

УДК 618.3-008.6-037-084

## ПРОФІЛАКТИКА ТА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ ГРУПИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

*Лоскутова Т. О.*

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія»; 49044, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9. 2. e-mail: loskutovata@gmail.com*

Частота гіпертензивних розладів при вагітності становить 3-21 %. Метою дослідження стала розробка диференційованої схеми профілактики і тактики ведення вагітних в залежності від групи ризику розвитку прееклампсії. 131 вагітна в I триместрі була протестована для визначення ризику розвитку гіпертензивних розладів. Модель прогнозу дозволяє виявити вагітних групи ризику розвитку гіпертензивних порушень за результатами тестування генів тромбофілії (наявності поліморфізму 455G '1 A в гені фібриногену в та 4G/5G в гені інгібітора активатора плазміногену — 1 типу), рівню антитіл до v2 глікопротеїну 1, рівню Д-димеру, значенню коефіцієнта атерогенності. Вагітні групи прогнозованого високого ризику розвитку прееклампсії отримували комплекс профілактичного лікування. Комплекс включав: антиагрегантну, антикоагулянтну терапію, корекцію гіпергомоцистеїнемії і гіперхолестеринемії. Запропонована схема превентивного лікування дозволила нормалізувати показники згортання крові, обміну ліпідів, знизити кількість маркерів тромбофілії. Результатом профілактичного лікування стало зниження випадків прееклампсії в 7 разів ( $p < 0,05$ ), кількості ускладнених пологів у 3 рази ( $p < 0,05$ ), передчасних пологів в 6,57 рази ( $p < 0,05$ ), затримки розвитку плода в 9,8 рази ( $p = 0,003$ ), збільшення маси тіла новонароджених в 1,24 рази ( $p = 0,02$ ) та зросту в 1,08 рази ( $p = 0,04$ ), в 1,3 рази зменшено необхідність лікування немовлят на другому етапі надання медичної допомоги ( $p = 0,04$ ).

*Ключові слова: вагітність, гіпертензивні розлади, прееклампсія, тромбофілія, групи ризику.*

Гіпертензивні розлади при вагітності – актуальна проблемою сучасного акушерства, їх частота становить 3-21 % і не має тенденції до зниження. Існує ряд факторів, які значно збільшують ризик розвитку прееклампсії (ПЕ) у вагітних, а при їх наявності, діють в сукупності і зазвичай викликають потенціуючий ефект. До таких факторів належить існування мультигенних та комбінованих форм тромбофілії. Для практикуючого лікаря принципово важливим є виявлення вагітних групи ризику і проведення у них профілактичного лікування. До теперішнього часу групи ризику формувалися на підставі даних про обтяжений акушерський, соматичний, сімейний анамнезі, шляхом підрахунку балів (кожному фактору ризику присвоювалась певна кількість балів) [1], од-

нак при цьому не враховувався взаємний потенціуючий вплив розглянутих факторів ризику на ймовірність розвитку гіпертензивних розладів.

У дослідженні Woodham P.C. et. al. (2011) було показано, що жінки з обтяженим анамнезом і несприятливими наслідками попередніх вагітностей потребують тестування для визначення виду тромбофілії та проведення превентивного лікування при наступних вагітностях. [2]. Згідно даних літератури профілактика ускладнень вагітності повинна включати: патогенетичну профілактику (антикоагулянти та протитромботичні препарати) і диференційований підхід з урахуванням форми тромбофілії та наявності інших факторів ускладненого перебігу гестації (фолієва кислота, вітаміни групи В, антиоксиданти) [3,4].

Метою дослідження стала розробка диференційованої схеми профілактики і тактики ведення вагітних в залежності від групи ризику розвитку ПЕ.

