

УДК 618.33-008.6:616-005.6  
© Лоскутова Т.О., 2013

## ПЕРИНАТАЛЬНІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ РОЗЛАДАХ, АСОЦІЙОВАНИХ З ТРОМБОФІЛІЄЮ

Лоскутова Т.О.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Гіпертензивні розлади під час вагітності стають актуальною проблемою сучасного акушерства, тому що викликають ускладнення з боку матері та дитини. Пreeклампися, будучи мультифакторним захворюванням, має цілий ряд генів схильності, які залучені в складний процес регулювання різноманітних функцій ендотелію. Дослідження генів сприйнятливості до пreeкламписі є актуальним, заснованим на найбільш широко прийнятих гіпотезах її патогенезу: неповна інвазія трофобласта і генералізована дисфункція ендотелію [1-3]. Існування генетичної схильності до ендотеліопатії, підвищеного тромбоутворення, артеріальної гіпертензії є причиною порушеної інвазії трофобласта, що призводить до розвитку самого захворювання, а також пов'язаних з ним ускладнень з боку плода: затримка розвитку плода (ЗРП), дистрес, антенатальна загибель. За даними літератури перинатальна смертність при пreeкламписі становить 10-30<sup>0</sup>/<sub>00</sub>, а захворюваність 463- 780<sup>0</sup>/<sub>00</sub>. [7]. Актуальним є визначення стану плода у вагітних з пreeкламписію з позиції сучасних знань про патогенез пreeкламписі та ролі генетичної та набутої тромбофілії. **Метою дослідження** стала оцінка стану плода та новонародженого у вагітних з пreeкламписію, асоційованою з тромбофілією.

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 177 жінок в третьому триместрі вагітності. Критерієм включення в основну групу дослідження стала наявність гіпертензивних порушень під час вагітності. Групу 1А склали 64 вагітних з гестаційною артеріальною гіпертензією або пreeкламписією легкого ступеня. Групу 1В - 69 вагітних з пreeкламписією середнього або тяжкого ступеня. Вагітні були розподілені по групах на підставі величини артеріального тиску, рівня протеїнурії, додаткових ускладнень і відповідно до клінічного протоколу МОЗ України № 676. Контрольну групу сформували 44 умовно здорові вагітні в третьому триместрі.

У всіх групах методом алель специфічної полімеразної ланцюгової реакції, з наступною детекцією методом електрофорезу в 3% агарозному гелі, проводили визначення поліморфізмів в генах фактора V Leiden 1691 G→A, протромбіну 20210 G→A, інгібітору активатора плазміногену 1 типу (PAI-1) 5G/4G, фібриногену β 455 G→A, параоксонази-1 192 Q→R, метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) 677 C→T і поліморфізм 235 M→T в гені ангиотензиногену (AGT). Використовувався комплект реагентів «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех» (Росія). Генотипи ДНК виділялись з лейкоцитів цільної крові за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» ("Літех", Росія).

Визначення сумарних антитіл до кардіоліпіну проводилось за допомогою імуноферментної тест-системи виробництва «Гранум», м. Харків. Визначення Ig M і Ig G до β2 глікопротеїну-1, протромбіну і анексину V проводили методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) у сироватці крові за допомогою реагентів виробництва «Orgentec Diagnostica GmbH» (Німеччина) на імуноферментному аналізаторі «Stat-Fax» (США). Визначення концентрації гомоцистеїну в плазмі крові проводили імуноферментним методом з використанням реактивів «Axis» виробництва «Axis - Shield AS» (Норвегія).

