

МАТЕРИНСЬКА ТРОМБОФІЛІЯ ЯК ПРЕДИКТОР ВИНИКНЕННЯ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТ У ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД МАСИ ТІЛА

Ю.М. ДУКА

д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровської медичної академії МОЗ України
ORCID: 0000-0003-1558-9850

Контакти:

Дука Юлія Михайлівна
ДЗ «Дніпровська медична академія МОЗ України»,
кафедра акушерства, гінекології та перинатології
49044, Дніпро, Вернадського, 9
Тел.: +38 (0562) 68 52 62;
+ 38 (050) 320 5283
e-mail: rduka@ukr.net

ВСТУП

Негативний вплив надмірної ваги на здоров'я людини відомий від Гіппократа, якому належить афоризм: «Раптова смерть властивіша тучним, ніж худим». Проте сучасні уявлення про нормальну масу тіла почали формуватися тільки з 30-х років ХХ ст. До цього часу так звані «хвороби цивілізації» не були істотною проблемою для медицини, яка важко боролася з інфекційними захворюваннями. За середньої тривалості життя, меншій від 40 років, вплив надмірної маси тіла на здоров'я людини не міг стати об'єктом дослідження. Нині ожиріння належить до найбільш глобальних захворювань [9].

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наявність ожиріння під час вагітності асоційована з розвитком серйозних ускладнень для матері та плода. Пов'язані з ним ускладнення найбільш характерні для жінок із абдомінальним типом ожиріння (вісцеральним), яке в більшості випадків поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень і є найнесприятливішим у клінічних і прогностичних аспектах [6, 11, 12, 17].

У теперішній час особлива увага приділяється вивченню тромбофілічних ускладнень при ожирінні [10–12, 17]. Парадоксально, але при тому, що більшість відкриттів у гемостазіології пов'язані з акушерством, тривалий час в акушерстві вони ігнорувалися й впроваджувалися з великим запізненням порівняно з іншими клінічними дисциплінами. За ожиріння та наявності метаболічних порушень має місце гіперкоагуляція, знижується фібринолітична активність крові, що пов'язано з підвищенням тромбогенного потенціалу. Безсумнівною є роль тромбофілії не тільки в структурі тромбозів та тромбоемболічних ускладнень, але й у патогенезі низки захворювань та патологічних станів, до яких належать й акушерські усклад-

нення: звичне невиношування вагітності, пізній гестоз, синдром затримки росту плода, HELLP-синдром та інші [1–4, 12, 13, 15, 17].

Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) у списку тромбофілій стоїть дещо окремо [2, 5, 7, 8, 15, 16]. На відміну від інших форм генетичної тромбофілії, при ГГЦ немає початкових розладів у системі гемостазу, вони розвиваються опосередковано, при порушенні роботи ферментних систем, накопиченні гомоцистеїну (ГЦ) в плазмі крові, розвитку оксидантного стресу. ГГЦ при цьому стає незалежним чинником ризику розвитку тромботичних і акушерських ускладнень (незалежно від віку, дієти, наявності інших генетичних мутацій, які призводять до тромбозів), що пов'язано з розвитком артеріальних і венозних тромбозів [5, 7, 8, 15, 16].

Жоден з існуючих лікувальних протоколів не враховує роль поєднання найпоширеніших тромбогенних форм тромбофілії, що призводить до гестаційних ускладнень і перинатальних втрат. Тобто, жінок із надмірною масою тіла не виокремлюють із когорти вагітних, а наявні в їхньому організмі патогенетичні зміни не беруться до уваги під час ведення вагітності.

Мета дослідження: проаналізувати структуру виявлених генних поліморфізмів та їхній вплив на перебіг гестаційного процесу і систему гемостазу у вагітних жінок залежно від фенотипу; оцінити вплив міжгенної взаємодії генів-кандидатів тромбофілії та порушення обміну фолатів на виникнення акушерських ускладнень і перинатальні втрати у вагітних жінок залежно від їх фенотипу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети на базі відділення медицини плода й патології ранніх термінів вагітності комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром «ДОР»» (КЗ «ДОПЦС «ДОР»»), м. Дніпро, проводили відбір жінок із загрозою невиношування вагітності та різною



масою тіла, гестаційний термін в яких не перевищував 12 тижнів. Для досягнення поставленої мети було відібрано 175 жінок із загрозою невиношування вагітності віком від 20 до 41 років, які були залучені та надалі розподілені по групах дослідження: I клінічна група – 120 (68,6%) жінок із загрозою невиношування вагітності на фоні надлишкової ваги, II клінічна група – 55 (31,4%) вагітних жінок із нормальною вагою (індекс маси тіла (ІМТ) 20–24,9 кг/м²) та із загрозовими для виношування вагітності симптомами, в яких було проведено поглиблене вивчення стану здоров'я.

Окрім загально-клінічних методів дослідження, які рекомендовані наказами МОЗ №417 та №624, у розширеному обсязі, за індивідуальною згодою жінки, було проведено дослідження 8 генетичних варіантів поліморфізму генів тромбофілії та поліморфізму 4 генів, що відповідають за обмін фолатів методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу на базі мережі лабораторій Synevo (сертифікована згідно з вимогами міжнародних стандартів ISO 9001:2001 та ISO 9001:2000; ліцензія МОЗ України АГ № 599651 від 26.12.2011; свідоцтво про атестацію № ПТ-021/12 від 06.04.2012 р.). Для зручності розрахунків кожен геном (гомозигота за алелем 1 (нормальна гомозигота), гетерозигота і гомозигота за алелем 2 (патологічна гомозигота)) кодували цифрами 0, 1, 2 відповідно.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики [18], реалізованих у пакетах програм STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США, ліцензійний № AJAR909E415822FA) та MedCalc (MedCalc Software, Belgium) v.9.6.4.0.

