

Т. О. ЛОСКУТОВА

## ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ОЦІНКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТА-АСОЦІЙОВАНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ

Кафедра акушерства та гінекології (зав. – проф. В. О. Потапов)  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» <Loskutovata@gmail.com>

*Прееклампсія залишається основною причиною материнської і перинатальної захворюваності та смертності. Показано, що розвиток ускладнень з боку матері та плода або ж їх відсутність у жінок з прееклампсією мають різні патофізіологічні механізми. Необхідно виділяти два види гіпертензивних розладів під час вагітності: перший – прееклампсія середнього або тяжкого ступеня, яка починається рано та супроводжується загрозливими для життя матері і дитини ускладненнями, другий – легка прееклампсія у пізні терміни вагітності та без суттєвих супутніх ускладнень. Доведено, що маркерами схильності до розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з прееклампсією є такі генні поліморфізми: 169I GA за геном фактора V Leiden – збільшує ризик в 2,9 раза (95 % ДІ 1,94–4,33), 20210 GA за геном протромбіну – в 2,36 раза (95 % ДІ 1,54–3,6), 20210 AA за геном протромбіну – в 3,12 раза (95 % ДІ 2,4–4). Вагітність на фоні зазначених генних поліморфізмів пов'язана з більш тяжким перебігом прееклампсії, раннім початком та розвитком загрозливих для життя матері і плода ускладнень.*

**Ключові слова:** прееклампсія; ускладнення вагітності; поліморфізм генів; фактори ризику; прогнозування; плацента; гемостаз.

Прееклампсія виникає у 2–8 % вагітних і є основною причиною материнської і перинатальної захворюваності та смертності [6, 14]. Особливо загрозливі ускладнення пов'язані з прееклампсією: передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНRP), передчасні пологи, кровотеча, порушення мозкового кровообігу, відшарування сітківки, еклампсія. Серед ускладнень слід також виділити прогресуючу плацентарну дисфункцію, затримку розвитку плода (ЗРП), дистрес плода та його антенатальну загибель (АЗП). Незважаючи на те, що багато дослідників детально вивчали різні аспекти, патогенез прееклампсії залишається до кінця не виясненим, а очікуваних успіхів у прогнозуванні, профілактиці та лікуванні прееклампсії не досягнуто. Імовірно, це пов'язано з тим, що прееклампсія є кінцевим клінічним проявом різних за походженням розладів [3]. Звичайно, природа захворювання різна, якщо воно розвинулося до 34 тиж або при майже доношеному терміні вагітності. Не кожен випадок прееклампсії супроводжується ускладненнями, тобто відмічають і відносно сприятливий перебіг захворювання. Останнім часом доведено існування двох різновидів прееклампсії: ранньої та пізньої [12]. Рання супроводжується порушенням плацентації, збільшенням маркерів ендотеліальної дисфункції, раннім початком, тяжким перебігом, розвитком ускладнень і частіше завершується індукованими передчасними пологамі. Материнська смертність в 12 разів вища при розвитку прееклампсії до 28 тиж вагітності, а термін 34 тиж частіше розглядають як критичний [12], оскільки корелює з порушенням плацентації в ранні терміни. Пізня прееклампсія здебільшого пов'язана з «материнським внеском»: метаболічний синдром, гіпертонічна хвороба, рідко супроводжується ЗРП та має відносно сприятливий перебіг [12]. Однак багато дослідників, як правило, не розподіляють ці два стани, що зумовлює принципово різні результати.

