5), серцево-судинні катастрофи (інфаркти, інсульти у віці до 50 років) у родичів першої лінії (21,5; 2,83-163,08), захворювання щитоподібної залози (16,27; 2,17-123,8), невиношування вагітності (3,81; 1,46-9,94). Пацієнтки з невиношуванням вагітності частіше ( $p < 0,05$ ) мали наступні ускладнення гестації: затримка розвитку плода 26 (29,2%) (14,19, 1,85-109,08), маловоддя 22 (20,2%) (5,75, 1,05-31,44), прееклампсія 26 (23,9 %) (21,9, 1,3-369,5), загроза переривання вагітності (230,6, 48,9-1086,11), оперативне розродження (3,75, 1,29-10,89).

Середня маса новонароджених в О групі ((2744,0±83,0) г) була менше в 1,27 рази, ніж у групі К ((3485,6±79,5) г,  $p < 0,05$ ). Зріст новонароджених в О групі ((48,0±0,62) см) в 1,09 рази менше порівняно з К групою ((52,1±0,39) см,  $p < 0,05$ ). Оцінка за шкалою Апгар в О групі була достовірно нижче порівняно з К ( $p < 0,05$ ): на 1 хвилині в О групі 42,2 % мали оцінку  $\geq 7$  балів (К=85,3%, ВШ=7,32; 95% ДІ 2,73-19,63), а на 5 хвилині в О групі - 71,6% (К=100%, ВШ 27,69, 95% ДІ 1,65-465,5). Невиношування вагітності в анамнезі має вагомий вплив на масо-ростові показники новонародженого ( $r_{sp}=0,680$ ,  $r_{sp}=0,636$  відповідно,  $p < 0,001$ ) та на оцінку за шкалою Апгар (на 1 хвилині  $r_{sp}=0,470$ , на 5 хвилині  $r_{sp}=0,480$ ,  $p < 0,001$ ), тому стан дітей матерів із невиношуванням заслуговує на увагу, як у період внутрішньоутробного розвитку, так і після народження.

При аналізі показників ліпідного обміну у жінок з невиношуванням у першому та другому триместрах встановлено, що коефіцієнт атерогенності в О групі перевищував аналогічний показник групи контролю в 1,09 рази в 1 триместрі (3,52±0,07 проти 3,21±0,13,  $p < 0,05$ ), у другому – в 1,13 рази (3,66±0,07 проти 3,24±0,12,  $p < 0,05$ ).

Вивчення тромбоцитарної ланки гемостазу у вагітних жінок обох груп дослідження показало відсутність достовірних відмінностей в кількості тромбоцитів ((202,6±5,13)\*10<sup>9</sup>/л проти (218,0±6,8)\*10<sup>9</sup>/л,  $p=0,443$ ), але з плином вагітності відзначалась тенденція до зниження рівня тромбоцитів в основній групі порівняно з першим триместром ( $p=0,059$  в III триместрі).

Аналіз агрегатограм (основна група – 23, контрольна – 28 досліджень) показав, що вони були по-різному розподілені за типом у групах дослідження. Так, в О групі двофазний тип агрегатограми зустрічався в 43,5% випадків (К=71,4%,  $p < 0,05$ ), необоротний тип у 26% (К=28,6%). У 17,5% вагітних з невиношуванням вагітності спостерігався зворотній тип, а в 13% відзначалась гіпоагрегація тромбоцитів. Останні два типи в К групі не зустрічались. Якісний аналіз двофазних агрегатограм показав двократне збільшення ступеню агрегації в О групі, при рівних показниках часу та швидкості агрегації з К групою. Дані зміни свідчать про гіперагрегацію тромбоцитів в групі з

невиношуванням вагітності. Аналіз незворотних агрегатограм показав, що додавання адреналіну викликає високу необоротну агрегацію, збіг первинної та вторинної хвиль агрегації за рахунок прискорення реакції вивільнення, а також більшу стійкість тромбоцитарних агрегатів. Хоча незворотній тип агрегатограм зустрічався в двох групах, однак в О групі спостерігалось підвищення ступеню й швидкості агрегації при відсутності відмінностей під час агрегації. Подібні зміни свідчать про гіперактивність тромбоцитів, прискорену реакцію звільнення, підвищену секреторну функцію тромбоцитів. Гіперактивність тромбоцитів характерна для станів, що перебігають на тлі хронічного ДВЗ-синдрому, про що свідчить підвищення вмісту РФМК в основній групі порівняно з контролем,  $14,8 \pm 1$  і  $8,1 \pm 1$  мкг/мл відповідно ( $p < 0,05$ ). Про активність внутрішньосудинного згортання крові в даній підгрупі свідчить рівень РФМК, який складає  $15,3 \pm 1$  мкг/мл. Цей факт підтверджується зворотнім кореляційним зв'язком між ступенем агрегації тромбоцитів та кількістю тромбоцитів  $r = -0,359$  ( $p < 0,001$ ).

Вивчення показників коагуляційної ланки гемостазу в першому триместрі дозволив зареєструвати наступні відмінності в О групі порівняно з групою К. Відзначене достовірне зниження середнього значення міжнародного нормалізованого співвідношення на 7,0 % ( $0,93 \pm 0,01$  проти  $1,026 \pm 0,008$ ,  $p = 0,002$ ), протромбінового індексу — на 5,9% ( $91,01 \pm 1,16$  % проти  $97,0 \pm 1,1$  %,  $p = 0,021$ ), АЧТЧ на 16,8 % ( $25,7 \pm 0,33$  сек проти  $31,2 \pm 0,5$  сек,  $p < 0,001$ ), та підвищення середнього рівня Д-дімеру на 22 % ( $0,90 [0,60-1,175]$  проти  $0,50 [0,40-0,50]$  мкг ФЕО/мл,  $p < 0,001$ ). Рівні фібриногену, фібринолітичної активності не мали достовірних відмінностей у вагітних основної та контрольної груп в першому триместрі (при всіх порівняннях  $p > 0,05$ ).