Перевірку відповідності розподілу кількісних даних нормальному закону проводили за критеріями Колмогорова-Смірнова з поправкою Ліллієфорса. Основні статистичні характеристики представлені у вигляді: кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої ($\pm m$), 95% довірчого інтервалу для середньої величини (95% ДІ), коефіцієнту варіації (С), відносних величин (%). Порівняння статистичних характеристик у різних групах і в динаміці спостереження проводилось із використанням параметричних критеріїв: перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера (F); оцінка вірогідності відмінностей середніх – за критеріями Ст'юдента для незв'язаних вибірок (t); вірогідність відмінностей відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Для оцінки взаємозв'язку між ознаками виконувався кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r). Критичне значення рівня значущості (p) приймалося $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Надмірну масу тіла мали 50 (41,6%) жінок I клінічної групи, ожиріння I ступеня – 59 (49,2%), II–III ступеня – 11 (9,2%) вагітних, середній ІМТ – $30,6 \pm 0,3$ (95% ДІ 30,1–31,2) кг/м². У жінок II клінічної групи ІМТ у середньому складав $21,3 \pm 0,2$ (95% ДІ 20,8–21,8) кг/м² (p < 0,001 між групами за t-критерієм).

Середній вік вагітних у I групі склав $30,9 \pm 0,4$ (95% ДІ 30,0–31,8) років, у II групі – $30,3 \pm 0,6$ (95% ДІ 29,1–31,5) років (p = 0,460 між групами за t-критерієм). Середній гестаційний вік на момент узяття на облік дорівнював $9,39 \pm 0,59$ (95% ДІ 8,22–10,56) тижнів і $8,42 \pm 0,69$ (95% ДІ 7,03–9,81) тижнів відповідно в I і II групі (p = 0,327 за t-критерієм). Таким чином, за цими показниками виділені клінічні групи були статистично порівнянними (p > 0,05).

Нами не було виявлено достовірних відмінностей між групами як за паритетом вагітності: 2,5 [1,0; 4,0] вагітностей в основній групі проти 2,0 [1,0; 3,0] вагітностей у групі порівняння (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 із надмірною вагою ці показники мали значніші коливання: коефіцієнти варіації (С) дорівнювали 72,5% і 46,8% відповідно, а при нормальному ІМТ варіація складала 55,9% і 40,6% (p < 0,001 і p = 0,037 за критерієм F).

Вагітні обох тематичних груп під час госпіталізації до стаціонару скаржилися на ниючі болі внизу живота – 108 (90,0%) жінок основної групи та 53 (96,4%) групи порівняння (p = 0,462 за критерієм χ^2); кров'янисті виділення зі статевих шляхів – 39 (32,5%) та 24 (43,6%) жінок відповідно (p = 0,154 за χ^2); сполучення обох клінічних симптомів спостерігалось відповідно в 27 (22,5%) та 22 (40,0%) пацієнток (p = 0,017 за χ^2).

Вагітність наступила самостійно за термін в середньому від 1 до 4 самостійних фертильних циклів без контрацепції у 97 (80,8%) жінок I групи та 48 (87,3%) II групи (p = 0,294 за χ^2). У 23 (19,2%) жінок основної і в 7 (12,7%) пацієнток групи порівняння вагітність настала із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Проте лише в одному випадку в I групі і в двох у II групі використання ДРТ пояснювалося відсутністю прохідності маткових труб внаслідок перенесених запальних захворювань органів малого таза та наявністю злукової хвороби як результату розповсюдженого зовнішнього ендометріозу. В інших випадках трубний чинник безпліддя, як і чоловічий, були виключені. Невдачі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) в анамнезі (напередодні вагітності, яку ми спостерігали) мали місце у 7 (5,8%) та 3 (5,5%) жінок I і II групи відповідно (p = 0,920 за χ^2).

Таблиця 1. Аналіз акушерського анамнезу у вагітних жінок тематичних груп, абс. ч.

Показник	I група (n = 120)	II група (n = 55)	p
Переривання вагітності:			
- завмерлі вагітності до 12 тижнів	73 (60,8%)	38 (69,1%)	0,292
- втрати вагітності після 12 тижнів	69 (57,5%)	35 (63,6%)	0,443
- втрати вагітності після 12 тижнів	12 (10,0%)	3 (5,5%)	0,319
- антенатальна загибель плода	2 (1,7%)	2 (3,6%)	0,418

p – рівень значущості різниці між групами за критерієм χ^2

Привертав увагу той факт, що в 111 (63,4%) жінок в анамнезі відзначалися випадки переривання вагітності (табл. 1), в тому числі завмерлі вагітності до 12 тижнів мали 69 (57,5%) жінок основної групи і 35 (63,6%) пацієнток групи порівнян-

ня ($p = 0,443$ за χ^2); втрати вагітності після 12 тижнів – 12 (10,0%) і 3 (5,5%) вагітних відповідно ($p = 0,319$ за χ^2).

В однієї жінки II клінічної групи констатовано в анамнезі народження дитини із недіагностованим напередодні пологів синдромом Дауна.

Результати дослідження поліморфізму генів тромбофілії наведені в таблиці 2.

3 мутацією в гені F_2 -протромбін асоціювались невдачі ЕКЗ ($r = 0,296$, $p = 0,010$), випадки втрати вагітності після 12 тижнів в анамнезі ($r = 0,234$, $p = 0,038$), підвищення рівня ГЦ в II триместрі вагітності ($r = 0,178$, $p = 0,023$).

3 мутацією в гені F_5 -Лейден асоціювалися невдачі ЕКЗ ($r = 0,287$, $p = 0,013$) – 4 (40%) із 10 випадків проти 7 (10,9%) із 64 випадків у жінок, серед яких не було імплантаційних втрат вагітності, а також порушення рівня плацентациї ($r = 0,157$, $p = 0,038$). Був виявлений статистично значущий взаємозв'язок між наявністю надмірної ваги в жінок і мутацією чинника згортання крові F_7 ($r = 0,155$, $p = 0,040$).