Для оцінки стану плода проводили ультразвукову фетометрію, плацентометрію, виконували кардіотокографію (КТГ). При оцінці показників КТГ використовувалась шкала W.Fisher. Для оцінки стану мікроциркуляції в плодовій частині плаценти виконували доплерометрію швидкості кровотоку в артерії пуповини. Дослідження проводились у відповідності з наказами МОЗ України № 900 від 27.12.2006 та №782 від 29.12.2005.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 і GrafPad Prism 5 для Windows. Для порівняння якісних показників використовували критерій χ<sup>2</sup>. Для порівняння кількісних – непарний критерій t. Для оцінки сили зв'язку між явищами розраховували коефіцієнт кореляції Спірмена (r). Для оцінки ризику впливу пreeкламписі на розвиток ускладнень розраховували показник відношення шансів (ВШ) із значенням 95% довірного інтервалу (ДІ). За значимий брали рівень достовірності p<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У вагітних з пreeкламписією легкого ступеня (табл.1) достовірно частіше, ніж в групі К (p<0,05) зустрічались: в 3,1 рази гомозиготна мутація 235 TT в гені ангиотензиногена II, в 1,76 рази гетерозиготні форми 455 GA в гені фібриногену β, в 1,58 рази гетерозиготні форми 675 5G/4G в гені PAI -1.

У вагітних з пreeкламписією середнього або важкого ступеня достовірно частіше, ніж в групі контролю (p<0,05) визначались: в 2,87 рази гомозиготна мутація в гені ангиотензиногена II 235 TT, в 2,83 рази гетерозиготні форми 455GA в гені фібриногену β, в 3,61 рази гомозиготні форми 675 4G/4G в гені PAI - 1. Встановлено збільшення частоти генотипу 677 TT MTHFR, гетерозиготних форм 20210 AG в гені протромбіну в порівнянні з контролем (p<0,05), де дані мутації не зустрічались.

Таблиця 1. Частота виявлення поліморфізмів генів у вагітних з преєклампсією

Групи дослідження	Генотип, %		
	MM	MT	TT
ANG 235 M → T			
1A група (n=64)	37,5	34,38	28,13*
1B група (n=69)	24,64*	49,28	26,09*
Контроль (n=44)	47,73	43,18	9,09
Протромбін 20210 G → A			
1A група (n=64)	96,88	3,13	0
1B група (n=69)	76,81 <sup>*,1A</sup>	15,94 <sup>*,1A</sup>	7,25
Контроль (n=44)	100	0	0
Leiden 1691 G → A			
1A група (n=64)	93,75	4,69	1,56
1B група (n=69)	84,06	15,94	0
Контроль (n=44)	93,18	6,82	0
PAI-1 5G/4G			
1A група (n=64)	18,75*	60,94*	20,31
1B група (n=69)	24,64*	50,72	24,64 <sup>*,1A</sup>
Контроль (n=44)	52,27	38,64	9,09
Фібриноген β 455 G → A			
1A група (n=64)	54,69	35,94*	9,38
1B група (n=69)	28,99*	57,97 <sup>*,1A</sup>	13,04
Контроль (n=44)	75	20,45	5,54
MTHFR 677C → T			
1A група (n=64)	64,09	25	10,94
1B група (n=69)	57,97	28,99	13,04*
Контроль (n=44)	70,45	29,55	0
Параоксоназа 1 192 Q → R			
1A група (n=64)	48,44	39,06	12,5
1B група (n=69)	53,62	27,54	18,84
Контроль (n=44)	65,91	18,18	15,91

Примітки: \* - різниця показників статистично вірогідна з контролем (p<0,05), <sup>1A</sup> - різниця показників статистично вірогідна з 1A групою (p<0,05).

Комбіновані тромбофілії, тобто одночасна наявність патологічного рівня антифосфоліпідних антитіл і генних поліморфізмів, виявлені у 11 (17,19%) жінок 1A групи (p<sub>K</sub>=0,01), у 29 (42,03%) - 1B групи (p<sub>K</sub><0,001), в контрольній групі такого поєднання не було.

Аналіз рівня гомоцистеїну виявив достовірні відмінностей між контрольною групою (n=10) і групою з преєклампсією середнього або важкого ступеня (n=30). В 1B групі

(16,08±0,92 мкмоль/л) рівень гомоцистеїну був в 1,29 рази вище, ніж в К групі (12,43±1,71 мкмоль/л) (p<0,05). В 1A групі (n=20) (15,34±1,64 мкмоль/л) кількість гомоцистеїну не відрізнялась від контролю. Крім того в 1B групі у достовірно більшій кількості жінок рівень гомоцистеїну перевищував 15 мкмоль/л - 16 (53,3%), в порівнянні з контролем - 1 (10%) (p=0,042); в 1A групі - 7 (35%).