#### Матеріали та методи дослідження

Для розробки диференційованої схеми профілактики гіпертензивних розладів та тактики ведення були обстежені 131 вагітна в I триместрі вагітності. Вагітні були протестовані за запропонованим нами способом прогнозування гіпертензивних розладів для з'ясування групи ризику розвитку ПЕ. Згідно способу прогнозування вірогідність розвитку гіпертензивних розладів  $P$  у вагітної з набором факторів рахується за формулою:

$$P(y) = 1/(1 + \exp\{-11,74 + 6,25x_D + 0,80x_{KA} + 1,08x_{PAI} + 1,25x_{FIB} + 0,49x_{Atb2}\}),$$

де  $X_D$  — кількість Д-дімеру,  $X_{KA}$  — значення коефіцієнту атерогенності,  $X_{Atb2}$  — кількість антитіл до  $v2$  глікопротеїну 1,  $X_{PAI}$  — значення інгібітору активатора плазміногену – 1 (PAI – 1),  $X_{FGB}$  — значення фібриногену  $v$  (FGB). Значення  $X_{PAI}$  дорівнює 1, якщо ген нормальний, дорівнює 2, якщо ген гетерозиготний, дорівнює 3, якщо ген – патологічна гомозигота; аналогічно  $X_{FGB}$  – приймає значення 1, 2 и 3,  $\exp$  – експонента.

По залежності ймовірності  $P(y)$  розвитку гіпертензивних порушень від значення у функції ризику можна оцінити різні частотні характеристики, пов'язані з ризиком розвитку ПЕ. Зокрема, можна визначити значення у функції ризику, перевищення якої у вагітної з ймовірністю більшої  $P$  відносить її до групи високого ризику розвитку гіпертензивних порушень. Наприклад, для  $P$  рівних 0,75; 0,80; 0,90; 0,95 маємо відповідно  $P(1,099) = 0,75$ ;  $P(1,386) = 0,80$ ;  $P(2,197) = 0,90$ ;  $P(2,944) = 0,95$ . Тобто, якщо у вагітної значення функції ризику виявилось рівним 1,099 (або більше), то з ймовірністю не меншою 0,75 вона опиниться в групі високого ризику розвитку гіпертензивних порушень. У середньому на 100 вагітних

жінок не менше 75 опиняться в групі високого ризику розвитку гіпертензивних порушень. Критерієм, що відносить вагітних до групи високого ризику розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності, слід вважати значення  $P$  0,683 та більше.

За результатами тестування були сформовані три групи дослідження:

- вагітні зі значеннями вірогідності розвитку прееклампсії менше ніж 0,683 сформували групи низького ризику (НР) розвитку гіпертензивних розладів – 84 вагітні. Ці вагітні спостерігались у відповідності до діючих клінічних протоколів та приказів МОЗ України;

- вагітні зі значеннями вірогідності розвитку прееклампсії більше ніж 0,683 склали групу високого ризику (ВР) розвитку гіпертензивних розладів – 47 вагітних. Вагітні групи ВР були стратифіковані в 2 групи. Основну групу (О) сформували 23 вагітні, які отримували запропонований нами комплекс диференційованої профілактики ПЕ. Групу порівняння (П) – 24 вагітні, які отримували традиційний комплекс профілактики. Традиційний комплекс профілактики відповідав наказу МОЗ України від 31.12.2004 № 676 та включав: ацетилсаліцилову кислоту 60-100 мг/добу з 20 тижня вагітності, препарати кальцію 2 г/добу починаючи з 16 тижня вагітності.

Диференційований комплекс профілактики у вагітних із високим ризиком розвитку гіпертензивних розладів включав: ацетилсаліцилову кислоту 75 мг/добу («Кардіомагніл») з 14-34 тижня вагітності; карбонат Са 2500 мг с 400 МЕ холекальциферола на добу («Кальцій – Д<sub>3</sub>-Никомед») до пологів; фолієву кислоту 4 мг/добу протягом всієї вагітності та 1 місяць після пологів; при наявності гіпергомоцистеїнемії та/або гомозиготної мутації гена MTHFR 677TT – вітаміни групи В: октотіамін (вітамін В1) – 25 мг/добу, рибофлавін (вітамін В2) – 2,5 мг/добу, піридоксину гідрохлорид (вітамін В6) – 40 мг/добу,

цианокобаламін (вітамін В12) – 0,25 мг/добу («Нейровітан»); поліненасичені жирні кислоти: етиловий ефір ейкозапентаєнової кислоти 300 мг/добу, етиловий ефір докозагексаєнової кислоти – 200 мг/добу, альфа-токоферол – 2 мг/добу («Витрум Кардіо Омега 3») протягом всієї вагітності; при наростанні явищ гіперкоагуляції призначались низькомолекулярні гепарини (фраксипарин 0,3 мл під шкірно), під контролем гемастазіограми, молекулярних маркерів тромбофілії протягом вагітності та 1 місяця після пологів.

