

# Перинатальні наслідки у вагітних із тромбофілією залежно від їхнього фенотипу

Ю. М. Дука

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

У статті розглядаються питання залежності перинатальних наслідків від індивідуалізації підходу до складання лікувального алгоритму з урахуванням результатів дослідження поліморфізму генів-кандидатів, відповідальних за розвиток тромбофілії, метаболізм фолієвої кислоти, функціонування ренін-ангіотензинової системи. Доведена важливість оцінки фенотипу вагітної. Викладено наукове і практичне обґрунтування використання кожного напрямку в терапії жінок із загрозою невиношування вагітності, їхньої важливості в профілактиці акушерських ускладнень.

**Ключові слова:** фенотип, вагітність, невиношування, тромбофілія, перинатальні результати.

Метаболічний синдром (МС), вісцеральне ожиріння та інсулінорезистентність, що лежать в його основі, тісно асоційовані з порушеннями в системах коагуляції і фібринолізу, що ведуть до формування протромбогенного статусу. Механізми цих порушень при ожирінні і МС численні і різноманітні, проте усі вони значно підвищують ризик розвитку акушерських ускладнень [2, 3, 6].

Виникнення цих ускладнень зумовлене зниженням плацентарної перфузії, що є наслідком ожиріння, яке призводить до дефекту імплантації плодового яйця, недостатньої глибини інвазії трофобласта, неповноцінної плацентації і ендотеліопатії. Дефекти плацентації запускають патологічний механізм запалення, але при цьому вони не є причиною гестозу, а є потужним чинником його розвитку [1, 4, 5].

Викладені вище факти обґрунтували актуальність проведених наукових досліджень: визначення генетичних причин обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу на генах-кандидатах, що мають відношення до тромбофілії, метаболізму фолієвої кислоти, окиснювального стресу, функціонування ренін-ангіотензинової системи.

**Мета дослідження:** проведення аналізу перебігу вагітності та пологів у жінок із загрозою невиношування вагітності з урахуванням їхнього генотипу та фенотипу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Перебіг вагітності та пологів аналізували у зіставленні даних 175 жінок (120 жінок із надмірною масою тіла в I та 55 вагітних із нормальним індексом маси тіла (ІМТ) в II клінічних групах), які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні медицини плода і патології ранніх термінів вагітності КЗ «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром «ДОР». Середній вік вагітних в I групі склав  $30,9 \pm 0,4$  року (95% ДІ – 30,0–31,8), в II –  $30,3 \pm 0,6$  року (95% ДІ – 29,1–31,5) ( $p=0,460$  між групами за t-критерієм). Середній ІМТ по групах:  $30,6 \pm 0,3$  кг/м<sup>2</sup> і  $21,3 \pm 0,2$  кг/м<sup>2</sup> відповідно ( $p<0,001$  між групами за t-критерієм). Надмірну масу тіла мали 50 (41,6%) жінок I групи, ожиріння I ступеня – 59 (49,2%), II–III ступеня – 11 (9,2%) вагітних, середній ІМТ –  $30,6 \pm 0,3$  кг/м<sup>2</sup> (95% ДІ – 30,1–31,2). У жінок II групи ІМТ в середньому склав  $21,3 \pm 0,2$  кг/м<sup>2</sup> (95% ДІ – 20,8–21,8) ( $p<0,001$  між групами за t-критерієм). Не було виявлено достовірних відмінностей між групами як за паритетом вагітності: 2,5 (1,0;

4,0) вагітностей в I групі проти 2,0 (1,0; 3,0) вагітностей в II ( $p=0,232$  за U-критерієм), так і за паритетом майбутніх пологів – 1,0 (1,0; 2,0) проти 1,0 (1,0; 1,0) відповідно ( $p=0,086$  за U-критерієм). Водночас у жінок I групи ці показники мали більш значні коливання: коефіцієнти варіації (С) дорівнювали 72,5% і 46,8% відповідно, а в II групі варіація складала 55,9% і 40,6% ( $p<0,001$  і  $p=0,037$  за F-критерієм).

Можливість якісної індивідуальної терапії визначали досить раннім гестаційним віком на момент потрапляння їх до стаціонару:  $9,39 \pm 0,59$  тиж (95% ДІ – 8,22–10,56) і  $8,42 \pm 0,69$  тиж (95% ДІ – 7,03–9,81) відповідно по групах ( $p=0,327$  за t-критерієм), що робило тематичних жінок статистично співставними у цьому плані ( $p>0,05$ ).