Аналіз активності фактора Віллебранда, який відображає стан ендотеліальної стінки та підвищується при її пошкодженні, показав підвищення цього показника у вагітних О групи  $173,4 \pm 7,19$  ( $K = 147,7 \pm 5,03$ ,  $p < 0,05$ ) в 1,17 рази. Між активністю фактора Віллебранда і ступенем агрегації тромбоцитів встановлено прямий зв'язок сильної сили  $r = 0,850$  ( $p < 0,001$ ), а з кількістю тромбоцитів – зворотній зв'язок середньої сили  $r = -0,440$  ( $p < 0,001$ ).

Оцінка результатів тестування генів-регуляторів системи гемостазу та «ендотеліальної дисфункції» виявила високу частоту патологічних поліморфізмів у пацієток зі звичним невиношуванням.

Аналізуючи частоту генотипів гена протромбіну (20210 G→A), встановлено, що гетерозиготний варіант 20210 GA, притаманний лише групі зі ЗНВ ( $p < 0,001$ , ВШ=26,47; 95 % ДІ 1,6-445,7), а гомозиготний варіант 20210 GG має проєктивні властивості ( $p < 0,001$ , ВШ=0,03; 95 % ДІ 0,002-0,58). Подібні зміни стосуються і поліморфізму гена фактора V Leiden. Носії гетерозиготного варіанту 1691 GA фактора V Leiden в 3,8 рази частіше спостерігалися в О групі ( $p < 0,05$ , ВШ=5,3; 95 % ДІ 1,5-18,5), а генотипу 1691 GG в 1,4 рази частіше реєструвались в К групі ( $p < 0,05$ , ВШ=0,18; 95 % ДІ 0,05-0,63). Між мутацією гена протромбіну та ЗНВ кореляційний зв'язок становив  $r = 0,361$ , між мутацією фактора V Leiden -  $r = 0,287$  ( $p < 0,05$ ).

Порівнюючи частоти генотипів PAI-1 5G/4G, визначено, що генотип 5G/5G має захисні властивості щодо розвитку ЗНВ та зустрічається в 3,4 рази частіше у вагітних К групи ( $p < 0,001$ , ВШ= 0,16, 95 % ДІ 0,07-0,36), ніж в О групі. Носії патологічної гомозиготи гена PAI-1 4G/4G реєструвались в 5,4 рази частіше в О групі ( $p < 0,05$ , ВШ=7,5; 95 % ДІ 1,7-33,39). Кореляційний зв'язок між PAI-1 5G/4G та ЗНВ складає  $r=0,438$  ( $p < 0,05$ ). Щодо поліморфізму гена фібриногену  $\beta$  -455 G→A, то носії генотипу -455 AA в 8,55 рази частіше реєструвались в О групі ( $p < 0,001$ , ВШ= 9,7, 95 % ДІ 1,3-74,16).

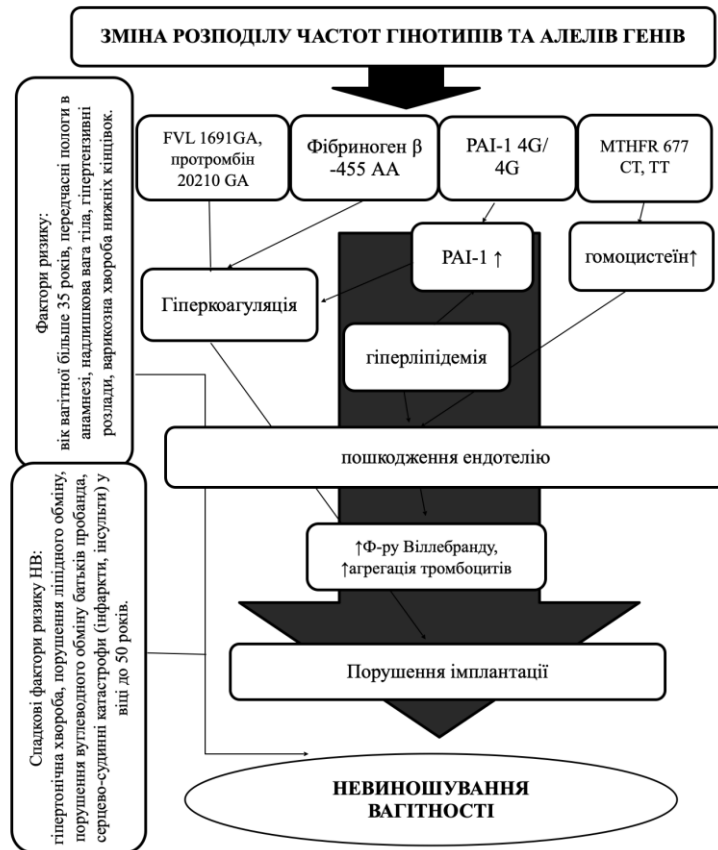
Порівняння частот генотипів MTHFR 677 C→T в дослідних групах виявило зниження частоти нормального генотипу CC в О групі. Його частота знижена в 2,1 рази порівняно з К групою ( $p < 0,001$ , ВШ=0,18, 95 % ДІ 0,07-0,43). Кількість гетерозигот 677 CT MTHFR в О групі перевищувала значення К групи в 1,9 рази ( $p < 0,05$ , ВШ=2,6; 95 % ДІ 1,0-6,2). Носії патологічної гомозиготи 677 TT реєструвались лише в О групі ( $p < 0,05$ , ВШ=21,7; 95 % ДІ 1,3-368,6). Кореляційний зв'язок між поліморфізмами гена фібриногену  $\beta$  -455 G→A, MTHFR 677 C→T та ЗНВ становив  $r=0,399$  та  $r=0,409$  відповідно ( $p < 0,05$ ). Що стосується поліморфізму гена параоксонази-1, то вірогідних змін між групами не визначено.