У всіх вагітних був проведений забір крові с метою визначення генних поліморфізмів, стану системи гемостазу, обміну ліпідів, рівня антифосфоліпідних антитіл. Дослідження, окрім генетичних, проводили в 8-9 та 24-26 тижнів вагітності.

Дослідження генетичних поліморфізмів проводили шляхом аллель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції, з подальшою детекцією методом електрофорезу в 3 % агарозному гелі. Використовувався комплект реагентів «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех» (Росія) для визначення поліморфізмів в геномі людини: 675 5G → 4G в гені інгібітора активатора плазміногену-1, поліморфізм 455 G → A в гені фібриногену в, поліморфізм 677 C → T в гені метілентетрагідрофолатредуктази (MTHFR).

Дослідження функціональної активності тромбоцитів і активності фактора Віллебранду проводили на агрегометрі AP 2110 «СОЛАР» (Білорусія). Визначення протромбінового індексу (ПІ), активованого часу рекальцифікації (АЧР), фібриногену проводили на автоматичному коагулометрі Amelung Coagulometr KC 4A. Природний лізис згустку і ретракцію фібринового згустку визначали за методом Котовщікової М.А. та Кузніка Б.І. [6]. Для діагностики внутрішньо судинного згортання крові визначали розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК), фенантроліновим

тестом за допомогою діагностикуму «РФМК-тест» фірми Технологія Стандарт (Росія), а також рівень Д-дімеру в плазмі крові імунотурбодиметричним аналізом за допомогою латекс — теста «Tina-quant a D-Dimer» (Roche Diagnostics, США) на системі Roche/Hitachi Cobas c 6000.

Визначення концентрації загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові проводилося на автоматичному аналізаторі «Biochemistry Analyzer 88», з використанням реактивів «Біо-Ла - Тест» (Lachema-Pliva, Чеська Республіка). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою:  $КА = (ЗХС — ХСЛПВП) / ХСЛПВП$ .

Визначення сумарних антитіл класів Ig M і Ig G до β2 глікопротеїну 1 проводили методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) у сироватці крові за допомогою реагентів виробництва «Orgentec Diagnostica GmbH» (Німеччина).

Статистичний аналіз виконували за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 і GrafPad Prism 5 для Windows. Для порівняння якісних показників використовували критерій χ<sup>2</sup>. Для зручності розрахунків кожному генотипу (нормальна гомозигота, гетерозигота і патологічна гомозигота) були привласнені номери 1, 2 і 3 відповідно. Для порівняння кількісних величин використовували непарний критерій t. За значимий брали рівень достовірності p < 0,05.

### Результати та їх обговорення

Значення вірогідності розвитку гіпертензивних розладів, за розробленою нами формулою, у вагітних в групі НР склало  $0,12 \pm 0,018$ , що достовірно нижче ніж в групі ВР ( $0,79 \pm 0,04$ ,  $p_{НР} < 0,0001$ ), в групі О ( $0,75 \pm 0,07$ ,  $p_{НР} < 0,0001$ ) та в групі П ( $0,82 \pm 0,07$ ,  $p_{НР} <$

0,0001). Під час спостереження у 3 (14,3 ± 7,8 %) пацієток групи П вагітність перервалась у термінах 10-14 тижнів, в групі О переривання вагітності не встановлено, в групі НР це відбулось у 3 (3,7 ± 2,1 %) пацієток.

Вивчення розподілу генних поліморфізмів в досліджуваних групах показало достовірні відмінності між групою НР і групами ВР (табл. 1), а саме: меншу кількість нормальних гомозигот гена *PAI-1 5G/5G* в групі ВР та в групі П ( $p < 0,05$ ), більшу кількість мутантних гомозигот гена *PAI-1 4G/4G* в цих же групах ( $p < 0,05$ ); меншу кількість нормальних гомозигот гена фібриногену  $\beta$  455 GG в групі ВР ( $p < 0,05$ ). Достовірних відмінностей у розподілі генних поліморфізмів між групами О і С не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Встановлено більш високий титр антитіл *IgM/G* до  $\beta 2$  ГП-1 в О ( $6,2 \pm 0,79$  МО/мл,  $p = 0,02$ ) та в П ( $6,76 \pm 0,89$  МО/мл,  $p = 0,006$ ) групах в порівнянні з гру-