Вибір комплексу методів дослідження визначався завданнями наукової роботи. Поліморфізм генів тромбофілії та оцінювання стану генів, які кодують фолатний обмін проводили на базі мережі сертифікованої лабораторії «Sinevo» за допомогою комплексу реагентів компанії «ДНК-технологія» (Росія) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу. У сертифікованій імунологічній лабораторії Діагностичного центру ДЗ «ДМА МОЗ України» у 99 (56,6%) жінок (65 пацієнок I клінічної групи та 34 жінки – II) досліджували поліморфізм гена ангіотензиногену-1 (AGT Thr174Met), гена ангіотензиногену-2 (AGT Met235Thr), мутації-1 синтази оксиду азоту 3 (NOS3 C786T) методом ПЛР з використанням комплексу реагентів «SNP-експрес» виробництва НПФ «Літех» (Росія).

Статистичне оброблення матеріалів дослідження проводили з використанням пакета програм STATISTICA v.6.1® [7]. Результати для кількісних ознак, розподіл яких відповідав нормальному закону за критерієм Колмогорова – Смірнова, представлені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартної похибки ( $\pm m$ ), 95% довірчого інтервалу для середньої (95% ДІ), в інших випадках наводяться медіана (Me) та інтерквартильний розмах (25%; 75%). Порівняння статистичних характеристик в різних групах проводили з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (з урахуванням закону розподілу): перевірку рівності дисперсій – за критерієм Фішера (F); достовірність відмінностей середніх – за критеріями Стьюдента (t) і Манна–Уїтні (U), відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона ( $\chi^2$ ), в тому числі з поправкою Йетса (Yates). Для оцінювання зв'язку між ознаками виконували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r). Критичне значення рівня значущості (p) приймалося за  $\leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перебіг I триместру вагітності не відрізнявся особливо у жінок тематичних груп. Загроза переривання вагітності виникла у 100% вагітних обох груп, що й стало приводом їхнього включення до груп спостереження. Значущих клінічних відмінностей серед проявів загрози переривання вагітності між групами не було встановлено: ниючий біль унизу живота мали 90,0% жінок I групи і 96,4% пацієнок II групи ( $p=0,462$  за критерієм  $\chi^2$ ); кров'янисті виділення зі статевих шляхів –

Особенности течения второй половины беременности, абс. число (%)

Нозология	I группа (n=111)	II группа (n=52)	p
Гестаційна анемія	24 (21,6)	17 (32,7)	0,129
Гестаційна гіпертензія	4 (3,6)	3 (5,8)	0,525
Прееклампсія середнього ступеня важкості	9 (8,1)	4 (7,7)	0,927
Прееклампсія важкого ступеня	1 (0,9)	-	0,697*
Гестаційний цукровий діабет	4 (3,6)	2 (3,8)	0,939
Антенатальна загибель плода	2 (1,8) при n=113	-	0,842*
Дистрес плода під час вагітності	2 (1,8)	1 (1,9)	0,957

Примітка: p – рівень значущості різниці між групами за критерієм  $\chi^2$  (\* – з поправкою Йетса).

Способи розродження у жінок тематичних груп, абс. число (%)

Патологія	I група (n=111)	II група (n=52)	p
Термінові мимовільні пологи	59 (53,2)	32 (61,5)	0,315
Передчасні пологи	4 (3,6)	5 (9,6)	0,117
Оперативне розродження у плановому порядку	25 (22,5)	7 (13,5)	0,175
Оперативне розродження в ургентному порядку	13 (11,7)	5 (9,6)	0,691
Ургентні оперативні передчасні пологи	10 (9,0)	3 (5,8)	0,477

Примітка: p – рівень значущості різниці між групами за критерієм  $\chi^2$ .

32,5% і 43,6% жінок відповідно ( $p=0,154$  за  $\chi^2$ ). Водночас, сполучення обох клінічних симптомів спостерігалось в 1,8 рази частіше у жінок II клінічної групи – 40% проти 22,5% у жінок з надмірною масою тіла ( $p=0,017$  за  $\chi^2$ ).

Кількість кров'янистих виділень зі статевих шляхів була помірною у жінок із нормальною масою тіла та, як правило, проявлялася у вигляді мажучих виділень, в той час як у жінок із надмірною масою тіла ці виділення були рясними. При призначенні антифібринолітиків (транексамової кислоти), у жінок із кров'янистими виділеннями зі статевих шляхів, кращій ефект від призначеного лікування спостерігався також у жінок II групи, ніж I. Рясність виділень зменшувалася вже наприкінці 1-ї доби лікування у жінок II групи, а к 3-й добі вони були практично відсутні. Однак у жінок I групи подібна тенденція не спостерігалася: тривалість рясних виділень складала від 3 до 4 днів в середньому, а їхнє припинення частіше відбувалося на 6–7-у добу.