Фундаментальні дослідження показали, що прееклампсія асоціюється з системною запальною відповіддю, ендотеліальною дисфункцією, дисбалансом ангі-

огенних і антиангіогенних факторів і метаболічними порушеннями [7, 10, 13]. Пусковим моментом цих патологічних процесів вважають неповноцінну інвазію трофобласта [4, 5]. Нині очевидно, що прееклампсія поряд з передчасними пологами, ЗРП, АЗП та іншими станами періоду вагітності є мультифакторним захворюванням. Всі перераховані вище стани отримали назву «великі акушерські синдроми» [4, 5], які асоціюються з недостатньою плацентацією, що може бути пов'язано з різним ступенем зниження ремоделювання і обструктивними ушкодженнями спіральних артерій в зоні з'єднання або в міометрії (табл. 1) [4]. Введення терміну «великі акушерські синдроми» повинно було пояснити безрезультатність досліджень з прогнозування та профілактики акушерських захворювань, звернути увагу дослідників і клініцистів на етіологічну гетерогенність станів, які мають спільні патогенетичні шляхи [5]. Загальними для станів, об'єднаних у «великі акушерські синдроми», є етіологічна гетерогенність, тривала доклінічна фаза, захворювання плода, неефективне симптоматичне лікування, клінічні прояви мають адаптивні характеристики, у виникненні відіграють роль генетичні фактори та фактори навколишнього середовища.

Таблиця 1. Типи недостатності плацентації, пов'язаної з несприятливими наслідками вагітності [4]

Тип ремоделювання спіральних артерій міометрію	Фенотип
Частковий	Передчасні пологи Передчасний розрив плодових оболонок
Відсутній	ЗРП без гіпертензії Прееклампсія
Відсутній з вогнищами обструкції	Прееклампсія із ЗРП Відшарування плаценти Інфаркт плаценти з АЗП

«Об'єднання» ранньої та пізньої прееклампсії при проведенні досліджень і розробці клінічних стратегій може ускладнити подальше вивчення патофізіології даного синдрому і досягнення значних клінічних результатів. Попередньою гіпотезою при проведенні нашого дослідження було те, що розвиток ускладнень з боку матері та плода при прееклампсії або їхню відсутність визначають різні патогенетичні механізми, а саме існування патологічних генних поліморфізмів (спадкова тромбофілія, мутація генів фолатного циклу), які є додатковими чинниками, що їх обумовлюють, підтримують та посилюють знижену перфузію плаценти.

**Мета дослідження** – вивчити розподіл та вплив поліморфізмів генів факторів зсідання крові, ендотеліальної дисфункції, регулятора артеріального тиску на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з прееклампсією.

**Матеріали і методи.** Проведено проспективне когортне дослідження, яке включало 133 жінки в другій половині вагітності. Критерій залучення у дослідження – наявність прееклампсії відповідно до наказу МОЗ України № 676 [1]. І (основну) групу дослідження становили 46 жінок з прееклампсією та ускладненнями з боку матері або плода. Як ускладнення розглядали передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (4 жінки – 8,7 %), еклампсію (1–2,17 %), HELLP-синдром (1–2,17 %), ЗРП (23–50 %), АЗП (6–13,04 %), дистрес плода під час вагітності (21 пацієнтка – 45,65 %). ІІ групу (групу порівняння) становили 87 вагітних з прееклампсією, у яких не було ускладнень.

Досліджували генетичні поліморфізми факторів зсідання крові та фібринолізу (1691 G→A FVL, 20210 G→A протромбіну, 675 5G/4G PAI-1, 455 G→A фібрино-