Зміни в гені F_7 мають протективний ефект відносно ризику розвитку тромбоемболії. Заміна гуаніну (G) на аденін (A) у позиції 10976 (генетичний маркер G10976A) призводить до зміни біохімічних властивостей чинника VII, в якому відбувається заміна амінокислоти аргінін на глутамін. Зниження активності F_7 у результаті заміни сприяє зменшенню тромбоутворення.

Для клінічної практики важливо було дослідити сполучення виявлених патологічних та гетерозиготних форм F_5 і F_7 у жінок тематичних груп, що пояснювало би факт виживання в позаутробному житті гомозигот за 2 алелем гена F_5 -Лейден. У 10 випадках спостерігалось сполучення мутацій F_5 -Лейден: 1691 G→A та F_7 : 10976 G→A, а в 7 випадках сполучення F_5 -Лейден: 1691 G→G та F_7 : 10976 G→A. Тобто всі випадки патологічної гомозиготи за алелем F_5 -Лейден сполучались із гетерозиготним поліморфізмом гена F_7 . Саме цей факт свідчив про можливість зниження ризиків підвищеного тромбоемболізму в таких жінок.

Регуляція гена PAI-1 здійснюється трансформуючим чинником β , інтерлейкіном-1, TNF- α , тромбіном та ін. Варто зазначити, що в промоторі гена PAI-1 розташований глюкозочутливий ЦАГА-бокс. Проте однієї гіперглікемії для ефектної активації гена PAI-1 недостатньо. Було встановлено, що гіперінсулінемія в поєднанні з гіперглікемією і гіпертригліцеридемією призводять до значнішого підвищення експресії цього гена і, відповідно, до підвищення концентрації PAI-1 у крові [2, 3, 11, 17]. Тобто поєднання цих чинників спостерігається при метаболічних порушеннях внаслідок ожиріння, а саме: значне відкладання жирової тканини сприяє високій мірі інгібіції фібринолітичної активності. Про це свідчить вірогідна асоціація носійства поліморфізму цього

Таблиця 2. Характеристика виявлених поліморфізмів генів тромбофілії

Ген	Поліморфізм	Результат	I група (n = 120)	II група (n = 55)	r (p)
F_2 -протромбін (фактор II згортання)	F2: 20210 G→A	0	114 (95,0%)	55 (100%)	0,128 (0,092)
		1	6 (5,0%)	-	
F_5 -Лейден (фактор V згортання)	F5: 1691 G→A	0	95 (79,2%)**	52 (94,5%)	0,260 (0,001)
		1	18 (15,0%)	3 (5,5%)	
		2	7 (5,8%)	-	
F_7 (фактор VII згортання)	F7: 10976 G→A	0	76 (63,3%)*	44 (80,0%)	0,155 (0,040)
		1	41 (34,2%)*	10 (18,2%)	
		2	3 (2,5%)	1 (1,8%)	
F_{13A_1} (фактор XIII згортання)	F_{13A_1} : 9 G→T	0	59 (49,1%)	33 (60,0%)	0,105 (0,165)
		1	53 (44,2%)	18 (32,7%)	
		2	8 (6,7%)	4 (7,3%)	
FGB-фібриноген (фактор I згортання)	FGB: -455 G→A	0	45 (37,5%)	27 (49,1%)	0,194 (0,010)
		1	54 (45,0%)	24 (43,6%)	
		2	21 (17,5%)	4 (7,3%)	
Серпін 1 (PAI-1) (антагоніст тканинного активатора плазміногену)	PAI: -675 5G→4G	0	18 (15,0%)	15 (27,3%)	0,180 (0,017)
		1	53 (44,2%)	27 (49,1%)	
		2	49 (40,8%)*	13 (23,6%)	
ITGA2- α_2 інтегрин (тромбоцитарний рецептор до колагену)	ITGA2- α_2 : 807 C→T	0	53 (44,2%)	20 (36,4%)	-0,106 (0,162)
		1	54 (45,0%)	24 (43,6%)	
		2	13 (10,8%)	11 (20,0%)	
ITGB3- β (тромбоцитарний рецептор фібриногену)	ITGB3- β : 1565 T→C	0	76 (63,3%)	37 (67,3%)	0,046 (0,546)
		1	41 (34,2%)	18 (32,7%)	
		2	3 (2,5%)	-	

* $p < 0,05$;

** $p < 0,01$ між групами за χ^2 ;

r – коефіцієнт кореляції між показником і наявністю у жінки надмірної ваги



гена з підвищенням рівня фібриногену ($r = 0,158$, $p = 0,037$), який є додатковим маркером метаболічних порушень при ожирінні.

Аналіз поліморфізму гена $F_{13}A_1: 9 G \rightarrow T$ у жінок по групах не виявив статистично значущої кореляції з ІМТ ($r = 0,134$, $p = 0,077$). Водночас встановлена вірогідна кореляція носійства поліморфізму цього гена зі зниженням рівня протеїну, асоційованого з вагітністю у I триместрі (PPAP-A, MoM) – $r = -0,153$ ($p = 0,043$), виявленням вовчакового антикоагулянту (ВА) – $r = 0,228$ ($p = 0,002$), зниженням агрегації тромбоцитів – $r = -0,194$ ($p = 0,010$) і ступеня ретракції – $r = -0,162$ ($p = 0,032$), результатами патогістологічного дослідження плаценти – $r = 0,214$ ($p = 0,005$), які свідчили про хронічну недостатність фетоплацентарного комплексу в стадії компенсації. Цей поліморфізм зумовлював підвищену кровоточивість у цих жінок. Їм були притаманні носові та ясневі кровотечі, а також при виникненні відшарування оболонок утворювалась більш об'ємна гематома, ніж за відсутності поліморфізму в цьому гені.