пою НР ( $4,21 \pm 0,43$  МО/мл). Кількість антитіл до  $\beta 2$  ГП1 в другій половині вагітності мала тенденцію до зменшення в усіх групах, але вірогідно зменшилась в 1,58 рази в групі О2 ( $4,03 \pm 0,58$  МО/мл,  $p_{O1} = 0,04$ ) ти не мала відмінностей від групи НР2 ( $3,9 \pm 0,25$  МО/мл,  $p_{O2} > 0,05$ ). В групі П2 кількість антитіл перевищувала показник групи НР2 в 1,39 рази ( $5,43 \pm 1,04$  МО/мл,  $p_{НР2} = 0,04$ ).

Вивчення стану системи гемостазу показало, що в динаміці вагітності відбувалось посилення коагуляційного потенціалу крові та зниження фібринолітичної активності у всіх групах спостереження. Але в групі яка не отримувала превентивного лікування, ці зміни були більш значущими та виразними (табл. 2).

При додаванні індуктора агрегації – адреналіну в групах ВР, вже починаючи з I триместру вагітності, відмічені більш високі показники, які свідчать про активацію в судино-тромбоцитарній

Таблиця 1

Частота генних поліморфізмів у вагітних груп дослідження  $n$  ( $P \pm p$ , %)

Групи дослідження	Генотип		
	<i>PAI-1 5G/4G</i>		
	<i>5G/5G</i>	<i>5G/4G</i>	<i>4G/4G</i>
ВР, $n = 47$	9 ( $19,5 \pm 5,74$ ) <sup>НР</sup>	33 ( $46,81 \pm 7,28$ )	16 ( $34,04 \pm 6,91$ ) <sup>НР</sup>
О, $n = 23$	4 ( $17,39 \pm 8,08$ )	12 ( $52,17 \pm 10,6$ )	7 ( $30,43 \pm 9,81$ )
П, $n = 24$	3 ( $12,5 \pm 6,9$ ) <sup>НР</sup>	11 ( $45,83 \pm 10,29$ )	10 ( $41,67 \pm 10,28$ ) <sup>НР</sup>
НР, $n = 84$	32 ( $38,1 \pm 5,3$ )	41 ( $48,81 \pm 5,45$ )	11 ( $13,1 \pm 3,68$ )
	<i>Фібриноген <math>\beta</math> 455 G? A</i>		
	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>
ВР, $n = 47$	21 ( $44,68 \pm 7,25$ ) <sup>НР</sup>	16 ( $34,04 \pm 6,91$ )	10 ( $21,28 \pm 5,97$ )
О, $n = 23$	10 ( $43,48 \pm 10,57$ )	8 ( $34,78 \pm 10,15$ )	5 ( $21,74 \pm 8,79$ )
П, $n = 24$	11 ( $45,83 \pm 10,39$ )	8 ( $33,33 \pm 9,83$ )	5 ( $20,83 \pm 8,47$ )
НР, $n = 84$	55 ( $65,48 \pm 5,19$ )	22 ( $26,91 \pm 4,8$ )	7 ( $8,33 \pm 3,02$ )
	<i>MTHFR 677C? T</i>		
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>
ВР, $n = 47$	25 ( $53,19 \pm 7,28$ )	18 ( $38,3 \pm 7,09$ )	4 ( $8,51 \pm 4,07$ )
О, $n = 23$	11 ( $47,83 \pm 10,65$ )	10 ( $43,48 \pm 10,57$ )	2 ( $8,7 \pm 6,0$ )
П, $n = 24$	14 ( $58,33 \pm 10,28$ )	8 ( $33,33 \pm 9,83$ )	2 ( $8,33 \pm 5,76$ )
НР, $n = 84$	57 ( $67,86 \pm 5,1$ )	23 ( $27,38 \pm 4,87$ )	4 ( $4,76 \pm 2,32$ )

Примітка. <sup>НР</sup> — різниця показників статистично вірогідна з групою НР ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

 Зміна показників системи гемостазу під час вагітності в залежності від ризику розвитку гіпертензивних розладів та профілактичного лікування,  $M \pm m$ 