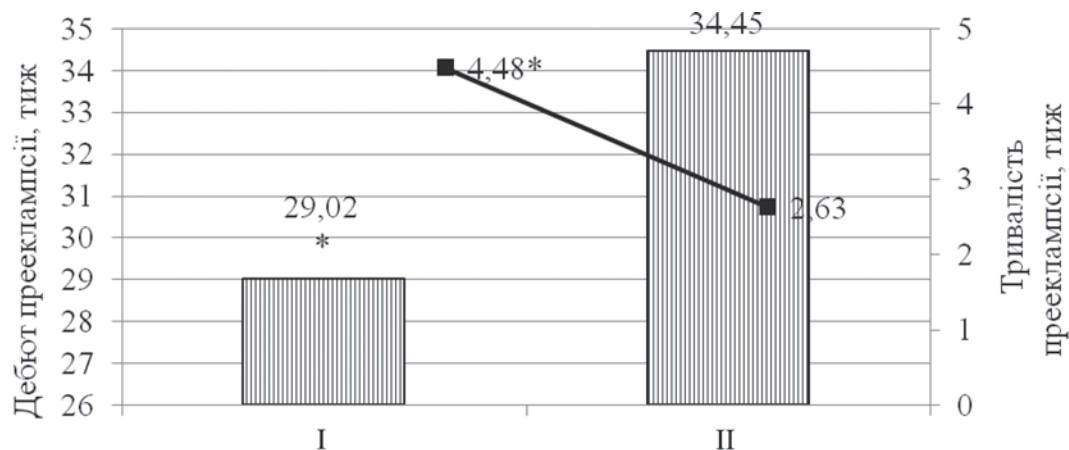
гена  $\beta$ ), ендотеліальної дисфункції (192 Q→R PON-1, 677 C→T MTHFR), регулятора артеріального тиску – АТ (235 M→T AGT II) за допомогою алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції з наступною детекцією методом електрофорезу в 3 % агарному гелі. Використовували комплект реагентів «SNP-експрес» (НВФ «Літех», Російська Федерація). Для аналізу використовували ДНК з лейкоцитів крові, яку виділяли за допомогою реагента «ДНК-експрес-кров» (НВФ «Літех», Російська Федерація).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням ліцензійних комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010 і Graph Pad Prism 5 із застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики. Нормальність розподілу кількісних ознак оцінювали за критеріями Шапіро – Уїлка та Колмогорова – Смірнова, використовували дисперсійний аналіз, непарний  $t$ -тест, Манн – Уїтні тест, критерій  $\chi^2$  з перетворенням таблиць спряженості та поправкою Йейтса, точний критерій Фішера. Характер зв'язку між показниками оцінювали за коефіцієнтами кореляції Спірмена і Пірсона ( $r$ ). Для визначення зв'язку між впливом і результатом оцінювали відносний ризик (RR – relative risk) та відношення шансів (OR – odds ratio) з розрахунком 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Основним для всіх розрахунків вважали рівень достовірності  $P < 0,05$  [2, 8].

**Результати та їх обговорення.** Середній вік жінок і розподіл за віковими категоріями між групами практично не різнився: в I групі –  $(26,98 \pm 0,90)$  року, у II групі –  $(28,98 \pm 0,65)$  року ( $P > 0,05$ ).

Аналіз репродуктивної функції показав, що кількість жінок з пологами в анамнезі та середня кількість пологів в однієї жінки групи з акушерськими ускладненнями була меншою, ніж у групі без ускладнень. Відповідно кількість первісток у I групі достовірно більша – 35 (76,09 %), ніж у II групі – 44 (50,57 %) ( $P < 0,05$ , OR = 3,1; 95 % ДІ 1,4–6,9, RR = 1,5; 95 % ДІ 1,16–1,96). Прееклампсія однаково часто ускладнювала акушерський анамнез у групах дослідження.

Середній термін початку прееклампсії в I групі становив  $(29,02 \pm 0,55)$  тиж, що в 1,19 раза менше, ніж у II групі, –  $(34,45 \pm 0,25)$  тиж ( $P < 0,001$ ) (рисунок).



Середній термін початку та тривалість прееклампсії у вагітних

\*Різниця показників статистично достовірна ( $P < 0,05$ ).

Тривалість прееклампсії в I групі  $(4,48 \text{ тиж} \pm 0,47 \text{ тиж})$  довша в 1,7 раза, ніж у II групі,  $(2,63 \pm 0,18)$  тиж ( $P < 0,001$ ). З'ясували, що дебют прееклампсії в термін 28 тиж гестації або раніше збільшує відносний ризик розвитку ускладнень в 34,04 раза ( $P < 0,001$ , RR = 34,04; 95 % ДІ 4,69–247,1), а тривалість прееклампсії

довша, ніж 5 тиж, підвищує відносний ризик розвитку ускладнень в 3,57 раза (95 % ДІ 1,73–7,38).