Наявність поліморфізму гена $TGA2-\alpha 2$ інтегрин: $807 C \rightarrow T$ свідчить про генетичну схильність до раннього тромбоемболізму. Виявлення подібних мутацій в жінок обох тематичних груп не було статистично достовірним, однак патологічна гомозигота спостерігалася вдвічі частіше у жінок із нормальною вагою: 11 (20,0%) випадків проти 13 (10,8%) у жінок з надмірною вагою ($p = 0,102$ за χ^2). Виявлені поліморфізми корелювали з підвищенням активованого частково тромбопластинового часу (АЧТЧ) ($r = 0,158$, $p = 0,037$), тромбінового часу ($r = 0,156$, $p = 0,039$) й агрегації тромбоцитів ($r = 0,166$, $p = 0,028$), що пояснювалося присутністю на поверхні тромбоцитів рецепторів, які є комплексом білків інтегринів. Зміни властивостей рецепторів призводять до збільшення швидкості адгезії тромбоцитів. Саме тому при визначенні подібного поліморфізму в жінок спостерігалася зниження кількості тромбоцитів у венозній крові, що свідчило про активацію судинно-тромбоцитарної ланки згортальної системи.

Результати дослідження поліморфізму генів, що кодують фолатний цикл, наведені в таблиці 3.

За результатами кореляційного аналізу встановлені статистично значущі взаємозв'язки мутації генів, що кодують обмін фолатів, із такими факторами: поліморфізм гена $MTR: 2756-B_{12}$ -залежної метіонін-синтази асоціювався зі спадковою схильністю до надмірної ваги тіла ($r = 0,188$, $p = 0,013$); мутації гена $MTHFR: 677$ прямо корелювали зі збільшенням ступеня агрегації ($r = 0,150$, $p = 0,048$) і ретракції тромбоцитів ($r = 0,163$, $p = 0,030$); генетичні мутації з боку $MTRR: 66$ асоціювались із загрозою переривання вагітності до 12 тижнів ($r = 0,154$, $p = 0,042$), аномальним передлежанням плаценти ($r = 0,148$, $p = 0,050$), підвищенням рівня фібриногену ($r = 0,151$, $p = 0,046$).

На сьогодні дані частоту ГЦ у вагітних із загрозою невиношування й у жінок із обтяженим акушерським анамнезом, концентрацію ГЦ під час фізіологічної вагітності, дозування застосування препаратів групи В є неоднозначними.

З метою визначення закономірностей у частоті та виразності ГЦ у пацієнток із загрозою переривання вагітності, а також оцінки патогенетично обґрунтованих способів медикаментозної корекції цього стану ми проводили визначення рівнів ГЦ за триместрами вагітності, тому що фізіологічною особливістю під час вагітності є його зниження в міру збільшення терміну гестації. Кількість спостережень за триместрами в групі була різною у зв'язку з втратами вагітності та недоношуванням вагітності під час спостереження.

При вивченні рівнів ГЦ за триместрами вагітності (табл. 4) статистично значущих взаємозалежностей з ІМТ не виявлено ($p > 0,05$).

Привертав увагу той факт, що для I та II триместрів вагітності був характерний підвищений рівень ГЦ порівняно з нормами, що регламентуються. Невідповідність біохімічного маркера нормативним показникам клінічно позначалася на перебігу вагітності. Ці показники у I і II триместрах були вищими в жінок із наявністю випадків втрати вагітності в анамнезі: $7,16 \pm 0,19$ (95% ДІ 6,77–7,54) проти $6,45 \pm 0,25$ (95%

Таблиця 3. Характеристика виявлених поліморфізмів генів фолатного циклу в жінок тематичних проспективних груп

Ген	Поліморфізм	Результат	I група (n = 120)	II група (n = 55)	r (p)
MTHFR: 677 (метилентетрагідрофолат-редуктаза)	MTHFR: 677 C → T	0	43 (35,8%)	21 (38,2%)	-0,021 (0,781)
		1	68 (56,7%)	26 (47,3%)	
		2	9 (7,5%)	8 (14,5%)	
MTHFR: 1298 (метилентетрагідрофолат-редуктаза)	MTHFR: 1298 A → C	0	55 (45,8%)	33 (60,0%)	0,127 (0,093)
		1	53 (44,2%)	18 (32,7%)	
		2	12 (10,0%)	4 (7,3%)	
MTR (MTR: 2756) (B12-залежна метіонін-синтаза)	MTR: 2756 A → G	0	85 (70,8%)	31 (56,4%)	-0,127 (0,094)
		1	31 (25,8%)*	24 (43,6%)	
		2	4 (3,4%)	-	
MTRR (MTRR: 66) (метіонін-синтаза-редуктаза)	MTRR: 66 A → G	0	31 (25,8%)	9 (16,4%)	-0,058 (0,446)
		1	54 (45,0%)	30 (54,5%)	
		2	35 (29,2%)	16 (29,1%)	

* $p < 0,05$ між групами за χ^2 ;

r – коефіцієнт кореляції Спірмена між показником і наявністю в жінки надмірної ваги

Таблиця 4. Рівні ГЦ у пацієнток груп обстеження за триместрами вагітності, ммоль/л

Термін спостереження	I група		II група		p між групами за t
	n	M ± m (95% ДІ)	n	M ± m (95% ДІ)	
I триместр	118	6,83 ± 0,19 (6,44–7,21)	53	7,03 ± 0,25 (6,53–7,53)	0,543
II триместр	116	5,60 ± 0,14 (5,32–5,88)	49	5,34 ± 0,19 (4,95–5,72)	0,299
III триместр	109	4,83 ± 0,14 (4,55–5,11)	48	4,51 ± 0,16 (4,20–4,83)	0,178

В усіх випадках порівнянь середніх рівнів ГЦ у групах у динаміці спостереження $p < 0,001$ порівняно з I триместром за T-критерієм Ст'юдента для залежних вибірок.