В якості поєднань несприятливих генотипів розглядалися: гомо- і гетерозиготні мутації гена протромбіну 20210 GA, AA, гена FV Leiden 1691 GA, AA, гомо і гетерозиготні поліморфізми генів PAI - 1 5G/4G, 4G/4G, гена FGB 455GA, AA, монозиготні поліморфізми PON - 1 192RR, MTHFR 677 TT. Одночасне існування двох та більше патологічних поліморфізмів визначено у 83 (76,1%) жінок О групи проти 7 (20,5%) групи К ( $p < 0,001$ , ВШ= 12,31, 95% ДІ 4,8-31,55). Наявність двох патологічних поліморфізмів (33 % проти 14,7 %) збільшує шанси невиношування вагітності в 2,66 рази (95% ДІ 1,02-7,19), а трьох - ( 28,4 % проти 5,9 %) збільшує шанси розвитку ЗНВ в 4,99 рази ( $p < 0,05$ , 95% ДІ 1,29-19,29). Було виявлено вірогідну різницю поєднань алельних варіантів генів PAI-1 5G/4G, 4G/4G та фібриногена  $\beta$  -455 GA, -455 AA між жінками зі ЗНВ та К групою, які окремо (25,7% проти 14,7%) або в комбінації з іншими патологічними поліморфізмами у жінок О групи 58 (53,2 %) вірогідно частіше зустрічались окремо, ніж в К групі (7 (20,5 %),  $p < 0,05$ , ВШ= 4,17, 95% ДІ 1,71-10,14). Поєднання PAI-1 5G/4G або 4G/4G з MTHFR 677 TT окремо або в сукупності з іншими патологічними поліморфізмами зустрічали вірогідніше частіше серед пацієток О групи 16 (14,7 % проти 0% в К,  $p=0,039$ ), що збільшує шанси невиношування вагітності в 12,18 рази (95% ДІ 7,1-208,5).

Аналізуючи зв'язок між патологічними генними поліморфізмами та показниками коагуляційної ланки гемостазу, було встановлено, що між мутаціями в гені PAI-1 5G/4G та МНС, АЧТЧ, рівнем Д-димеру кореляційний зв'язок був слабкий та становив -0,177, -0,259 та 0,252 відповідно ( $p < 0,05$ ). Між поліморфізмом гена фібриноген  $\beta$  -455 G→A та МНС, АЧТЧ та Д-димером - 0,209, -0,286, 0,183 ( $p < 0,001$ ) відповідно. Що стосується мутації в гені протромбіну 20210 G → A, то з АЧТЧ  $r=-0,234$  ( $p < 0,05$ ), а з АВР  $r=0,279$

( $p < 0,05$ ). Мутації в гені *MTHFR* та *FVL* мали зв'язок лише з рівнем Д-димеру  $r = 0,293$ ,  $r = 0,174$  ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Вивчення рівня гомоцистеїну виявило достовірні відмінностей між контрольною ( $7,11 \pm 0,56$ ,  $n = 15$ ) й основною групою ( $11,75 \pm 0,54$ ,  $n = 109$ ) ( $p < 0,05$ ). Крім того, в О групі у достовірно більшої кількості жінок рівень гомоцистеїну перевищував  $15 \text{ мкмоль/л} - 35$  (53,3 %) порівняно з контролем 0 (0 %,  $p < 0,001$ ,  $ВШ = 32,88$ , 95% ДІ: 1,96-551,77). Причиною гіпергомоцистеїнемії є мутація *MTHFR* 677 С → Т, що підтверджується кореляційним зв'язком ( $r = 0,267$ ,  $p = 0,042$ ) між рівнем гомоцистеїну й поліморфним варіантом гена. Підсумовуючи отримані дані, була запропонована модель етіопатогенезу невиношування вагітності (рис.1).



**Рис. 1. Модель етіопатогенезу невиношування вагітності, обумовленого генетичними тромбофіліями**

На підставі отриманих даних, на другому та третьому етапах були визначені прогностичні маркери та створені математичні моделі для розрахунку ймовірності невиношування вагітності. Як прогностичні маркери у першому способі запропоновано розглядати поліморфізми в геномі людини: 675 5G/4G в гені *PAI-1* та 677 С → Т *MTHFR*. Для прогнозування НВ створена функція ризику, що мала вигляд:

$$y = 0,09285 + 0,1955 \times x_{PAI} + 0,1676 \times x_{MTHFR} \quad (1);$$

де:  $x_{PAI}$  - значення *PAI-1*,  $x_{MTHFR}$  - значення *MTHFR*. Значення  $x_{PAI}$  дорівнює 1, якщо ген нормальний, дорівнює 2, якщо ген гетерозиготний, і дорівнює 3, якщо ген мутантна (патологічна) гомозигота; аналогічно  $x_{MTHFR}$

приймає значення 1, 2 і 3. Імовірність розвитку невиношування вагітності розраховується за формулою:

$$P = 1/1 + \exp^{-y} = 1/1 + \exp^{-(0,09285+0,1955 \times xPAI+0,1676 \times xMTHFR)} \quad (2).$$

Значення  $P (0,815)=0,693$  визначено як критичне, перевищення якого свідчить про те, що вагітну потрібно відносити до групи високого ризику НВ. Чутливість запропонованої моделі становить 68,81 % (95% ДІ: 59,22 - 77,34 %), специфічність - 86,4% (95% ДІ: 76,32 - 98,14 %). Проведений ROC аналіз дозволяє класифікувати дану прогностичну модель як добру AUC=0,826 (p=0,038)