Таблиця 2. Показники кардіотокографії у вагітних груп дослідження (M±m)

Показники	Групи дослідження		
	1A (n=63)	1B (n=61)	K (n=44)
Базальна частота серцевих скорочень, бали	1,98±0,02	1,96±0,03	1,97±0,03
Амплітуда осциляцій, бали	1,71±0,05*	1,39±0,07 <sup>*,1A</sup>	1,91±0,05
Частота осциляцій, бали	1,89±0,04*	1,91±0,04*	2,0±0,02
Акцелерації, бали	1,18±0,1	0,48±0,09 <sup>*,1A</sup>	1,49±0,14
Децелерації, бали	1,78±0,07	1,35±0,12 <sup>*,1A</sup>	1,91±0,05
Сума балів	8,22±0,27	5,17±0,43 <sup>*,1A</sup>	7,24±0,59

Примітки: \* - різниця вірогідна з контрольною групою (p<0,05), <sup>1A</sup> - різниця вірогідна з 1A групою (p<0,05).

У плодів пацієток з преєклампсією частіше, ніж у пацієток К групи відмічено зниження варіабельності серцевого ритму, монотонний та ареактивні типи КТГ (табл. 2). Кількість жінок, що мали децелерації коливалось від 3,17% в 1A групі до 19,67% в 1B групі, що вірогідно більше в порівнянні з К групою (0%, p<sub>1B</sub>=0,005). Перелічені зміни мали відображення в більш низькій оцінці

КТГ за шкалою Fisher в 1B групі ніж в К та 1A групі. Низька сумарна оцінка за шкалою Fisher впливає на більш ранній строк родів (r=0,335, p=0,006), низькі масо-ростові характеристики новонароджених (r=0,378 та r=0,295, p=0,002), низьку оцінку за шкалою Апгар на 1 (r=0,306, p=0,002), та 5 хвилинах (r=0,332, p<0,05) в 1B групі.

Середні значення індексу резистентності

## ОРИГІНАЛЬНІ СТАТТІ

(ІР), пульсаційного індексу (ПІ) та систолодіастолічного співвідношення (СДС) між ІА та К групою не відрізнялись ( $p > 0,05$ ) (табл.3). В ІВ групі визначено вірогідне збільшення індексів в порівнянні з ІА групою та К групою ( $p < 0,05$ ). Сповільнений кровотік вірогідно частіше, в 3,72 раз, визначається у пацієнтів ІВ групі, ніж в ІА групі ( $p = 0,04$ ), та в К групі ( $p = 0,009$ ). Термінальні види кровотоку (нульовий або реверсний) вірогідно частіше зустрічались в ІВ групі ніж в ІА

групі ( $p = 0,019$ ). Про несприятливий вплив порушень кровотоку на розвиток передчасних пологів, ЗРП свідчить наявність зворотного кореляційного зв'язку між СДС та строком пологів ( $r = -0,515$ ,  $p = 0,005$ ), зростом ( $r = -0,5$ ,  $p = 0,007$ ) та вагою новонародженого ( $r = -0,438$ ,  $p = 0,02$ ) в ІВ групі, між СДС, ІР та вагою новонародженого в ІА групі  $r = -0,578$  та  $-0,423$  відповідно ( $p < 0,05$ ), між СДС, ІР та оцінкою за шкалою Апгар в ІА групі ( $r = -0,539$  та  $-0,531$  відповідно,  $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3.** Середні показники кровотоку в артерії пуповини у вагітних груп дослідження