Показники системи гемостазу		Групи дослідження		
		основна	порівняння	низького ризику
Протромбіновий індекс, %	I	97,72 ± 2,3	93,7 ± 1,8	94,5 ± 0,9
	II	91,68 ± 2,4	99,76 ± 1,9 <sup>П1,О1,HP2</sup>	94,44 ± 1,06
МНС	I	1,01 ± 0,03 <sup>HP1</sup>	1,03 ± 0,02	1,09 ± 0,02
	II	0,99 ± 0,03	0,97 ± 0,02 <sup>П1,HP2</sup>	1,03 ± 0,01 <sup>HP1</sup>
АЧТЧ, с	I	31,01 ± 1,4	30,45 ± 0,69	31,31 ± 0,33
	II	30,86 ± 1,3	28,14 ± 0,4 <sup>П1,О1,HP2</sup>	30,57 ± 0,04
Фібриноген, г/л	I	3,2 ± 0,18	3,34 ± 0,11 <sup>HP1</sup>	3,01 ± 0,07
	II	3,6 ± 0,3	3,6 ± 0,18	3,5 ± 0,11 <sup>HP1</sup>
РФМК, мг/ % мл	I	9,7 ± 1,1 <sup>HP1</sup>	9,94 ± 0,7 <sup>HP1</sup>	4,45 ± 0,3
	II	8,5 ± 0,6 <sup>HP2</sup>	12,18 ± 1,3 <sup>О2, HP2</sup>	5,79 ± 0,3 <sup>HP1</sup>
Д-дімер, мкг/мл	I	1,4 ± 0,4 <sup>HP1</sup>	0,92 ± 0,12 <sup>HP1</sup>	0,44 ± 0,02
	II	0,97 ± 0,16 <sup>HP2</sup>	1,0 ± 0,09 <sup>HP2</sup>	0,52 ± 0,02 <sup>HP1</sup>
Фібринолітична активність, %	I	11,23 ± 1,22	13,48 ± 1,47	11,62 ± 0,58
	II	8,64 ± 0,5 <sup>HP2</sup>	8,5 ± 0,7 <sup>П1,HP2</sup>	10,96 ± 0,7
Активність фактора Віллебранду, %	I	183,9 ± 7,2 <sup>HP1</sup>	209,3 ± 10,58 <sup>HP1</sup>	148,1 ± 4,04
	II	188,9 ± 13,7	215,5 ± 16,3 <sup>HP2</sup>	160,2 ± 7,83
Кількість тромбоцитів, *10 <sup>9</sup> /л	I	213,3 ± 8,6	203,0 ± 9,76	224,2 ± 3,93
	II	191,0 ± 7,3	184,4 ± 15,28 <sup>П1,HP2</sup>	203,5 ± 6,4 <sup>HP1</sup>
Ступень агрегації тромбоцитів, %	I	68,78 ± 5,5 <sup>HP1</sup>	72,35 ± 5,6 <sup>HP1</sup>	53,97 ± 3,5
	II	64,06 ± 8,4	81,05 ± 9,3 <sup>HP2</sup>	59,44 ± 4,5
Час агрегації тромбоцитів, хв.	I	5,68 ± 0,6 <sup>HP1</sup>	5,69 ± 0,7 <sup>HP1</sup>	7,47 ± 0,4
	II	8,1 ± 0,62 <sup>О1</sup>	3,9 ± 0,9 <sup>О2, HP2</sup>	7,13 ± 0,5
Швидкість агрегації тромбоцитів %/хв.	I	28,09 ± 4,0	35,5 ± 6,1	22,0 ± 1,7
	II	23,27 ± 4,3	40,6 ± 5,7 <sup>О2, HP2</sup>	20,98 ± 3,5

Примітка: <sup>П2, П1, О1, О2, HP1, HP2</sup> — різниця показників статистично вірогідна з відповідними групами в першій та другій половині вагітності ( $p < 0,05$ )

ланці системи гемостазу та про зміни функціональних властивостей тромбоцитів. В II половині вагітності відбувалось зниження кількості тромбоцитів в усіх групах, але найбільше – в групі П ( $p_{П1,О2} = 0,047$ ). Визначено в II половині вагітності збільшення показників агрегації тромбоцитів в групі П, які були вірогідно вищими ніж в групі HP2. В групі О відбулась нормалізація показників агрегації тромбоцитів, які стали дорівнювати значенням групи HP.