Для другого способу прогнозування невиношування вагітності враховували результати визначення алельного поліморфізму в гені інгібітора активатора PAI-1 та в гені фібриногену  $\beta$  455 675 5G/4G. Використовуючи бінарний логістичний регресійний аналіз, було розраховано функцію ризику, що мала наступний вигляд:

$$y = 0,08047 + 0,2019 \times xPAI + 0,1585 \times xFIB \quad (3);$$

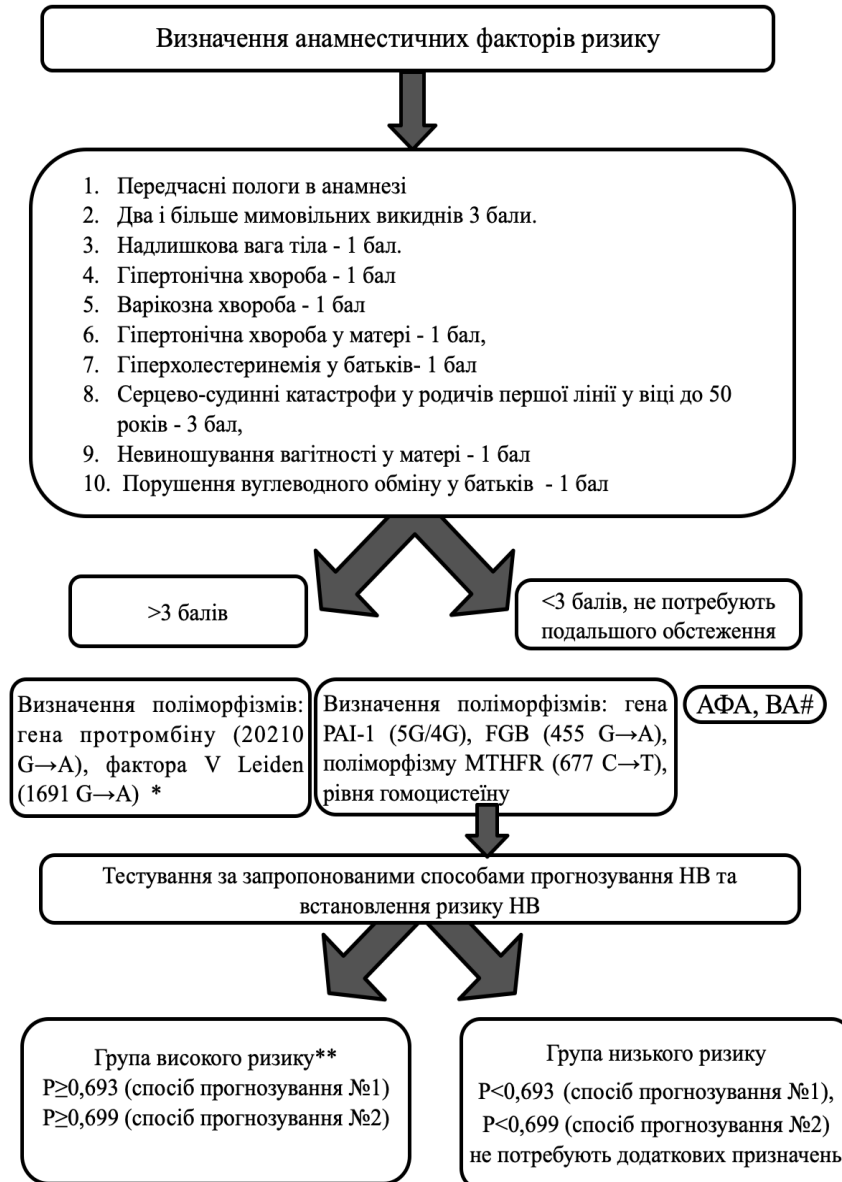
де:  $xPAI$  - значення PAI - 1,  $xFGB$  - значення FGB. Значення  $xPAI$  дорівнює 1, якщо ген нормальний, дорівнює 2, якщо ген гетерозиготний, і дорівнює 3, якщо ген мутантна (патологічна) гомозигота; аналогічно  $xFGB$  приймає значення 1, 2 і 3. Імовірність невиношування вагітності розраховується за формулою:

$$P = 1/1 + \exp^{-y} = 1/1 + \exp^{-(0,08047+0,2019 \times xPAI+0,1585 \times xFIB)} \quad (4).$$

Значення  $P (0,801)=0,699$  визначено як критичне, перевищення якого свідчить про те, що вагітну потрібно відносити до групи високого ризику розвитку НВ. Чутливість запропонованої моделі становить 69,72 % (95% ДІ: 60,19 - 78,16 %), специфічність - 76,47% (95% ДІ: 58,83 - 89,25 %), позитивна прогностична значимість (PPV) - 90,48 % (83,66 - 94,66), негативна прогностична значимість (NPV) - 44,07% (35,92 - 52,55). Проведений ROC аналіз AUC=0,820 (p=0,043) дозволяє класифікувати запропонований метод як задовільний.

На підставі проведених досліджень, результатів їх аналізу з урахуванням чинників, визначених за рівняннями прогнозу множинної логістичної регресії, даних літературних джерел, розроблений алгоритм прийняття клінічного рішення щодо ведення пацієток з невиношуванням вагітності. Оскільки анамнестичні фактори ризику та генетичні поліморфізми є сталими одиницями, які не змінюються протягом часу, то застосовувати даний алгоритм можливо на етапі планування вагітності, а в деяких випадках вже після першого мимовільного викидня.

Алгоритм передбачає декілька кроків (рис. 2). Перший крок - збір соматичного, акушерського, гінекологічного та спадкового анамнезів. Другий крок - визначення поліморфізму генів тромбофілії та ендотеліальної дисфункції. Третій - визначення ризику невиношування вагітності та вибір тактики ведення.



**Рис. 2. Алгоритм прийняття клінічного рішення щодо ведення пацієнок з невиношуванням вагітності**

### Примітки.

1. \* – призначення НМГ відповідно до рекомендацій RCOG «Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium» (Green-top Guideline No. 37a) щодо профілактики тромбоемболічних ускладнень під час вагітності та в післяпологовому періоді (2015).

2. # – жінки з підтвердженим лабораторно та клінічно АФС, рекомендовано протягом вагітності призначення НМГ в профілактичній або середній лікувальних дозах та аспірин 75-100 мг/добу.

3. \*\* – нормалізація ваги тіла, консультація гематолога, гемостазіограма 1 раз на місяць, фолієва кислота 400 мкг/добу або 800 мкг/добу + вітаміни групи В (при гіпергомоцистеїнемії та мутації MTHFR 677 TT) протягом усієї вагітності.