Показники	Групи дослідження		
	ІА (n=64)	ІВ (n=63)	К (n=44)
ПІ, М±m	0,79±0,04	1,22±0,12 <sup>*,ІА</sup>	0,69±0,12
ІР, М±m	0,56±0,03	0,67±0,02 <sup>*,ІА</sup>	0,58±0,02
СДС, М±m	2,32±0,08	3,37±0,29 <sup>*,ІА</sup>	2,41±0,09
Нормальний кровотік, n (P±p, %)	61 (95,31±2,6)	45 (71,43±5,7) <sup>*,ІА</sup>	44 (100±0,0)
Сповільнений кровотік, n (P±p, %)	3 (4,69±2,6)	11 (17,46±4,8) <sup>ІА,*</sup>	0 (0,0±0,0)
Термінальний кровотік, n (P±p, %)	0 (0,0±0,0)	7 (11,11±4,3) <sup>ІА</sup>	0 (0,0±0,0)

**Примітки:** \* - різниця вірогідна з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), ІА - різниця вірогідна з ІА групою ( $p < 0,05$ ).

Дистрес плода під час вагітності було діагностовано у 18 (26,09±5,3%) жінок ІВ групі, що в 5,73 рази частіше, ніж в К групі (4,55±3,1,  $p = 0,001$ ) та в 5,56 раз частіше, ніж в ІА групі (4,69±2,6,  $p = 0,002$ ). Ризик розвитку дистресу плода під час вагітності при прееклампсії середнього чи важкого ступеня на тлі тромбофілії збільшений 6,11 рази ніж у здорових вагітних (ВІШ 6,11, ДІ 95%: 1,13-15,12), в 6,31 рази при прееклампсії легкого ступеня (ВІШ 6,31, ДІ 95%: 1,13-15,12). Дослідження фетометричних показників внутрішньоутробного плода дозволила діагностувати синдром затримки розвитку плода у 23,2±5,1% в ІВ групі, що в 2,97 рази частіше, ніж в ІА групі (7,81±3,3%,  $p = 0,028$ ) та вірогід-

ніше частіше ніж в К групі (0%,  $p = 0,002$ ). Ризик розвитку ЗРП при прееклампсії середнього чи важкого ступеня на тлі тромбофілії в 27,45 раз вищий ніж в К групі (ДІ 95%: 1,6-470,49), в 3,34 раз вищий ніж при прееклампсії легкого ступеня (ДІ 95%: 1,19-9,38). Кожна третя жінка в ІВ групі (31,88±5,6%) мала маловоддя, що вірогідно частіше ніж в ІА (9,38±3,6%,  $p = 0,003$ ) та К (6,82±3,8%,  $p = 0,004$ ) групах. Патологія структури плаценти (гіперплазія, гіпоплазія, наявність патологічних включень) частіше в 5,73 рази визначалась у жінок з прееклампсією важкого чи середнього ступеню (26,09±0,11%) в порівнянні з К групою (4,55±3,1%,  $p = 0,008$ ).