Активність фактора Віллебранду (табл. 2), яка свідчить про ушкодження ендотелію, була вірогідно більшою в групах ВР ( $p < 0,05$ ), ніж в групі HP. Встановлено помірне збільшенні активності фактора Віллебранду в групі HP та в групі О. При ускладненому перебігу

вагітності відбувалось її вірогідне збільшення, так в групі П активність фактору Віллебранду залишалась високою та була вірогідно більшою в 1,35 рази ніж в групі HP ( $p = 0,001$ ).

Концентрація гомоцистеїну в першій половині вагітності в О групі була більшою в 1,49 рази ( $10,58 \pm 1,02$  мкмоль/л,  $p = 0,03$ ), в групі П в 2,26 рази ( $15,97 \pm 2,2$  мкмоль/л,  $p < 0,0001$ ) в порівнянні з показниками групи HP ( $7,08 \pm 0,72$  мкмоль/л). Між показниками груп О та П вірогідних відмінностей не було. В другій половині вагітності рівень гомоцистеїну в О групі зменшився в 1,4 рази ( $7,58 \pm 2,33$  мкмоль/л), та не відрізнявся від групи HP —  $7,72 \pm 0,63$  мкмоль/л. В групі П рівень гомоцистеїну збільшився в 1,01 рази ( $11,46 \pm 0,6$

Таблиця 3

Частота прееклампсії в групах спостереження,  $n (P \pm p, \%)$

Групи	ПЕ легкого ступеню	ПЕ середнього ступеню	Загалом
О ( $n = 23$ )	1 ( $4,35 \pm 4,35$ ) <sup>П</sup>	1 ( $4,35 \pm 4,35$ ) <sup>П</sup>	2 ( $8,7 \pm 6,0$ ) <sup>П</sup>
П ( $n = 21$ )	7 ( $33,33 \pm 10,5$ ) <sup>HP, O</sup>	6 ( $28,6 \pm 10,1$ ) <sup>HP, O</sup>	13 ( $61,9 \pm 10,9$ ) <sup>HP, O</sup>
HP ( $n = 81$ )	2 ( $2,47 \pm 1,72$ ) <sup>П</sup>	0 ( $0,0 \pm 0,0$ ) <sup>П</sup>	2 ( $2,47 \pm 1,72$ ) <sup>П</sup>

Примітка. <sup>O, П, HP</sup> — різниця показників статистично вірогідна з відповідними групами О, П та HP ( $p < 0,05$ ).

мкмоль/л), та вірогідно перевищував показник групи О ( $p = 0,03$ ) та групи HP ( $p = 0,0019$ ).

Коефіцієнт атерогенності в I триместрі між дослідженими групами не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) та складав в групі HP  $3,49 \pm 0,12$ , в групах О та П  $3,59 \pm 0,16$ . В II половині групі HP збільшення атерогенних фракцій відбувалось на тлі збільшення антиатерогенних фракцій, що не призвело до збільшення КА ( $3,38 \pm 0,13$ ,  $p_{HP1} > 0,05$ ). В групі О вірогідного збільшення КА та різниці з групою HP не було ( $3,79 \pm 0,17$ ,  $p_{O1, HP2} > 0,05$ ). В групі П, що не отримувала превентивне лікування, збільшення атерогенних фракцій та недостатнє збільшення антиатерогенних ЛПВЩ призвело до збільшення коефіцієнту атерогенності ( $4,2 \pm 0,26$ ,  $p_{C1, HP2} < 0,05$ ).

Проведення запропонованої диференційованої схеми профілактики у вагітних мало сприятливий вплив на перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених. В групі, що отримувала профілактичний комплекс розвиток прееклампсія ускладнював перебіг вагітності вірогідно рідше ніж в групі П ( $p_o = 0,02$ ) та не відрізнявся від групи HP ( $p > 0,05$ ) (табл. 3).

Ускладнення перебігу гестаційного процесу розвитком ПЕ призвело до більш частих передчасних пологів, низьких ваго-ростових характеристик, частішим ускладненням пологів та незадовільними наслідками для плода серед представниць групи порівняння.