Шанси виносити вагітність при застосуванні алгоритму прийняття клінічного рішення з урахуванням даних про поліморфізм генів системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції більші, ніж при його невикористанні в 6 разів – ВШ 6,3 (95 % ДІ 1,23 – 32,36).

Показники точності застосування алгоритму складають: чутливість – 58,33 % (95 % ДІ 43,2 - 72,4 %); специфічність – 81,82 % (95 % ДІ 48,22 - 97,72 %), PPV - 93,33 % (95 % ДІ (77,93-99,18 %), NPV - 31,03 % (95 % ДІ 15,28-50,86). Використання алгоритму прийняття клінічного рішення щодо ведення вагітних з невиношуванням дозволяє зменшити відносний ризик невиношування вагітності в 1,35 рази (ВР 1,35; 95 % ДІ 1,04-1,76).

Проведений ROC-аналіз показав, що у запропонованого нами алгоритму прийняття клінічного рішення для визначення жінок, що мають високий ризик невиношування вагітності, дуже добрі результати: площа під ROC-кривою складає AUC= 0,836 (95 % ДІ 0,734 - 0,959;  $p < 0,05$ ).

Отже, етіопатогенетичний підхід до прогнозування невиношування вагітності у жінок з генетичною тромбофілією сприяв позитивному завершенню вагітності у жінок групи високого ризику розвитку невиношування, що дає змогу рекомендувати його до використання на практиці. Таким чином, проблему материнства у жінок зі звичним невиношуванням вагітності буде розв'язано лише за умов поєднання зусиль пацієнта, лікарів амбулаторної ланки та акушерсько-гінекологічних стаціонарів.

### **ВИСНОВКИ**

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове практичне рішення актуальної проблеми сучасного акушерства – збереження репродуктивного здоров'я у жінок з невиношуванням вагітності – шляхом визначення спадкових форм тромбофілії та створення алгоритму прогнозування на підставі математичного моделювання.

1. Основними факторами ризику невиношування вагітності є вік вагітної більше 35 років (ВШ 5,43; 95 % ДІ 1,02-60,9), передчасні пологи в анамнезі (5,22; 1,66-41,10), надлишкова вага тіла (7,88; 1,02-60,91), гіпертензивні розлади (8,74; 1,13-67,36), варикозна хвороба нижніх кінцівок (9,74; 1,27-74,83). Встановлено, що спадковими факторами невиношування вагітності є гіпертонічна хвороба матері пробанда (5,81; (2,15-12,52), батька (23,2; 3,06-175,9), порушення ліпідного обміну (6,32; 2,61-15,34), порушення вуглеводного обміну (9,09; 2,62-31,51), серцево-судинні катастрофи (інфаркти, інсульти) у віці до 50 років (21,5; 2,83-103,08).

2. Жінки з невиношуванням вагітності в анамнезі складають групу ризику з розвитку акушерських ускладнень, зокрема прееклампсії (ВШ=21,9; 95 % ДІ 1,3-369,5), затримки внутрішньоутробного розвитку плода (14,19; 1,85-109,08), маловоддя (5,75; 1,05-31,44).

3. Визначено, що у вагітних з невиношуванням вагітності, обумовленим спадковими формами тромбофілії, частіше спостерігаються зміни в ліпідному обміні у вигляді збільшення коефіцієнта атерогенності в 1,09 рази в першому триместрі, в 1,13 рази в другому триместрі ( $p < 0,05$ ) та збільшення рівня

гомоцистеїну в 1,65 рази, що створює умови для розвитку набутого тромбофілічного стану.

4. Стан системи гемостазу у вагітних з невиношуванням вагітності, обумовленим спадковими тромбофіліями, характеризується активацією судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок системи гемостазу, за наявності непорушеного фібринолізу. Отримані дані, що демонструють підвищену активність фактора Віллебранда у вагітних з невиношуванням вагітності в 1,17 рази, свідчать про ушкодження ендотеліальної стінки та є додатковим стимулом до активації тромбоцитарної ланки системи гемостазу ( $\gamma=0,850$  зі ступенем агрегації тромбоцитів,  $p<0,05$ ).

5. У розвитку невиношування вагітності вагому роль мають патологічні поліморфізми генів системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції, а саме такі патологічні генотипи, як 1691 GA фактора V Leiden – підвищує ризик в 5,3 рази (95% ДІ 1,5-18,5), 20210 GA протромбіну - в 26,47 рази (1,6-445,7), 675 4G/4G PAI-1 – в 7,5 рази (1,7-33,79), -455AA фібриногену  $\beta$  – в 9,7 рази (1,3-74,16), 677 СТ MTHFR – в 2,6 рази (1,0-6,2), 677ТТ MTHFR – в 21,7 рази (1,3-368,6).

6. Мультигенні форми тромбофілії переважають у більшості пацієток з невиношуванням вагітності та складають 76,1% ( $p<0,001$ , ВШ=12,31, 95% ДІ 4,8-31,55). Визначено, що одночасне існування двох патологічних поліморфізмів збільшує ризик невиношування вагітності в 3,88 рази (ВШ 3,38; 95 % ДІ 1,26-9,97), а трьох більше, ніж в 2,5 рази (ВШ 2,66; 95 % ДІ 1,02-7,19).

7. Патогенетично обґрунтовані способи прогнозування невиношування вагітності, що засновані на визначенні генних поліморфізмів PAI-1 (675 5G/4G), фібриногену  $\beta$  (-455 G→A), MTHFR (677 C→T), які враховують сукупний внесок кожного з маркерів, дають змогу визначити ймовірність розвитку невиношування вагітності та мають чутливість - 68,81 % (95 % ДІ 59,22-77,34 %) і 69,72 (95 % ДІ 60,19-78,16 %), специфічність – 86,4 % (95 % ДІ 76,22-98,14 %) і 76,47 % (95 % ДІ 58,83-89,25 %). Розроблений алгоритм прийняття клінічного рішення щодо ведення вагітних з невиношуванням вагітності в анамнезі показав добрі операційні можливості (чутливість - 81,82 % (95 % ДІ 48,22-97,72 %), специфічність - 58,33 (95 % ДІ 43,2-72,4 %)) та дозволяє зменшити відносний ризик невиношування вагітності в 1,35 рази (ВШ=1,35; 95 % ДІ 1,04-1,76).