ДІ 5,94–6,95) в I триместрі ($p = 0,027$ за t-критерієм), $5,69 \pm 0,14$ (95% ДІ 5,42–5,95) проти $5,15 \pm 0,21$ (95% ДІ 4,82–5,48) в II триместрі ($p = 0,050$). Відповідні коефіцієнти кореляції становили: $r = 0,160$, $p = 0,036$ і $r = 0,184$, $p = 0,018$.

Підвищений рівень ГЦ в I та II триместрах прямо корелював з ускладненим перебігом першої половини вагітності ($r = 0,211$, $p = 0,006$ і $r = 0,215$, $p = 0,005$ відповідно по триместрах) та загрозою її переривання у другу половину ($r = 0,183$, $p = 0,022$ і $r = 0,145$, $p = 0,069$). Встановлений зворотний кореляційний зв'язок між рівнями ГЦ в I та II триместрах вагітності в жінок обох груп із рівнем вільного естріолу в терміні гестації 16–18 тижнів: $r = -0,255$, $p = 0,002$ та $r = -0,193$, $p = 0,018$ відповідно. Це доводить важливість впливу ГЦ на формування повноцінного фетоплацентарного комплексу, а отримані кореляційні залежності свідчать про формування його недостатності. Виразене зниження вільного естріолу, його постійно низька величина або недостатнє підвищення концентрації, які спостерігалися при збільшенні рівня ГЦ в жінок обох груп, вказували на порушення з боку фетоплацентарної системи. Все це призводило до формування ризиків виникнення патологічних станів, які пов'язані з порушенням матково-плацентарного і фетоплацентарного кровообігу, а також утруднюють обмін попередників синтезу естрогену між плацентою та плодом, порушують ферментативну активність плаценти, негативним чином впливають на процеси життєдіяльності плода.

Під час аналізу результатів гемостазиограми, яка досліджувалася в момент взяття жінки на облік (табл. 5),

достовірна кореляція з ІМТ була встановлена тільки для показника АЧТЧ ($r = -0,193$, $p = 0,010$).

Взаємозв'язок показників гемостазиограми з мутацією генів тромбофілії та фолатного циклу відзначався в парах: АЧТЧ – ген F_5 -Лейден ($r = -0,153$, $p = 0,043$), АЧТЧ – ген MTHFR: 1298 ($r = 0,151$, $p = 0,046$), агрегація тромбоцитів – F_2 -протромбін ($r = 0,149$, $p = 0,049$), агрегація тромбоцитів – ген $F_{13}A_1$ ($r = -0,194$, $p = 0,010$), показник NR – ген $F_{13}A_1$ ($r = 0,228$, $p = 0,002$), ступінь ретракції – ген $F_{13}A_1$ ($r = -0,162$, $p = 0,032$), ступінь ретракції – ген MTHFR: 677 ($r = 0,163$, $p = 0,030$).

Коливання рівня Д-димеру та фібриногену, як одних із основних характеристик тромбінемії, які досліджувалися в момент взяття на облік та у III триместрі вагітності, наведені в таблиці 6.

Показники фібриногену і Д-димеру при взятті на облік не залежали від лікування, оскільки учасниці дослідження до моменту забору крові не отримували антикоагулянтну й антиагрегантну терапію. Достовірного зв'язку цих показників з ІМТ у початковий період не відзначалося. В останні терміни гестації середній рівень фібриногену в жінок із надмірною масою тіла на 22,9% перевищував такий показник у II клінічній групі ($p < 0,001$), а коефіцієнт кореляції показника з ІМТ становив $r = 0,270$ ($p < 0,001$).

Високі рівні Д-димеру в крові вагітної асоціювалися з неповним передлежанням плаценти ($r = 0,167$, $p = 0,027$) й ускладненнями гестації ($r = 0,185$, $p = 0,032$), а в пологах – із затримкою частин посліду ($r = 0,215$, $p = 0,011$). Підвищений рівень фібриногену корелював з ускладненим перебігом другої половини вагітності ($r = 0,153$, $p = 0,043$) та пологів ($r = 0,323$, $p < 0,001$). Зокрема, зростав ризик переривання вагітності ($r = 0,18$, $p = 0,022$), прееклампсії ($r = 0,179$, $p = 0,036$), затримки частин посліду ($r = 0,283$, $p < 0,001$).

За результатами кореляційного аналізу встановлено прямі зв'язки підвищеної концентрації сироваткового фібриногену з мутацією таких генів тромбофілії і фолатного циклу:

Таблиця 5. Середні показники гемостазиограми у вагітних жінок груп дослідження в момент взяття на облік, Ме [25%; 75%]

Показник	Клінічні групи		p між групами за U-критерієм
	I (основна), n = 120	II (порівняння), n = 55	
АЧТЧ, с	26,0 [24,1; 29,0]	28,0 [25,0; 34,0]	0,050
Тромбіновий час розведення, с	17,6 [16,0; 18,0]	17,0 [16,0; 18,0]	0,477
Розчинний фібрин-мономерний комплекс (РФМК), мг/л	0,35 [0,155; 0,44]	0,36 [0,21; 0,43]	0,623
Показник NR (скринінг ВА)	1,020 [0,995; 1,145]	1,040 [1,00; 1,120]	0,773
Агрегація тромбоцитів, с	16,0 [15,0; 18,0]	16,0 [15,0; 18,0]	0,872
Фібринолітична активність, %	9,0 [8,0; 10,0]	9,0 [9,0; 10,0]	0,539
Ступінь ретракції, %	54,0 [52,0; 56,0]	54,0 [52,0; 54,0]	0,423