**Таблиця 4.** Аналіз стану новонароджених в групах дослідження, n (P±p, %)

Показник	Групи дослідження		
	ІА, n=64	ІВ, n=69	К, n=44
Вага, г М±m	3099±79,47*	1905±92,82 <sup>*,ІА</sup>	3440±71,54
Зріст, см М±m	50,98±0,44	44,17±0,71 <sup>*,ІА</sup>	51,93±0,35
Вага <10 перцентилів для строку гестації	4 (6,25±3,0)	19 (27,54±5,4) <sup>*,ІА</sup>	0 (0,0±0,0)
Перинатальна смертність, ‰	15,62	130,4 <sup>*,ІА</sup>	0
Антенатальна загибель	0 (0,0±0,0)	6 (8,7±3,4) <sup>ІА</sup>	0 (0,0±0,0)
РНС	1 (1,56±1,5)	4 (5,8±2,8)	0 (0,0±0,0)
Малюкова смертність	1 (1,56±1,5)	0 (0,0±0,0)	0 (0,0±0,0)
Оцінка за шкалою Апгар на 1хвилині, М±m	6,57±0,09*	5,53±0,24 <sup>*,ІА</sup>	6,95±0,09
Оцінка за шкалою Апгар на 1хвилині ≤6 балів	20 (31,25±5,8)	44 (63,77±5,8) <sup>*,ІА</sup>	7 (15,91±5,5)
Оцінка за шкалою Апгар на 5хвилині, М±m	7,64±0,08*	6,55±0,27 <sup>*,ІА</sup>	7,98±0,08
Оцінка за шкалою Апгар на 5хвилині ≤6 балів	3 (4,69±2,6)	8 (11,59±3,8)*	0 (0,0±0,0)
Необхідність лікування у відділенні інтенсивної терапії	7 (10,94±3,9)	32 (46,38±6,0) <sup>*,ІА</sup>	0 (0,0±0,0)
Виписані до дому	57 (89,06±3,9)	31 (44,93±6,0) <sup>*,ІА</sup>	44 (100±0,0)
Переведені на наступний етап лікування	5 (7,81±3,3)	29 (42,03±5,9) <sup>*,ІА</sup>	0 (0,0±0,0)
Синдром дихальних розладів	3 (4,69±2,6)	20 (28,99±5,5) <sup>*,ІА</sup>	0 (0,0±0,0)
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	3 (4,69±2,6)	24 (34,78±5,7) <sup>*,ІА</sup>	0 (0,0±0,0)
Внутрішньошлункові крововиливи	1 (1,56±1,5)	2 (2,9±2,0)	0 (0,0±0,0)
Анемія	7 (10,94±3,9)	19 (27,54±5,4) <sup>*,ІА</sup>	0 (0,0±0,0)
Кон'югаційна жовтуха	2 (3,13±2,2)	8 (11,59±3,8)*	0 (0,0±0,0)
Вроджені вади розвитку	1 (1,56±1,5)	1 (1,45±1,4)	0 (0,0±0,0)
Внутрішньоутробне інфікування	1 (1,56±1,5)	3 (4,35±2,5)	0 (0,0±0,0)

**Примітки:** \* - різниця показників статистично вірогідна з контролем ( $p < 0,05$ ), ІА - різниця показників статистично вірогідна з ІА групою ( $p < 0,05$ ).

Несприятливі умови для плода під час вагітності призвели до низьких масо-ростових характеристик при народженні в 1А та 1В групах в порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ) (табл.4), та низької оцінки за шкалою Апгар. Ризик народження дітей з малою масою тіла при прееклампсії середнього чи важкого ступеня в 34,27 рази вищий ніж у здорових (ДІ 95%: 2,02-585,08) та в 5,19 раз вищий ніж при прееклампсії легкого ступеня (ДІ 95%: 1,74-15,46). Показник відношення шансів показав, що ризик антенатальної гибелі плода при прееклампсії середнього або важкого ступеня в 13,2 рази вищий ніж при прееклампсії легкого ступеня (ДІ 95%: 0,73-239,32).

Ризик перинатальних втрат при існування прееклампсії середнього чи важкого ступеня на тлі тромбофілії більший в 15,71 рази в порівнянні зі здоровими вагітними (ДІ 95%: 0,87-275,2), в 7,47 рази в порівнянні з прееклампсією легкого ступеня (ДІ 95%: 1,3-42,86).

В 1В групі переважали передчасні пологи. Частіше в 1В групі реєструвалась недоношеність II ступеня (20,29±4,8%) та III ступеня (21,74±5,0%) ніж в 1А групі (6,25±3,0% та 1,56±1,6% відповідно). Недоношеність IV ступеня в 1А групі не зустрічалась, а в 1В групі встановлена у 13,04±0,08% немовлят ( $p < 0,05$ ). Ризик народження дітей з вагою менше 1000 гр. при наявності прееклампсії середнього або важкого ступеня в 20,26 раз вищий ніж при прееклампсії легкого ступеня (ДІ 95%: 1,15-355,61), з вагою 1500-1001 гр. в 12,04 раз вищий (ДІ 95%: 2,17-66,87), з вагою 2000-1501 гр. в 3,51 раз вищий (ДІ 95%: 1,15-10,75). Новонароджені 1В групи у зв'язку з їх морфо-функціональною незрілістю в 4,24 раз частіше потребували лікування у відділенні інтенсивної терапії, ніж новонароджені 1А та контрольної груп. Також ці новонароджені потребували лікування на наступному етапі частіше в 5,38 раз, ніж в 1А групі.