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. У жінок з невиношуванням вагітності та такими факторами ризику як вік більше 35 років, передчасні пологи в анамнезі, надлишкова вага тіла, гіпертензивні розлади, варикозна хвороба нижніх кінцівок, ускладнений спадковий анамнез серцево-судинними катастрофами (інфаркти, інсульти) у віці до 50 років в алгоритм обстеження на етапі планування вагітності або на початку вагітності доцільно включати визначення поліморфізмів генів системи гемостазу (1691 G→A фактора V Leiden, 20210 G→A протромбіну, 675 5G/4G PAI-1, -455 GA фібриногену  $\beta$ ) та ендотеліальної дисфункції (677 C→T MTHFR), визначати рівень гомоцистеїну для створення персоніфікованого алгоритму подальшого ведення.



2. Розрахунок ризику невиношування вагітності слід проводити двома способами:

А) за формулою:

$$y = 0,09285 + 0,1955 \times xPAI + 0,1676 \times xMTHFR,$$

де:  $xPAI$  - значення PAI - 1,  $xMTHFR$  - значення MTHFR. Значення  $xPAI$  дорівнює 1, якщо ген нормальний, дорівнює 2, якщо ген гетерозиготний, і дорівнює 3, якщо ген мутантна (патологічна) гомозигота; аналогічно  $xMTHFR$  приймає значення 1, 2 і 3.

Потім, використовуючи рис. 3, отримане значення  $y$  відкладаємо на осі абсцис і, піднявши вгору перпендикуляр, до перетину з кривою, визначаємо  $P(y)$  – імовірність невиношування вагітності для даної пацієнтки. Якщо  $P(y) \geq 0,693$ , пацієнтку зараховуємо до групи високого ризику невиношування вагітності.

В) за формулою:

$$y = 0,08047 + 0,2019 \times xPAI + 0,1585 \times xFGB,$$

де:  $xPAI$  - значення PAI - 1,  $xFGB$  - значення FGB. Значення  $xPAI$  дорівнює 1, якщо ген нормальний, дорівнює 2, якщо ген гетерозиготний, і дорівнює 3, якщо ген мутантна (патологічна) гомозигота; аналогічно  $xFGB$  приймає значення 1, 2 і 3, з'ясуємо значення функції ризику. Потім, використовуючи рис. 4, визначаємо  $P(y)$  – імовірність невиношування вагітності для даної пацієнтки. Якщо  $P(y) \geq 0,699$ , пацієнтку зараховуємо до групи високого ризику розвитку невиношування вагітності.

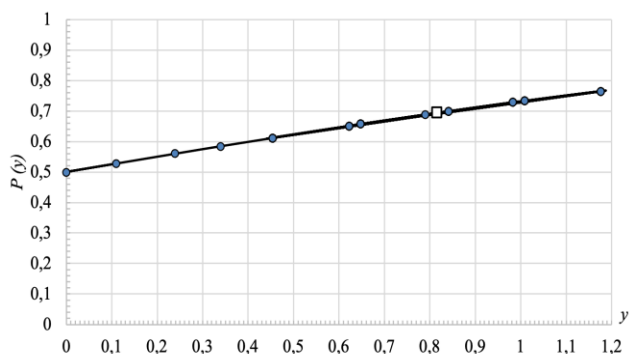


Рис. 3. Визначення ймовірності невиношування вагітності  $P(y)$  за наявності поліморфізму генів PAI-1 5G/4G та MTHFR 677 C→T

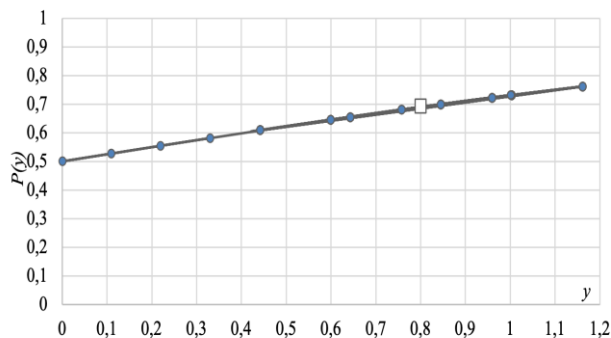


Рис. 4. Визначення ймовірності невиношування вагітності  $P(y)$  за наявності поліморфізму генів PAI-1 5G/4G та FGB 455 G→A