Таблиця 6. Коливання показників тромбінемії у вагітних жінок груп дослідження, Ме [25%; 75%]

Показник	При взятті на облік (9,1 ± 0,5 тижнів гестації)		Напередодні пологів у терміні вагітності 37–40 тижнів	
	I група (n = 120)	II група (n = 55)	I група (n = 120)	II група (n = 55)
Фібриноген, г/л	3,49 [2,61; 4,32]	3,36 [2,62; 3,88]	5,21 [4,31; 6,40]	4,24 [3,67; 5,33]
p між групами за U-критерієм	–	0,238	–	< 0,001
Д-димер, мкгФЕО/мл	0,320 [0,200; 0,565]	0,253 [0,200; 0,490]	1,380 [0,894; 1,890]	1,200 [0,620; 1,650]
p між групами за U-критерієм	–	0,201	–	0,086

У всіх випадках порівняння показників у динаміці $p < 0,001$ за критерієм Вілкоксона.



ген F_5 -Лейден ($r = 0,199$, $p = 0,011$), ген Серпін 1 ($r = 0,178$, $p = 0,022$) і MTRR: 66 ($r = 0,151$, $p = 0,046$). Високі рівні Д-димеру у вагітних жінок асоціювались зі зниженням АЧТЧ ($r = -0,154$, $p = 0,049$), підвищенням РФМК ($r = 0,155$, $p = 0,047$).

Таким чином, наведені вище факти обґрунтували актуальність проведених досліджень: визначення генетичних причин обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу на генах-кандидатах, що мають відношення до тромбофілії та метаболізму фолієвої кислоти, а також функціонування ренін-ангіотензинової системи.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено носійство генів тромбофілії в жінок із невиношуванням вагітності у 100% випадків незалежно від маси тіла. Однак встановлено, що в жінок із надмірною вагою в 6 разів частіше виявлявся поліморфізм гену F_2 : 20210 G→A та в 3–5 разів частіше – в гені F_5 -Leiden: 1691 G→A за гетеротагомозиготним поліморфізмом відповідно, що свідчило про взаємозв'язок між наявністю надмірної ваги в жінок і

мутацією чинника згортання крові F_5 -Leiden та робило цих жінок групою вкрай високого ризику щодо виникнення тромбоеморагічних ускладнень під час вагітності.

2. Аналіз генів фолатного циклу виявив високий відсоток спостереження поліморфізму MTHFR: 677 C→T – в 64,2% випадків у жінок із надмірною вагою та ожирінням та в 61,8% – у жінок із нормальною вагою. Однак частота визначення поліморфізму з боку MTHFR: 1298 A→C була нижчою у вагітних жінок із надмірною вагою – 54,2% випадків проти 40,0% у пацієнок без ожиріння. Статистично значущі відмінності спостерігалися в поліморфізмі гена MTR: 2756 A→G: гетерозиготна мутація була характернішою для жінок із нормальною вагою – 43,6% проти 25,8% у жінок із ожирінням.

3. Дослідження на материнську тромбофілію повинно проводитися на передгравідарному етапі з метою проведення своєчасного патогенетично обґрунтованого лікування з акцентом на терапію у фертильному циклі, що дасть змогу покращити перинатальні наслідки в цих жінок.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Айламазан, Э.К.

Наследственная тромбофилия: дифференциальный подход к оценке риска акушерских осложнений / Э.К. Айламазан, М.С. Зайнулина // Акушерство и гинекология. – 2010. – №3. – С.3–9. Ailamazyan, E.K., Zainulina, M.S.

“Hereditary thrombophilia: a differential approach to assessing the risk of obstetric complications.” *Obstetrics and gynecology* 3 (2010): 3–9.

2. Кирющенко, П.А.

Алгоритм клинико-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике / П.А. Кирющенко, Р.Г. Шамаков, Е.В. Андамова и др. // Акушерство и гинекология. – 2013. – №1. – С. 101–106. Kiryushchenko, P.A., Shmakov, R.G., Andamova, E.V., et al.

“Algorithm of clinical-gemostasiologic examination in obstetric-gynecological practice.” *Obstetrics and gynecology* 1 (2013): 101–6.

3. Бицадзе, В.О.

Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: автореф. дис. на соискание учен. степени д. мед. н.: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / В.О. Бицадзе. – М., 2004. – 41 с. Bitsadze, V.O.

“Pathogenesis, the principles of diagnosis and prevention of complications of pregnancy, caused by thrombophilia.” Thesis abstract for MD degree, specialty 14.01.01 «Obstetrics and gynecology». Moscow (2004): 41 p.

4. Бондарь, Т.П.

Генетические факторы развития тромбофилии у беременных / Т.П. Бондарь, А.Ю. Муратова // Вестник РУДН. Серия «Медицина», 2012. – Т.1, №1. – С. 119–120. Bondar, T.P., Muratova, A.Y.

“Genetic factors of development of thrombophilia in pregnant women.” *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series “Medicine”* 1.1 (2012): 119–20.

5. Газиева, И.А.

Полиморфизмы генов фолатного обмена и показатели функционального состояния эндотелия в ранние сроки беременности: факторы риска развития гестационных осложнений / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, В.В. Ковалев // Акушерство и гинекология. – 2013. – №1. – С. 57–62. Gazieva, I.A., Chistyakova, G.N., Kovalev, V.V.

“Polymorphisms of folate metabolism genes and endothelial function indexes in early pregnancy: risk factors for gestational complications development.” *Obstetrics and Gynecology* 1 (2013): 57–62.

6. Алегина, Е.В.

Генный полиморфизм как фактор, предрасполагающий к привычным потерям беременности / Е.В. Алегина, Н.К. Тетруашвили, А.А. Агаджанова и др. // Акушерство и гинекология. – 2014. – №4. – С. 25–31. Alegina, E.V., Tetruashvili, N.K., Agadzhanov, A.A., et al.