Середній гестаційний вік на момент пологів в І групі (33,50 тиж  $\pm$  0,57 тиж) був на 3,44 тиж менший, ніж у ІІ групі, – (36,94  $\pm$  0,27) тиж ( $P < 0,001$ ). Це пов'язано з тяжкістю прееклампсії та розвитком ускладнень, що потребувало до-строкових пологів. В І групі прееклампсія легкого ступеня була у 7 (15,22 %) жінок, що менше, ніж у ІІ групі (57–65,52 %,  $P < 0,001$ ; OR = 0,09; 95 % ДІ 0,04–0,25). У І групі прееклампсія середнього або тяжкого ступеня була у 39 (84,78 %) жінок, що більше, ніж у ІІ групі, – у 30 (34,48 %) ( $P < 0,001$ ; OR = 10,59; 95 % ДІ 4,23–26,5, RR = 2,46, 95 % ДІ 1,79–3,37). Набряки різного ступеня вираженості відмічали у більшості жінок обох груп: у 41 (89,13 %) особи І групи, у 69 (79,31 %) ІІ групи ( $P > 0,05$ ).

При аналізі результатів тестування генів-регуляторів системи гемостазу, «ендотеліальної системи» і генів, що регулюють рівень АТ, виявлено високу частоту патологічних поліморфізмів у пацієток з прееклампсією незалежно від наявності ускладнень: 46 (100 %) жінок І групи і 84 (96,5 %) ІІ групи (табл. 2). При тестуванні на наявність поліморфізмів у гені ANG II 235 М $\rightarrow$ Т, PAI-1 5G/4G, фібриногену  $\beta$  455 G $\rightarrow$ А, PON-1 192 Q $\rightarrow$ Р не виявлено істотних змін між досліджуваними групами (див. табл. 2).

Зважаючи на порівняльний аналіз частот генотипів і алелей гена FVL 1691 G $\rightarrow$ А (див. табл. 2), у досліджуваних групах виявлено зниження частоти нормальних гомозигот GG в 1,62 раза в І групі порівняно з ІІ групою ( $P < 0,001$ ; OR = 0,11; 95 % ДІ 0,04–0,3; RR = 0,33; 95 % ДІ 0,22–0,49) і підвищення кількості гетерозигот GA в І групі в 5,13 раза порівняно з ІІ групою ( $P < 0,001$ ; OR = 8,04; 95 % ДІ 3,05–21,22). У носіїв генотипу GA FVL ризик розвитку ускладнень при прееклампсії збільшено в 2,9 раза (95 % ДІ 1,94–4,33).

Таблиця 2. Частота генотипів та алелей у вагітних досліджуваних груп,  $n$  (P %)

Показник	Генотип		
ANG 235 М $\rightarrow$ Т	ММ	МТ	ТТ
І група ( $n = 46$ )	10 (21,74)	22 (47,83)	14 (30,43)
ІІ група ( $n = 87$ )	31 (35,63)	34 (39,08)	22 (25,29)
Протромбін 20210 G $\rightarrow$ А	GG	GA	AA
І група ( $n = 46$ )	31 (67,39)*	10 (21,74)*	5 (10,87)*
ІІ група ( $n = 87$ )	83 (95,4)	4 (4,6)	0 (0)
FVL 1691 G $\rightarrow$ А	GG	GA	AA
І група ( $n = 46$ )	26 (56,52)*	19 (41,3)*	1 (2,17)
ІІ група ( $n = 87$ )	80 (91,95)	7 (8,05)	0 (0)
PAI-1 5G/4G	5G/5G	5G/4G	4G/4G
І група ( $n = 46$ )	7 (15,22)	30 (65,22)	9 (19,57)
ІІ група ( $n = 87$ )	22 (25,29)	44 (50,57)	21 (24,14)
Фібриноген $\beta$ 455 G $\rightarrow$ А	GG	GA	AA
І група ( $n = 46$ )	16 (34,78)	26 (56,52)	4 (8,7)
ІІ група ( $n = 87$ )	39 (44,83)	37(42,53)	11 (12,64)
MTHFR 677 С $\rightarrow$ Т	CC	CT	TT
І група ( $n = 46$ )	21 (45,65)*	17 (36,96)	8 (17,39)
ІІ група ( $n = 87$ )	60 (68,97)	19 (21,84)	8(9,2)
PON-1 192 Q $\rightarrow$ Р	QQ	QR	RR =
І група ( $n = 46$ )	28 (60,87)	13 (28,26)	5 (10,87)
ІІ група ( $n = 87$ )	41 (47,13)	31(35,63)	15 (17,24)

\* Різниця показників статистично достовірна ( $P < 0,05$ ).