Основними перинатальними наслідками розродження жінок 1В групи були: гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС ( $p_{K,1A} < 0,0001$ ), синдром дихальних розладів ( $p_{K,1A} < 0,0001$ ), анемія

( $p_{K,1A} < 0,0001$ ), кон'югаційна жовтуха ( $p_K < 0,05$ ). Кількість ускладнень, що виникла у новонароджених 1А групи достовірно не відрізнялась від контрольної групи.

#### Висновки:

1. Розвиток прееклампсії відбувається на тлі збільшеної кількості патологічних генних поліморфізмів, комбінованих тромбофілій та гіпергомоцистеїнемії.

2. Розподіл генних поліморфізмів відрізняється в залежності від ступеня важкості прееклампсії, причому для прееклампсії легкого ступеня характерні менш патогенні різновиди.

3. Вивчення генів-кандидатів прееклампсії середнього або важкого ступеня показало збільшення частоти гетерозигот 455GA гена фібриногену  $\beta$ , 20210 AG гена протромбіну, гомозигот 675 4G/4G гена PAI – 1 в порівнянні з прееклампсією легкого ступеня.

4. Наявність більш патогенних генних поліморфізмів, більш частого визначення комбінованих тромбофілій асоціюється з гіршою оцінкою стану плода, та частим розвитком дистресу та затримки розвитку плода при прееклампсії середнього чи важкого ступеня в порівнянні з контрольною та групою з прееклампсією легкого ступеня.

5. Ризик народження дітей з малою масою тіла при прееклампсії середнього чи важкого ступеня на фоні тромбофілії зростає в 34,27 рази (ДІ 95%: 2,02-585,08), а ризик перинатальних втрат в 15,71 рази в порівнянні зі здоровими вагітними (ДІ 95%: 0,87-275,2).

6. Ризик народження дітей з малою масою тіла при прееклампсії середнього чи важкого ступеня більший в 5,19 рази (ДІ 95%: 1,74-15,46), ризик антенатальної гибелі плода в 13,2 рази (ДІ 95%: 0,73-239,32) ніж у вагітних з прееклампсією легкого ступеня.

Перспективи подальших досліджень полягають в розробці диференційованого способу профілактики гіпертензивних розладів в залежності від виду тромбофілії та ризику розвитку прееклампсії.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. **Бицадзе В.О.** Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложненной беременности, обусловленных тромбофилией: дис... докт. мед. наук: 14.00.01 / В.О. Бицадзе. – Москва, 2004. – 279 с.
2. **Макацария А.Д.** Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе. – М: Триада X, 2003. – 904 с.
3. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности: методические рекомендации / **В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, А.С. Готов [и др.]**; под ред. В.С. Баранова и Э.К. Айламазяна. – СПб.: «Из-во Н-Л», 2009. – 68 с.
4. Про затвердження клінічних протоколів з аку-

- шерської та гінекологічної допомоги: Наказ від 31.12.2004 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – № 676.
5. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: Наказ від 27.12.2006 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2006. – № 900.
6. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: Наказ від 29.12.2005 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – № 782.
7. **Шалина Р.И.** Гестоз. Современное состояние вопроса / Р.И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 2007. – №5. – С. 27-32.

**Лоскутова Т.О.** Перинатальні ускладнення при гіпертензивних розладах, асоційованих з тромбофілією // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 2. – С. 50-54.