“Gene polymorphism as a factor predisposing to the usual loss of pregnancy.” *Obstetrics and gynecology* 4 (2014): 25–31.

7. Макацария, А.Д.

Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / А.Д. Макацария, Е.В. Белобородова, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова. – М.: Триада-Х, 2005. – 216 с. Makatsariya, A.D., Beloborodova, E.V., Bitsadze, V.O., Baymuradova, S.M.

Hyperhomocysteinemia and pregnancy complications. Moscow. Triada-X (2005): 216 p.

8. Трифонова, Е.А.

Гомоцистеин, полиморфизм гена MTHFR и осложнения беременности / Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, Т.А. Агаркова и др. // Акушерство и гинекология. – 2011. – №2. – С.8–15. Trifonova, E.A., Gabidulina, T.V., Agarkova, T.A., et al.

“Homocysteine, polymorphism of the MTHFR gene and complications of pregnancy.” *Obstetrics and gynecology* 2 (2011): 8–15.

9. Дедов, И.И.

Морбидное ожирение / Под ред. И.И. Дедова. – М.: МИА, 2014. – 608 с. Dedov, I.I.

Morbid obesity. Moscow. LLS «MIA» (2014): 608 p.

10. Долгушина, В.Ф.

Генетические и приобретенные факторы тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе / В.Ф. Долгушина, Н.К. Верейна // Акушерство и гинекология. – 2011. – №3. – С. 27–31. Dolgushina, V.F., Vereina, N.K.

“Genetic and acquired factors of thrombosis in women in obstetric pathology in the anamnesis.” *Obstetrics and Gynecology* 3 (2011): 27–31.

11. Пшеничникова, Т.Б.

Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом / Т.Б. Пшеничникова, Е.Б. Передеряева, Е.В. Донина и др. // Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2013. – Т.7, №4. – С. 35–43. Pshenichnikova, T.B., Perederyayeva, E.B., Donina, E.V., et al.

“Place of thrombophilia in the structure of fetal loss syndrome in women with metabolic syndrome.” *Obstetrics, gynecology and reproductology* 7.4 (2013): 35–43.

12. Макацария, А.Д.

Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе. – М.: ООО «МИА», 2006. – 480 с. Makatsariya, A.D., Pshenichnikova, E.B., Pshenichnikova, T.B., Bitsadze, V.O.

Metabolic syndrome and thrombophilia in obstetrics and gynecology. Moscow. LLS «MIA» (2006): 480 p.

13. Момот, А.П.

Современные методы распознавания состояния тромбофилической готовности / А.П. Момот. – Барнаул: Изд-во Алтайск. гос. ун-та, 2011. – 138 с. Momot, A.P.

Момот, А.П.

Modern methods of recognition of thrombophilic readiness status. Barnaul. Publishing house of Altai State University (2011): 138 p.

14. Момот, А.П.

Эволюция представлений о тромбофилии и ее роли в проблемах репродукции человека / А.П. Момот, И.А. Тараненко, Л.П. Цыпкина // Акушерство и гинекология. – 2013. – №2. – С.4–9. Momot, A.P., Taranenko, I.A., Tsyapkina, L.P.

“Evolution of ideas about thrombophilia and its role in the problems of human reproduction.” *Obstetrics and Gynecology* 2 (2013): 4–9.

15. Озолина, Л.А.

Значение гипергомоцистеинемии и возможности ее коррекции в акушерской практике / Л.А. Озолина // Здоров'я України. – 2008. – №10. – С. 63–66. Ozolina, L.A.

“The importance of hyperhomocysteinemia and the possibility of its correction in obstetrical practice.” *Health of Ukraine* 10 (2008): 63–6.

16. Фетисова, И.Н.

Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека / И.Н. Фетисова, А.С. Добролюбов, М.А. Липин и др. // Вестник новых мед. технологий. – 2007. – Т. 10, №1. – С.23–28. Fetisova, I.N., Dobrolyubov, A.S., Lipin, M.A., et al.

“Polymorphism of folate metabolism genes and human diseases.” *Bulletin of new medical technologies* 10.1 (2007): 23–8.

17. Пшеничникова, Е.Б.

Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии у женщин с метаболическим синдромом / Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, А.Д. Макацария // Акушерство и гинекология. – 2006. – №4. – С. 15–19. Pshenichnikova, E.B., Pshenichnikova, T.B., Makatsariya, A.D.

“The role of thrombophilia in the development of obstetric pathology in women with metabolic syndrome.” *Obstetrics and Gynecology* 4 (2006): 15–9.

18. Реброва, О.Ю.

Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с. Rebrova, O.Y.

Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA package. Moscow. Media Sfera (2002): 312 p. □

**МАТЕРИНСЬКА ТРОМБОФІЛІЯ ЯК ПРЕДИКТОР ВИНИКНЕННЯ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ ВТРАТ У ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД МАСИ ТІЛА****Ю.М. Дука**, д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровської медичної академії МОЗ України

У статті подано наукове та практичне обґрунтування своєчасного виявлення материнської тромбофілії на етапі планування вагітності з урахуванням фенотипу жінки. Метою дослідження був аналіз структури виявлених генних поліморфізмів та їхнього впливу на перебіг гестаційного процесу та систему гемостазу у вагітних жінок залежно від фенотипу.

Клінічні групи склали 175 вагітних жінок із різною масою тіла (120 жінок із надмірною вагою та ожирінням й 55 вагітних – із нормальною масою тіла). Середній вік вагітних у I групі склав $30,9 \pm 0,4$ років, у II групі – $30,3 \pm 0,6$ років, середній гестаційний вік на момент узяття на облік дорівнював $9,39 \pm 0,59$ і $8,42 \pm 0,69$ тижнів відповідно.