3. Для запобігання втратам вагітності у жінок з невиношуванням впровадити розширений алгоритм прийняття клінічного рішення (див. рис.2), який дасть змогу знизити відсоток невиношування вагітності.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Воронін К. В., Лоскутова Т. О., Давиденко Н. В. Стан тромбоцитарної ланки системи гемостазу у вагітних з синдромом втрати плоду. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2011. № 1. С. 113–116. (Здобувачем проведено аналіз літератури, опрацювання результатів дослідження, підготовка до друку).
2. Воронін К. В., Лоскутова Т. О., Давиденко Н. В. Вплив мутації гену метилентетрагідрофолатредуктази та гіпергомоцистеїнемії на виношування вагітності. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 2, Ч. 2 (58). С. 51-53. (Здобувачем проведено аналіз літератури, опрацювання результатів дослідження, підготовка до друку).
3. Воронин К. В., Лоскутова Т. О., Давиденко Н. В., Крячкова Н. В. Ассоциация первичных факторов тромбофилии с невынашиванием беременности. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013. Т. 16, № 2, Ч. 2 (62). С. 15–18. (Здобувачем проведено аналіз літератури, опрацювання результатів дослідження, написання та підготовка до друку).
4. Воронін К. В., Лоскутова Т. О., Давиденко Н. В. Мультигенні форми тромбофілії при звичному невиношуванні плода. *Медичні перспективи*. 2015. Т. XX, № 1. С. 69–75. (Здобувачем проведено аналіз літератури, опрацювання результатів дослідження, написання та підготовка до друку).
5. Давиденко Н. В., Лоскутова Т. А., Воронин К. В., Крячкова Н. В. Система гемостазу при невынашивании беременности, ассоциированном с генетическими тромбофилиями. *Врач-аспирант*. 2015. № 2 (69). С. 4–9. (Здобувачем проведено аналіз літератури, опрацювання результатів дослідження, написання та підготовка до друку).
6. Лоскутова Т. А., Давиденко Н. В. Клинико-гемостазиологические аспекты синдрома привычной потери плода и возможности его профилактики. *ScienceRise: Medical Science*. 2016. № 11 (7). С. 48–52. (Здобувачем проведено аналіз літератури, опрацювання результатів дослідження, написання та підготовка до друку).
7. Лоскутова Т. О., Давиденко Н. В., Крячкова Н. В., Петулько А. П. Прогноз звичного невиношування вагітності, асоційованого з генетичними формами тромбофілії. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 1. С. 90–95. (Здобувачем проведено аналіз літератури, опрацювання результатів дослідження, сформована концепція прогнозування, написання та підготовка до друку).
8. Loskutova T., Davydenko N., Chulkov O. Prediction of recurrent miscarriage. *Sciences of Europe*. 2021. Vol. 2, № 63. P. 25–31. (Здобувачем проведено аналіз літератури, опрацювання результатів дослідження, написання та підготовка до друку).
9. Давиденко Н. В., Лоскутова Т. О., Воронин К. В. Спосіб діагностики невиношування вагітності: пат. 97446 Україна: МПК G01N 33/49. № 201411740; заявл. 30.10.2014; опубл. 10.03.2015, Бюл. № 5. (Здобувачем проведено аналіз літератури, опрацювання результатів дослідження, написання та підготовка до друку).

10. Воронін К. В., Лоскутова Т. О., Крячкова Н. В., Давиденко Н. В. Вплив мутації інгібітора активатора плазміногену I типу та мутації фібриногену В на виношування вагітності. *Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. Київ : Інтермед, 2011. С. 538–542. (Здобувачем проведено аналіз літератури, опрацювання результатів дослідження, написання та підготовка до друку).

11. Воронин К. В., Лоскутова Т. В., Давиденко Н. В. Значение полиморфизма PAI-I 5G/4G в невынашивании. *Материалы XIV всеросс. науч. форума «Мать и дитя»*, г. Москва, 24–27 сент. 2013. Москва : «Меди Экспо», 2013. С. 40–41. (Здобувачем проведено аналіз літератури, опрацювання результатів дослідження, написання та підготовка до друку).

12. Loskutova T., Davydenko N. Multiple thrombophilia gene defects in patients with recurrent pregnancy loss. *Abstracts from 17th World Congress of the Academy of human reproduction*. (15–18 Mar. 2017, Rome, Italy). Rome, 2017. P. 113. (Особистий внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу).

13. Loskutova T., Davydenko N. Polymorphism of MTHFR 677 C &gt; T in recurrent pregnancy. *Abstracts from 17th World Congress of the Academy of human reproduction*. (15–18 Mar. 2017, Rome, Italy). Rome, 2017. P. 113b. (Особистий внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу).

14. Davydenko N., Loskutova T. Recurrent pregnancy loss associated with heredity Thrombophilia. *Abstracts from 17th World Congress of the Academy of human reproduction*. (15–18 Mar. 2017, Rome, Italy). Rome, 2017. P. 134. (Особистий внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу).

15. Loskutova T., Davydenko N. Prognosis of recurrent pregnancy loss associated with heredity thrombophilia. *Abstracts from 13th Congress of the European Society of Gynecology*. (16–19 Oct. 2019, Vienna, Austria). Vienna, 2019. P. 86. (Особистий внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу).

16. Лоскутова Т. О., Давиденко Н. В., Чулков О. С. Прогноз звичного невиношування вагітності. *International scientific and practical conference «Medicine and health care in modern society: topical issues and current aspects» Conference proceedings*. (26–27 Feb. 2021. Lublin, Poland). Lublin : «Baltija Publishing», 2021. P. 93–98. (Особистий внесок здобувача: проведення досліджень, статистична обробка матеріалу, підготовка тез).

#### АНОТАЦІЯ

**Давиденко Н.В. Прогнозування невиношування вагітності у жінок з генетично обумовленою тромбофілією. – Рукопис.**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». – Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2021.**

У результаті проведених досліджень 109 жінок із невиношуванням вагітності та 34 умовно здорових вагітних з необтяжливим акушерським

анамнезом доповнено наукові дані та розширені уявлення про фактори ризику невиношування вагітності на основі інформації про преморбідний фон, акушерський, соматичний та спадковий анамнези. Визначені особливості алельного поліморфізму генів 1691 G→A фактора V Leiden, 20210 G→A протромбіну, 675 5G/4G PAI-1, 455 G→A фібриногену β, 192 Q→R параоксонази 1, 677 C→T MTHFR у вагітних з невиношуванням вагітності в анамнезі та з'ясована частота та роль мультигенних форм тромбофілії на виношування вагітності. З'ясовано, що два та більше дефектів у генах системи гемостазу виявляються у 76,1% при цьому найбільш часто виявлялися патологічні поліморфізми, що зумовлюють дефекти фібринолізу в поєднанні з дисфібриногенемією.

Розроблено моделі прогнозу розвитку невиношування вагітності на підставі дослідження генних поліморфізмів, які дозволяють визначити ймовірність розвитку невиношування вагітності та доведено їхню ефективність.

**Ключові слова:** невиношування вагітності, генетичні тромбофілії, ускладнення вагітності, прогнозування, система гемостазу, ведення вагітності.