Метою дослідження була оцінка стану плода та новонародженого у вагітних з прееклампсією, асоційованою з тромбофілією. Було обстежено 177 жінок у третьому триместрі з прееклампсією різного ступеня тяжкості. Дослідження включало: визначення генних поліморфізмів методом полімеразної ланцюгової реакції, імуноферментний аналіз

наявності антифосфоліпідних антитіл, рівня гомоцистеїну, визначення стану плода за результатами кардіотокографії і доплерометрії матково-плодового кровотоку. Було встановлено, що розвиток преєклампсії відбувається на тлі збільшення кількості патологічних генних поліморфізмів, комбінованих тромбофілій і гіпергомоцистеїнемії. У вагітних з преєклампсією легкого ступеня частіше, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ) зустрічалися наступні поліморфізми: в 3,1 рази 235 TT в гені ангиотензиногена, в 1,76 рази 455 GA в гені фібриногену  $\beta$ , в 1,58 рази 675 5G/4G в гені PAI - 1. У вагітних з преєклампсією середнього або важкого ступеня достовірно частіше, ніж в групі контролю ( $p < 0,05$ ) визначалися: в 2,87 рази поліморфізм 235 TT в гені ангиотензиногена, в 2,83 рази 455GA в гені фібриногену  $\beta$ , в 3,61 рази 675 4G/4G в гені PAI - 1. Встановлено збільшення частоти генотипу 677 TT MTHFR, гетерозиготних форм 20210 AG в гені протромбіну в досліджуваній групі в порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ), де дані мутації не зустрічалися. Наявність більш патогенних поліморфізмів, частого визначення комбінованих тромбофілій асоціювалася з гіршою оцінкою стану плода, частим розвитком дистресу і затримки розвитку плода при преєклампсії середнього або важкого ступеня. Ризик народження дітей з малою масою тіла при преєклампсії середнього або важкого ступеня на тлі тромбофілії зростає в 34,27 рази (ДІ 95%: 2,02-585,08), а ризик перинатальних втрат в 15,71 рази порівняно зі здоровими вагітними (ДІ 95%: 0,87-275,2). Ризик народження дітей з малою масою тіла при преєклампсії середнього або важкого ступеня більше в 5,19 рази (ДІ 95%: 1,74-15,46), ризик антенатальної загибелі плоду в 13,2 рази (ДІ 95%: 0,73 -239,32) ніж у вагітних з преєклампсією легкого ступеня. Розвиток гіпертензивних порушень асоційованих з тромбофілією супроводжується високою частотою перинатальних ускладнень, що вимагає уважного спостереження за станом плоду і своєчасного розродження.

**Ключові слова:** гіпертензивні розлади, преєклампсія, генні поліморфізми, тромбофілія, перинатальні ускладнення, дистрес плода, затримка розвитку плода.

**Лоскутова Т. А.** Перинатальные осложнения при гипертензивных расстройствах, ассоциированных с тромбофилией // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 2. – С. 50-54.

Целью исследования была оценка состояния плода и новорожденного у беременных с преэклампсией, ассоциированной с тромбофилией. Было обследовано 177 женщин в третьем триместре с преэклампсией различной степени тяжести. Исследование включало: определение генных полиморфизмов методом полимеразной цепной реакции, иммуноферментный анализ наличия антифосфолипидных антител, уровня гомоцистеина, определение состояния плода по результатам кардиотокографии и доплерометрии маточно-плодового кровотока. Было установлено, что развитие преэклампсии происходит на фоне увеличения количества патологических генных полиморфизмов, комбинированных тромбофилий и гипергомоцистеинемии. У беременных с преэклампсией легкой степени чаще, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) встречались следующие полиморфизмы: в 3,1 раза 235 TT в гене ангиотензиногена, в 1,76 раза 455 GA в гене фибриногена  $\beta$ , в 1,58 раза 675 5G/4G в гене PAI -1. У беременных с преэклампсией средней или тяжелой степени достоверно чаще, чем в группе контроля ( $p < 0,05$ ) определялись: в 2,87 раза полиморфизм 235 TT в гене ангиотензиногена, в 2,83 раза 455GA в гене фибриногена  $\beta$ , в 3,61 раза 675 4G/4G в гене PAI - 1. Установлено увеличение частоты генотипа 677 TT MTHFR, гетерозиготных форм 20210 AG в гене протромбина по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), где данные мутации не встречались. Наличие более патогенных полиморфизмов, частого определения комбинированных тромбофилий ассоциировалось с худшей оценкой состояния плода, частым развитием дистресса и задержкой развития плода при преэклампсии средней или тяжелой степени. Риск рождения детей с малой массой тела при преэклампсии средней или тяжелой степени на фоне тромбофилии увеличен в 34,27 раза (ДИ 95%: 2,02-585,08), а риск перинатальных потерь в 15,71 раза по сравнению со здоровыми беременными (ДИ 95%: 0,87-275,2). Риск рождения детей с малой массой тела при преэклампсии средней или тяжелой степени больше в 5,19 раза (ДИ 95%: 1,74-15,46), риск антенатальной гибели плода в 13,2 раза (ДИ 95%: 0,73 -239,32) чем у беременных с преэклампсией легкой степени. Развитие гипертензивных нарушений ассоциированных с тромбофилией сопровождается высокой частотой перинатальных осложнений, что требует внимательного наблюдения за состоянием плода и своевременного родоразрешения.