Аналізуючи частоту генотипів гена протромбіну (20210 G→A) (див. табл. 2), виявлено, що мутації властиві лише групі з прееклампсією та ускладненнями. У I групі частота гетерозиготних форм перевищувала в 4,73 раза показник у II групі ( $P < 0,05$ ; OR = 5,7; 95 % ДІ 1,7–19,6; RR = 2,36, 95 % ДІ 1,54–3,6). Частота нормальних гомозигот GG в I групі менша в 1,42 раза порівняно з II групою ( $P < 0,001$ ; OR = 0,1; 95 % ДІ 0,03–0,32; RR = 0,34; 95 % ДІ 0,24–0,5). Кількість мутантних гомозигот 20210 AA гена протромбіну істотно вища в I групі, ніж у II групі ( $P < 0,05$ ; OR = 23,19; 95 % ДІ 1,25–429,4), а ризик розвитку ускладнень у разі прееклампсії у носіїв даного генотипу більший в 3,12 раза (95 % ДІ 2,4–4).

Аналіз частот алелей і генотипів MTHFR 677 C→T виявив зниження частоти нормального генотипу CC в I групі (див. табл. 2). Його частота знижена в 1,5 раза порівняно з групою II ( $P < 0,05$ ; OR = 0,38; 95 % ДІ 0,18–0,79; RR = 0,54; 95 % ДІ 0,34–0,86). Кількість гетерозигот 677 CT MTHFR, патологічних гомозигот 677 TT між групами дослідження достовірно не різнилася.

Між D-димером та поліморфізмами фактора V Leiden, протромбіну 20210 G→A, ANG II 235 M→T, MTHFR 677C→T визначено прямий кореляційний зв'язок:  $r = 0,25$ ;  $r = 0,244$ ;  $r = 0,269$  та  $r = 0,25$  відповідно ( $P < 0,01$ ). Між значеннями міжнародного нормалізованого співвідношення та мутаціями фактора V Leiden, протромбіну 20210 G→A кореляційний зв'язок становив  $r = -0,304$ ;  $r = -0,297$  відповідно ( $P < 0,01$ ). Між значеннями АЧТЧ та мутаціями фактора V Leiden, протромбіну 20210 G→A, фібриногену  $\beta$  455 G→A визначено зворотний кореляційний зв'язок:  $r = -0,252$ ;  $r = -0,214$ ;  $r = -0,207$  відповідно ( $P < 0,05$ ).

Алельні поліморфізми ANG II 235 M→T, PAI-1 5G/4G, фібриногену  $\beta$  455 G→A, параоксонази-1 192 Q→R однаково часто спостерігали незалежно від наявності ускладнень. Тобто саме найбільш патогенні поліморфізми та їх поєднана дія відіграють роль у виникненні ускладнень при прееклампсії. Це підтверджується кореляційними зв'язками між мутаціями в генах протромбіну 20210 G→A, FVL, MTHFR 677 C→T і розвитком акушерських і перинатальних ускладнень при прееклампсії:  $r = 0,387$ ;  $r = 0,421$  та  $r = 0,225$  відповідно ( $P < 0,05$ ).