Проведена оцінка впливу міжгенної взаємодії генів-кандидатів тромбофілії та порушення обміну фолатів на виникнення акушерських ускладнень та перинатальних втрат у цих жінок. Уточнено механізми розвитку акушерських ускладнень залежно від маси тіла з огляду на їхню генетичну детермінованість. Зокрема, виявлено носійство генів тромбофілії в жінок із невиношуванням вагітності у 100% випадків незалежно від маси тіла. Однак встановлено, що в жінок із надмірною вагою в 6 разів частіше виявлявся поліморфізм гену $F_2: 20210 G \rightarrow A$ та в 3–5 разів частіше – в гені $F_5\text{-Leiden}: 1691 G \rightarrow A$ за гетеро- та гомозиготним поліморфізмом відповідно, що робило цих жінок групою вкрай високого ризику щодо виникнення тромбгеморагічних ускладнень під час вагітності.

Як відзначає автор статті, ожиріння під час вагітності може стати причиною розвитку серйозних ускладнень для матері та плода. Тому дослідження на материнську тромбофілію повинно здійснюватися на передгравідарному етапі з метою проведення своєчасного патогенетично обґрунтованого лікування з акцентом на терапію у фертильному циклі, що дасть змогу покращити перинатальні наслідки в таких жінок.

Ключові слова: фенотип, вагітність, невиношування, ожиріння, тромбофілія, гестаційні ускладнення, система гемостазу.

МАТЕРИНСЬКА ТРОМБОФІЛІЯ ЯК ПРЕДИКТОР ВОЗНИКНОВЕННЯ АКУШЕРСЬКИХ ОСЛОЖНЕНЬ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ ПОТЕРЬ У ЖІНОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ БЕРЕМЕННОСТІ В ЗАВИСИМОСТІ ВІД МАСИ ТІЛА**Ю.М. Дука**, д. мед. н., доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровської медичної академії МОЗ України

В статті дано наукове та практичне обґрунтування своєчасного виявлення материнської тромбофілії на етапі планування вагітності з урахуванням фенотипу жінки. Метою дослідження був аналіз структури виявлених генних поліморфізмів та їхнього впливу на перебіг гестаційного процесу та систему гемостазу у вагітних жінок залежно від фенотипу.

Клінічні групи склали 175 вагітних жінок із різною масою тіла (120 жінок із надмірною вагою та ожирінням й 55 вагітних – із нормальною масою тіла). Середній вік вагітних у I групі склав $30,9 \pm 0,4$ років, у II групі – $30,3 \pm 0,6$ років, середній гестаційний вік на момент постановки на учет склав $9,39 \pm 0,59$ і $8,42 \pm 0,69$ тижнів відповідно.

Проведена оцінка впливу міжгенної взаємодії генів-кандидатів тромбофілії та порушення обміну фолатів на виникнення акушерських ускладнень та перинатальних втрат у цих жінок. Уточнено механізми розвитку акушерських ускладнень залежно від маси тіла з огляду на їхню генетичну детермінованість. Зокрема, виявлено носійство генів тромбофілії в жінок із невиношуванням вагітності у 100% випадків незалежно від маси тіла. Однак встановлено, що в жінок із надмірною вагою в 6 разів частіше виявлявся поліморфізм гену $F_2: 20210 G \rightarrow A$ та в 3–5 разів частіше – в гені $F_5\text{-Leiden}: 1691 G \rightarrow A$ за гетеро- та гомозиготним поліморфізмом відповідно, що робило цих жінок групою вкрай високого ризику щодо виникнення тромбгеморагічних ускладнень під час вагітності.

Як відзначає автор статті, ожиріння во время вагітності може стати причиною розвитку серйозних ускладнень для матері та плода. Тому дослідження на материнську тромбофілію повинно здійснюватися на передгравідарному етапі з метою проведення своєчасного патогенетично обґрунтованого лікування з акцентом на терапію у фертильному циклі, що дасть змогу покращити перинатальні наслідки в таких жінок.

Ключевые слова: фенотип, вагітність, невиношування, ожиріння, тромбофілія, гестаційні ускладнення, система гемостазу.

MATERNAL THROMBOPHILIA AS A PREDICTOR OF THE ONSET OF OBSTETRIC COMPLICATIONS AND PERINATAL LOSSES IN WOMEN WITH LOSS OF PREGNANCY, DEPENDING ON BODY WEIGHT**Y.M. Duka**, MD, associate professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education of Dnipro Medical Academy of the MOH of Ukraine

The article gives a scientific and practical justification for the timely detection of maternal thrombophilia at the stage of pregnancy planning taking into account the phenotype of a woman. The aim of the study was to analyze the structure of the revealed gene polymorphisms and their effect on the course of the gestational process and the hemostasis system in pregnant women, depending on the phenotype.

Clinical groups were 175 pregnant women with different body weight (120 women with overweight and obesity and 55 pregnant women with normal body weight). The average age of pregnant women in Group I was 30.9 ± 0.4 years, in Group II – 30.3 ± 0.6 years, the average gestational age at the time of registration was 9.39 ± 0.59 and 8.42 ± 0.69 weeks respectively.

The influence of intergenic interactions of genes-candidates of thrombophilia and the disturbance of folate metabolism on the occurrence of obstetric complications and perinatal losses in these women was assessed. The mechanisms of development of obstetric complications are clarified depending on the body weight taking into account their genetic determinancy. In particular, carriers of thrombophilia genes in women with miscarriage in 100% of cases, regardless of body weight, have been identified.

As the author of the article points out, obesity during pregnancy can cause serious complications for the mother and fetus. Therefore, studies on maternal thrombophilia should be conducted at the pregravidel stage in order to conduct timely pathogenetically based treatment with emphasis on therapy in the fertile cycle, which will improve perinatal outcomes in such women.

Keywords: phenotype, pregnancy, loss of pregnancy, obesity, thrombophilia, gestational complications, hemostasis system.