При дослідженні генів, що асоціюються з тромбофілією, було виявлено низку особливостей для кожної групи жінок, однак в 100% жінок тематичних груп з невиношуванням вагітності був виявлений мультигенний поліморфізм зазначених вище генів. При сполученні поліморфізму генів тромбофілії з доведеним гіперкоагуляційним синдромом вагітні отримували антикоагулянтну терапію низькомолекулярними гепаринами (НМГ) – 76 (63,3%) пацієнток I групи і 43 (78,2%) жінки II групи. Додатково при застосуванні НМГ

з 16 тиж гестації обов'язково призначали препарат кальцію. У жінок із відсутністю поліморфізму в гені ITGB3- $\beta$  (тромбоцитарного рецептора фібриногену) 1565 T>C призначали препарати ацетилсаліцилової кислоти у дозі 75–100 мг на добу після їжі протягом місяців під контролем коагулограми та рівня D-димеру 76 (63,3%) та 37 (67,3%) жінок I та II клінічних груп відповідно.

При виявленні гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) та наявності мутації в генах, що є відповідальними за обмін фолатів, окрім кофакторної терапії вітамінами В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> та фолієвою кислотою додатково застосовували тівортину гідрохлорид як донатор оксиду азоту, у дозі по 100 мл протягом 7 днів внутрішньовенно краплинно, надалі переходили на пероральне застосування тівортину аспартату з розрахунку по 5 мл 4 рази на добу, протягом 14 днів (54 (45%) та 19 (34,5%) жінок обох тематичних груп відповідно).

У жінок із гіпергліцеридемією (89 (74,2%) жінок I групи та 38 (31,7%) – II) для зниження ризику виникнення атеротромбозу застосовували омега-3-поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) по 1000 мг на добу починаючи з II триместру вагітності протягом 1 міс з повторним курсом терапії ПНЖК через 2 міс. Контроль показників гемостазу та ліпідограми здійснювали після 4 тиж застосування.

У 3 (2,5%) жінок I та у 3 (5,5%) II клінічної групи відповідно поточна вагітність перервалася на терміні гестації до 12 тиж за типом завмерлої вагітності ( $p=0,319$  за  $\chi^2$ ). Причи-

Характеристика ускладнень пологів у жінок тематичних груп, абс. число (%)

Патологія	I група (n=111)	II група (n=52)	p
Несвоєчасне вилиття навкологлідних вод	15 (13,5)	9 (17,3)	0,524
Аномалії пологової діяльності	5 (4,5)	1 (1,9)	0,415
Розрив промежини I ступеня	6 (5,4)	1 (1,9)	0,307
Затримка частин посліду	17 (15,3)	-	0,007*
Клінічно вузький таз	1 (0,9)	1 (1,9)	0,581
Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти	2 (1,8)	2 (3,8)	0,432
Дистрес плода у пологах	2 (1,8)	-	0,833*

Примітка: p – рівень значущості різниці між групами за критерієм  $\chi^2$  (\* – з поправкою Йетса).

му, в одному випадку переривання йшлося про вагітність, яка настала із залученням використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). У цьому випадку було проведено каріотипування абортусу, при якому встановлена трисомія 21 пари хромосом, а саме – синдром Дауна. У 2 (1,7%) жінок I групи стався викидень у терміні гестації 16 тиж. У 2 (1,7%) випадках у жінок I клінічної групи вагітність була перервана за медичними показаннями в терміні 21–22 тиж, внаслідок виникнення вади розвитку центральної нервової системи в одному випадку та вади розвитку травного тракту у плода в другому випадку. У 2 (1,8%) жінок I групи вагітність завершилася антенатальною загибеллю плода в терміні гестації 24 та 26 тиж.

Тому показники, що характеризували перебіг гестації та пологів розраховували на 111 жінок I клінічної групи та на 52 жінок – II групи, що відображало зазначені вище втрати вагітностей.