**Ключевые слова:** гипертензивные нарушения, преэклампсия, генные полиморфизмы, тромбофилия, перинатальные осложнения, дистресс плода, задержка развития плода.

**Loskutova T. A.** Perinatal complications at hypertensive disorders, associated with thrombophilia // Украинский медицинский альманах. – 2013. – Том 16, № 2. – С. 50-54.

The study purpose was evaluation of state of fetus and newborn infant of pregnant with preeclampsia, associated with thrombophilia. There were examined 177 women in the third trimester with preeclampsia of various severities. Examination included: definition of gene polymorphisms through polymerase chain reaction, enzyme multiplied immunoassay of antiphospholipid antibodies presence, homocysteine level, definition of fetus state according to the results of cardiotocography and Doppler velocimetry of uterine and fetal blood flow. It has been ascertained that preeclampsia development takes place at the background of increase of number of pathologic gene polymorphisms, combined thrombophilia and hyperhomocysteinemia. Pregnant women with mild case of preeclampsia had more often than pregnant from control group ( $p < 0,05$ ) polymorphisms: by 3,1 times 235 TT in angiotensinogen gene, by 1,76 times 455 GA in  $\beta$  fibrinogen gene, by 1,58 times 675 5G/4G in gene PAI - 1. Pregnant women with moderate and severe case of preeclampsia consistently had more often than pregnant from control group ( $p < 0,05$ ): by 2,87 times polymorphism 235 TT in angiotensinogen gene, by 2,83 times 455GA in  $\beta$  fibrinogen gene, by 3,61 times 675 4G/4G in gene PAI - 1. There is noted the increase of frequency of genotype 677 TT MTHFR, heterozygous forms 20210 AG in prothrombin gene in comparison with control ( $p < 0,05$ ), where such mutations are not noticed. Presence of more pathogenic polymorphisms, frequent finding of combined thrombophilia was associated with worse evaluation of fetus state and frequent development of distress and fetus growth retardation at moderate and severe preeclampsia. Risk of birth of infants with low body weight at moderate and severe preeclampsia at the background of thrombophilia increases by 34,27 times (CI 95%: 2,02-585,08), and risk of perinatal loss by 15.71 times in comparison with healthy pregnant (CI 95%: 0,87-275,2). Risk of birth of infants with low body weight at moderate and severe preeclampsia is more by 5,19 times (CI 95%: 1,74-15,46), fetus antenatal death risk by 13,2 times (CI 95%: 0,73 -239,32) in comparison with the pregnant with mild preeclampsia. Development of hypertensive abnormalities associated with thrombophilia is accompanied by high frequency of perinatal complications, requiring careful follow-up of the fetus state and timely delivery.

**Key words:** arterial hypertension, preeclampsia, gene polymorphisms, thrombophilia, perinatal complications, fetal distress, fetal growth retardation.

Надійшла 16.01.2013 р.  
Рецензент: проф. В.В.Сімонок