В групі П середній строк пологів

був вірогідно меншим ( $35,48 \pm 1,1$ ) ніж в групі О ( $38,0 \pm 0,5$ ,  $p = 0,04$ ) та в групі HP ( $38,3 \pm 0,4$ ,  $p = 0,003$ ). Передчасні пологи відбувались в групі П (6 ( $28,6 \pm 10,1 \%$ )) частіше ніж в групах О (1 ( $4,35 \pm 4,35 \%$ ),  $p = 0,04$ ) та HP (2 ( $2,46 \pm 1,72$ ,  $p = 0,008$ )). Ускладнені пологи в групі П (11 ( $52,4 \pm 11,2 \%$ )) реєструвались також частіше ніж в групах О (4 ( $17,4 \pm 8,1 \%$ ),  $p = 0,02$ ) та HP (3 ( $3,7 \pm 2,1 \%$ ),  $p < 0,0001$ ). В групі О ускладнені пологи мали місце в 5,2 разів частіше ніж в групі HP ( $p = 0,04$ ). Дистрес плода (3 ( $14,3 \pm 7,8 \%$ )) та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (2 ( $9,5 \pm 6,6 \%$ )) вірогідно частіше реєструвались в групі П ніж в групі HP ( $p = 0,008$ ,  $p = 0,04$  відповідно).

Середня маса новонароджених в групі П ( $2548 \pm 199$  г) була в 1,24 рази менша ніж в групі О ( $3150 \pm 139$  г,  $p = 0,02$ ), в 1,33 рази менша, ніж в групі HP ( $3380 \pm 60,9$  г,  $p < 0,0001$ ). Зріст новонароджених в групі П ( $47,22 \pm 1,8$  см) був 1,08 раз ( $p_o = 0,04$ ) та в 1,09 раз ( $p < 0,0001$ ) меншим ніж в групах О ( $50,91 \pm 0,8$  см) та HP ( $51,66 \pm 0,3$  см). Між групами HP та О ваго-ростові показники не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Оцінка за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилинах в групі П була достовірно нижче ніж в групах О та HP ( $p < 0,05$ ).

Вагу менше 10 перцентиля для строку гестації новонароджені групи П (9 ( $42,5 \pm 11,1 \%$ )) мали в 9,8 раз частіше, ніж новонароджені групи О (1 ( $4,35 \pm 4,35 \%$ ),  $p = 0,003$ ) і частіше ніж в групі HP, де новонароджених з такими показниками не було ( $p < 0,001$ ). Новонарод-

жені групи П (5 (23,91 ± 9,5 %) у зв'язку з їх морфо-функціональною незрілістю в 9,7 раз частіше потребували лікування у відділенні інтенсивної терапії, ніж новонароджені групи НР (2 (2,47 ± 1,72 %),  $p = 0,003$ ), в групі О — 2 (8,7 ± 6,0 %). Відсоток немовлят, що були виписані додому в групі П (15 (71,4 ± 10,1 %)) був меншим в 1,3 та 1,4 рази ніж в групах О (80 (98,76 ± 1,23 %),  $p = 0,04$ ) та НР (80 (98,76 ± 1,23 %),  $p < 0,0001$ ) відповідно.

### Висновки

Таким чином, тактика спостереження за вагітними повинна включати:

- при взятті вагітних на облік необхідно проводити тестування за запропонованим способом прогнозування для визначення групи ризику розвитку прееклампсії;
- у вагітних групи високого ризику розвитку прееклампсії необхідно проводити динамічне дослідження показників системи гемостазу, маркерів тромбофілії, рівня гомоцистеїну, показників ліпідограми;
- вагітним групи ризику показано профілактичне лікування для корекції виявлених порушень, контроль рівня артеріального тиску, протеїнурії та госпіталізація за необхідності.

Розроблений алгоритм прогнозування і профілактики прееклампсії, який ґрунтується на визначенні групи ризику розвитку прееклампсії, динамічного спостереження та диференційованої схеми профілактичного лікування дозволяє покращити перебіг вагітності, зменшити частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

### Література

1. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности: методические рекомендации / В. С. Баранов, Т. Э. Иващенко, А. С. Глотов [и др.]; под ред. В.С. Баранова и Э. К. Айламазяна. – СПб.:

«Из-во Н-Л», 2009. – 68 с.