При проведенні УЗД були виявлені особливості плацентарної. У 3 випадках збережених вагітностей до 20 тиж гестації у 2 зі 115 жінок I клінічної групи (1,7%) та 1 з 52 жінок II групи (1,9%) виявлено повне передлежання плаценти ( $p=0,934$  за  $\chi^2$ ). Це асоціювалося з поліморфізмами в генах тромбофілії та фолатного циклу. Низька плацентарна мала місце у 38 (33,0%) та 22 (42,3%) вагітних I та II клінічних груп відповідно ( $p=0,248$  за  $\chi^2$ ). Неповне передлежання плаценти спостерігалось у 2 (1,7%) жінок I клінічної групи та в 1 (1,9%) – II групи, що також не виявило достовірних розбіжностей ( $p=0,934$  за  $\chi^2$ ). Усе це потребувало ретельного обґрунтування застосування у них антикоагулянтної терапії. Зокрема, встановлено, що в жодній вагітній з наведеними вище особливостями після потрапляння до стаціонару та підбору індивідуальної терапії протягом усієї вагітності більше не виникали скарги на кров'янисті виділення зі статевих шляхів. У пацієнок з неповним передлежанням плаценти міграція плаценти відбувалася повільно протягом 10 тиж і закінчилася в 28 тиж гестації.

При аналізі перебігу другої половини вагітності була встановлена певна клінічна картина (табл. 1).

Гестаційна анемія в усіх жінок мала легкий ступінь. Підвищення діастолічного тиску у цих жінок почало спостерігатися після 30 тиж гестації. Незважаючи на триваючу терапію аспірином та препаратами кальцію, пізній гестоз виник у 10 (9,0%) пацієнок I клінічної групи та 4 (7,7%) – II.

Аналіз способів та термінів розродження виявив деякі особливості, що відображене у табл. 2. Особливо цікавим при аналізі був факт частоти виникнення передчасних пологів, які спостерігалися дещо частіше у жінок із нормальною масою тіла – 9,6% проти 3,6% в I групі з  $p>0,05$ , хоча жінки із надмірною масою тіла, згідно з даними багатьох досліджень, мають у середньому у 4 рази гірші показники перебігу пологів, ніж жінки із нормальною масою тіла. Ця тенденція не була відзначена при порівнянні показників перебігу пологів, що свідчило на користь ефективності призначеної терапії з урахуванням фенотипу вагітної.

### Перинатальные исходы у беременных с тромбофилией в зависимости от их фенотипа Ю.М. Дука

В статье рассматриваются вопросы зависимости перинатальных исходов от индивидуализации подхода к составлению лечебного алгоритма с учетом результатов исследования полиморфизма генов-кандидатов, ответственных за развитие тромбофилии, метаболизм фолиевой кислоты, функционирования ренин-ангиотензиновой системы. Доказана важность оценки фенотипа беременной. Дано научное и практическое обоснование применения каждого направления в терапии женщин с угрозой невынашивания беременности, их важности в профилактике акушерских осложнений.

**Ключевые слова:** фенотип, беременность, невынашивание, тромбофилия, перинатальные исходы.

Приводом для оперативного розродження стали: тривале безпліддя, яке потребувало ДРТ у 17 (15,3%) жінок I групи та у 3 (5,8%) жінок II групи; у 6 (5,4%) та 3 (5,8%) пацієнок – тазове передлежання плода (імовірно крупного); у 2 (1,8%) та в 1 (1,9%) – повне передлежання плаценти. Привертав увагу той факт, що 5 з 23 жінок (21,7%) I групи та 4 з 7 (57,1%) жінок II групи із застосуванням в них ДРТ народжували самостійно, а в 1 (4,3%) жінки I групи вагітність шляхом ДРТ завмерла до 12 тиж, про що йшлося раніше.

Найчастішим приводом для ургентного кесарева розтину (КР) було відшарування нормально розташованої плаценти (ВНРП) (2 (1,8%) та 1 (1,9%) жінки в I та II клінічних групах), аномалія пологової діяльності (5 (4,5%) та 1 (1,9%) випадки відповідно по групах), а також клінічно вузький таз по одному випадку в обох групах, що склало 0,9% та 1,9% відповідно. В одній (0,9%) вагітній з надмірною масою тіла ургентний КР зроблений з приводу тяжкої прееклампсії в терміні гестації 38 тиж; в 3 випадках в I групі та в 2 випадках – в II (2,7% та 3,8% відповідно), приводом для ургентного КР в терміні пологів стала прееклампсія середнього ступеня в 37–38 тиж. В одному (0,9%) випадку жінок I групи КР проведений з приводу поперечного положення плода.

Приводом для ургентного КР в терміні гестації 30–33 тиж стало ВНРП у 1 (1,9%) жінки II групи. Також у 2 (1,8%) та 1 (1,9%) жінок I та II груп ургентний КР проведений внаслідок виникнення дистресу плода під час вагітності в терміні гестації 32, 34 та 36 тиж. У 6 (5,4%) жінок I групи та в 1 (1,9%) – II групи приводом стала прееклампсія середнього ступеня в терміні гестації 34–36 тиж. У 2 (1,8%) жінок II групи під час передчасних пологів виникла необхідність проведення ургентного КР з приводу виникнення дистресу плода у пологах. Найбільш часті ускладнення пологів представлені в табл. 3.