#### АННОТАЦИЯ

*Давиденко Н.В. Прогнозирование невынашивания беременности у женщин с генетически обусловленной тромбофилией. - Рукопись.*

*Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 «Акушерство и гинекология». - Днепропетровский государственный медицинский университет, Днепр, 2021.*

В результате проведенных исследований 109 женщин с невынашиванием беременности и 34 условно здоровых беременных с неосложненным акушерским анамнезом дополнены научные данные и расширены представления о факторах риска невынашивания беременности на основе информации о преморбидном фоне, акушерском, соматическом и наследственном анамнезах. Определены особенности аллельного полиморфизма генов 1691 G → A фактора V Leiden, 20210 G → A протромбина, 675 5G/4G PAI-1, 455 G → A фибриногена β, 192 Q → R параоксоназы 1, 677 C → T MTHFR у беременных с невынашиванием беременности в анамнезе, выяснена частота и роль мультигенных форм тромбофилии на вынашивание беременности. Установлено, что два и более дефектов в генах системы гемостаза выявляются в 76,1 % случаев, при этом наиболее часто - патологические полиморфизмы, обуславливающие дефекты фибринолиза в сочетании с дисфибриногенемией.

Разработаны модели прогноза развития невынашивания беременности на основании исследования генных полиморфизмов, которые позволяют определить вероятность развития невынашивания беременности, и доказана их эффективность.

**Ключевые слова:** невынашивание беременности, генетические тромбофилии, осложнения беременности, прогнозирование, система гемостаза, ведение беременности.

## SUMMARY

*Davydenko N.V. Prognosis of pregnancy loss in women with genetic hereditary thrombophilia. – Manuscript.*

*The thesis for obtaining a scientific degree of the Candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 - obstetrics and gynaecology. – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2021.*

It has been determined, based on a comprehensive clinical, laboratory, instrumental and statistical analysis of 109 women with pregnancy loss and 34 conditionally healthy pregnant women with a non-complicated obstetrical anamnesis, that the main risk factors for pregnancy loss are: age over 35 years (OR 5.43; 95% CI 1.02-60.9), history of premature birth (5.22; 1.66-41.10), overweight (7.88; 1.02-60.91), hypertensive disorders (8.74; 1.13-67.36), varicose disease of the vein of lower extremities (9.74; 1.27-74.83). It is established that the hereditary factors of pregnancy loss are: hypertension of the proband's mother (5.81; (2.15-12.52), father (23.2; 3.06-175.9), lipid metabolism disorders (6.32; 2.61-15.34), carbohydrate metabolism disorders (9.09; 2.62-31.51), cardiovascular catastrophes (heart attacks, strokes in the age under 50 (21.5; 2.83- 103.08). Women with a history of pregnancy loss are at risk for obstetric complications, namely: preeclampsia (OR = 21.9; 95% CI 1.3-369.5), fetal growth retardation (14.19; 1.85- 109.08), oligohydramnios (5.75; 1.05-31.44).

It is proved that changes in lipid metabolism are more often observed, in the form of an increase in the atherogenic coefficient of 1.09 times in the first trimester, in 1.13 times in the second trimester ( $p < 0.05$ ) and an increase homocysteine levels in 1.65 times in pregnant women with pregnancy loss due to hereditary thrombophilia

Pathological polymorphisms of hemostasis and endothelial dysfunction genes play an important role in the development of miscarriage, namely the following pathological genotypes: 1691 GA factor V Leiden - increases the risk by 5.3 times (95% CI 1.5-18.5), 20210 GA prothrombin - 26.47 times (1.6-445.7), 675 4G / 4G PAI-1 - 7.5 times (1.7-33.79), -455AA fibrinogen  $\beta$  - 9.7 times (1.3-74.16), 677 CT MTHFR - 2.6 times (1.0-6.2), 677TT MTHFR - 21.7 times (1.3-368.6). It has been found that multigenic forms of thrombophilia predominate in most patients with pregnancy loss - 76.1% ( $p < 0.001$ , OR = 12.31, 95% CI 4.8-31.55). It has been determined that the simultaneous existence of two pathological polymorphisms increases the risk of pregnancy loss by 3.88 times (OR 3.38; 95% CI 1.26-9.97), and three more than 2.5 times (OR 2, 66; 95% CI 1.02-7.19).

Substantiated pathogenetic methods for predicting pregnancy loss, based on the determination of gene polymorphisms PAI-1 (675 5G / 4G), fibrinogen  $\beta$  (-455 G  $\rightarrow$  A), MTHFR (677 C  $\rightarrow$  T), which take into account the total contribution of each of the markers, make it possible to determine the probability of pregnancy loss and have a sensitivity of 68.81% (95% CI 59.22-77.34%) and 69.72 (95% CI 60.19-78.16%), specificity - 86.4 % (95% CI 76.22-98.14%) and 76.47% (95% CI 58.83-89.25%).

**Key words:** pregnancy loss, genetic thrombophilia, pregnancy complications, prognosis, hemostasis system, pregnancy management.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час  
АФА – антифосфоліпідні антитіла  
АФС – антифосфоліпідний синдром  
ВШ – відношення шансів  
ДІ – довірчий інтервал  
ЗНВ – звичне невиношування вагітності  
ІФА – імуноферментний аналіз  
МНС – міжнародне нормалізоване співвідношення  
НВ – невиношування вагітності  
СТ- спадкова тромбофілія  
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція  
УЗД – ультразвукове дослідження  
AUC – area under curve  
ESHRE – Європейське товариство з питань репродукції людини та ембріології  
MTHFR - метилентетрагідрофолатредуктаза  
PAI-1 – інгібітор активатора плазміногену – 1  
FVL – фактор V Leiden  
FGB – фібриноген  $\beta$

Підписано до друку 02.08.21 р. Формат 60×90/16  
Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.  
Тираж 100. Замовлення № 3117.

---

Надруковано ВТК «Друкар ДДМУ»  
м. Дніпро, пл. Соборна, 4