2. Routine antenatal thrombophilia screening in high-risk pregnancies: a decision analysis. / P. C. Woodham, K. A. Boggess, M. O. Gardner [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2011. — Vol. 28, № 6. – P. 495-500.
3. Профилактика повторных осложненной беременности в условиях тромбофилии. Руководство для врачей / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. М. Баймурадова, Е. Б. Передеряева [и др.] — М.: Триада – Х, 2008. – 152 с.
4. Clinical and geographical variation in prophylactic and therapeutic treatments for pre-eclampsia in the UK / L. C. Chappell, P. Seed, S. Enye [et al.] // BJOG. – 2010. — Vol. 117, № 6 –P. 695-700.
5. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : Наказ від 31.12.2004 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – № 676.
6. Зубовская Е. Т. Методы исследования системы гемостаза / Е. Т. Зубовская, С. Г. Светлицкая.: учеб.-метод пособие. – Минск.:БелМАПО, 2005.-365 с.

### Резюме

#### ПРОФИЛАКТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ

*Лоскутова Т.А.*

Гипертензивные нарушения при беременности составляют 3-21 %. Цель исследования: разработать дифференцированную схему профилактики и тактики ведения беременных в зависимости от группы риска развития преэклампсии. Для определения риска развития гипертензивных нарушений была протестирована 131 беременная в I триместре. Модель прогноза позволяет выявить беременных группы риска развития гипертензивных нарушений по результатам тестирования генов тромбофилии (наличие полиморфизма 455G '!

А в гене фибриногена в и 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена — 1 типа), уровню антител к *v2* гликопротеину 1, уровню Д — димера, значению коэффициента атерогенности. Беременные группы высокого риска развития преэклампсии получали комплекс профилактического лечения. Комплекс включал: антиагрегантную, антикоагулянтную терапию, коррекцию гипергомоцистеинемии и гиперхолестеринемии. Предложенная схема превентивного лечения позволила нормализовать показатели свертывания крови, обмена липидов, снизить количество маркеров тромбофилии. Результатом профилактического лечения стало снижение случаев преэклампсии в 7 раз ( $p < 0,05$ ), количества осложненных родов в 3 раза ( $p < 0,05$ ), преждевременных родов в 6,57 раза ( $p < 0,05$ ), задержки развития плода в 9,8 раза ( $p = 0,003$ ), увеличение массы тела новорожденных в 1,24 раза ( $p = 0,02$ ) и роста в 1,08 раза ( $p = 0,04$ ), в 1,3 раза уменьшилась необходимость лечения младенцев на втором этапе оказания медицинской помощи ( $p = 0,04$ ).

*Ключевые слова:* беременность, гипертензивные нарушения, преэклампсия, тромбофилия, группы риска.

### Summary

#### PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF PREGNANT WOMEN WITH THE RISK OF PREECLAMPSIA DEVELOPMENT

*Loskutova T.A.*

Frequency of hypertensive disorders in pregnancy is 3-21 %. The objective — to develop a differentiated scheme of prevention and management of pregnant depending on the risk of preeclampsia

development. 131 pregnant in I trimester were examined to determine the risk of hypertensive disorders. Prediction model allows to identify pregnant women with risk of hypertensive disorders according the results of testing gene of thrombophilia (presence of 455G '1 A polymorphism in the gene for fibrinogen *v* and 4G/5G in gene of plasminogen activator inhibitor — type 1), the level of antibodies to *v2* glycoprotein-1, the level of D-dimer and the value of the coefficient of atherogenicity. Pregnant, having high risk of hypertensive disorders, received prophylactic treatment complex. The complex included: antiplatelet, anticoagulant therapy, correction of hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia. The proposed scheme of preventive treatment allowed normalizing blood clotting parameters, lipid metabolism, to reduce the number of markers of thrombophilia. The results of prophylactic treatment were: the reduction of preeclampsia at 7 times ( $p < 0.05$ ), numbers of complicated deliveries thrice ( $p < 0.05$ ), numbers of preterm birth at 6,57 times ( $p < 0.05$ ), cases of growth retardation at 9,8 times ( $p = 0.003$ ), an increase of newborns' body weight at 1,24 times ( $p = 0.02$ ) and increase of newborns' length at 1,08 times ( $p = 0.04$ ), the necessity of newborns' treatment in the 2<sup>nd</sup> phase of care decreased at 1,3 times ( $p = 0.04$ ).

*Keywords:* pregnancy, hypertensive disorders, preeclampsia, thrombophilia.

*Впервые поступила в редакцию 03.09.2013 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*