Аналіз перебігу вагітності і пологів у жінок тематичних груп довів доцільність і ефективність індивідуалізації підходу до терапії вагітних з урахуванням їхнього фенотипу.

### ВИСНОВКИ

1. Завдяки обов'язковому дослідженню поліморфізму генів-кандидатів був індивідуально розроблений лікувальний алгоритм у жінок тематичних груп.

2. Принципово нові підходи до ведення вагітності у жінок із загрозою її переривання вже з ранніх термінів гестації, які враховували значущість діагностики спадкової схильності до обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу, дозволили досягти покращання перинатальних результатів при веденні цієї категорії вагітних.

3. Проведені дослідження довели, що значущість діагностики спадкової схильності до обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу зростає при оцінюванні взаємодії генотип-фенотип.

### Perinatal results at pregnant women with trombofiliya depending on their phenotype Y.M. Duka

In article questions of dependence of perinatal outcomes on an individualization of approach to drawing up medical algorithm are considered. Importance of research of polymorphism of the candidate genes responsible for development of a trombofiliya, a metabolism is proved to folic acid, functioning a renin-angiotenzin system. Importance of an assessment of a phenotype of the pregnant woman is proved. Scientific and practical justification of application of each direction in therapy at women with threat of loss of pregnancy, their importance in prevention of obstetric complications is given.

**Key words:** phenotype, pregnancy, pregnancy losses, trombofiliya, perinatal outcomes.

Сведения об авторе

Дука Юлия Михайловна – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (0562) 68-52-62, (050) 320-52-83. E-mail: rduka@ ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К. Наследственная тромбофилия: дифференциальный подход к оценке риска акушерских осложнений / Э.К. Айламазян, М.С. Зайнулина // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 3–9.
2. Алгоритм клинико-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике / П.А. Кирющенков, Р.Г. Шмаков, Е.В. Андамова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 1. – С. 101–106.
3. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / [Макацария А.Д., Белобородова Е.В., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М.]. – М.: Триада-Х, 2005. – 216 с.
4. Макацария А.Д. Системные синдромы в акушерско-гинекологической практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова и др. // М.: МИА. – 2010. – 888 с.
5. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике / А.Д. Макацария. – М.: МИА, 2011. – 1056 с.
6. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / [Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О.]. – М.: ООО «МИА», 2006. – 480 с.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

Статья поступила в редакцию 16.03.2015

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДИАГНОСТИКА СИФИЛИСА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ СМАРТФОНА

Американские ученые разработали метод экспресс-диагностики заболеваний, передающихся половым путем, с помощью смартфона. Его точность оказалась настолько высока, что эта методика, без сомнения, будет массово применяться в развивающихся странах.

Во многих случаях больные, страдающие венерическими заболеваниями, не лечатся по той простой причине, что не имеют возможности провериться у врача. Это явление характерно в первую очередь для беднейших стран планеты.

Теперь эту проблему можно будет решить с помощью обычного смартфона и специального дополнительного устройства к нему, которое создали специалисты Колумбийского универси-

тета в Нью-Йорке (Columbia University).

Стоимость такой "насадки" на смартфон будет составлять всего 34 доллара США, что сделает диагностику венерических болезней вполне доступной.

Устройство подключается к гнезду смартфона для наушников, и после нанесения на специальную плоскость капли крови пациента производит ее ферментный иммуносорбентный анализ (ELISA). Это значит, что нью-йоркским инженерам впервые удалось создать метод диагностики на базе смартфона, не имитирующий лабораторные исследования, а полноценно их повторяющий.

Такая "биолаборатория-на-микрочипе" определяет наличие в крови антител к возбудителям за-

болеваний, передающихся половым путем, а не пытается выявлять такие возбудители оптическим путем с помощью камеры смартфона, что совершенно бессмысленно в случае болезней вирусного происхождения (ВИЧ, герпес половых органов, папилломавирус).

Обычно результат анализа готов в течение 15 минут, а для овладения методикой проведения такого анализа требуется не более 30 минут.

Первые испытания метода, которые были проведены в Руанде с участием 96 местных женщин, подтвердили его высокую эффективность - на очереди следующий этап испытаний, в которых будет принимать участие уже несколько тысяч человек.

Источник: [www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)