Встановлено, що розвиток ускладнень при прееклампсії супроводжується ( $P < 0,05$ ) раннім (в 1,19 раза) початком захворювання (29,02 тиж  $\pm$  0,55 тиж проти 34,45 тиж  $\pm$  0,25 тиж), довшою (в 1,7 раза) тривалістю гіпертензії (4,48 тиж  $\pm$  0,47 тиж проти 2,63 тиж  $\pm$  0,18 тиж), меншим (на 3,44 тиж) гестаційним віком на момент пологів (33,50 тиж  $\pm$  0,57 тиж проти 36,94 тиж  $\pm$  0,27 тиж), нижчою масою тіла новонароджених в 1,79 раза (1647,0 г  $\pm$  103,2 г проти 2951,00 г  $\pm$  71,68 г) та зростом новонароджених в 1,18 раза (42,50 см  $\pm$  0,85 см проти 50,25 см  $\pm$  0,41 см), нижчою оцінкою за шкалою Апгар на 1-й хвилині в 1,28 раза (5,10 бала  $\pm$  0,32 бала проти 5,53 бала  $\pm$  0,24 бала) та на 5-й хвилині в 1,25 раза (6,07 бала  $\pm$  0,36 бала проти 7,64 бала  $\pm$  0,06 бала).

Підсумовуючи вищенаведене, слід зазначити, що необхідно виділяти два види гіпертензивних розладів під час вагітності: перший – прееклампсія середнього або тяжкого ступеня, яка рано починається та супроводжується загрозливими для життя матері і дитини ускладненнями, і другий – легка прееклампсія, що розвивається у пізні терміни вагітності без супутніх ускладнень. У розвитку цих, різних за терміном і перебігом, видів гіпертензивних розладів лежать різні етіологічні та патофізіологічні зміни. Розвиток прееклампсії на фоні існування набутих і спадкових видів тромбофілії пов'язаний з більш тяжким перебігом, раннім початком та розвитком загрозливих для життя матері і плода ускладнень. Наші дані узгоджуються з результатами дослідження J. A. Luyke та співавт. [11], L. E. Simcox та співавт. [9].

**Висновки.** Маркерами схильності до розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з преєклампсією є такі генотипи: 1691 GA за геном фактора V Leiden – збільшує ризик в 2,9 раза (95 % ДІ 1,94–4,33), 20210 GA за геном протромбіну – в 2,36 раза (95 % ДІ 1,54–3,6), 20210 AA за геном протромбіну – в 3,12 раза (95 % ДІ 2,4–4), комбінація з трьох і більше патологічних поліморфізмів – у 2,58 раза (95 % ДІ 1,64–4,05).

Патологічні поліморфізми у генах ангіотензиногену II 235 M→T, PAI-1 5G/4G, фібриногену β 455 G→A, параоксонази-1 192 Q→R не мають значного впливу на розвиток ускладнень під час преєклампсії. Розвиток акушерських та/або перинатальних ускладнень при преєклампсії збільшує відносний ризик: передчасних пологів у 2,08 раза (95 % ДІ 1,48–2,93), оперативних пологів – у 2,2 раза (1,46–3,33), дострокових пологів оперативним шляхом – у 2,9 раза (1,5–5,5), дистресу плода під час пологів – у 3,78 раза (1,2–11,9), низької оцінки за шкалою Апгар на 1-й хвилині – менше 6 балів, в 2,59 раза (1,84–3,66), на 5-й хвилині – в 5,04 раза (1,41–18,11), недоношеності III ступеня – в 13,24 раза (3,14–55,78), гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС – в 5,4 раза (2,47–11,83), синдрому дихальних розладів – у 6,81 раза (2,7–17,16), кон'югаційної жовтухи – в 7,57 раза (1,67–34,18), потреби лікування новонароджених у відділенні інтенсивної терапії – в 5,49 раза (2,94–10,23), на подальшому етапі надання медичної допомоги – у 4,54 раза (2,38–8,66).

#### Список літератури

1. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. – К., 2004.
2. Турчин В. Н. Теория вероятности и математическая статистика. – Днепропетровск: Изд-во ДНУ, 2008. – 656 с.
3. Ходжаева З. С., Холин А. М., Вихляева Е. М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика // Акушерство и гинекология. – 2013. – №. 10. – С. 4–11.
4. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyssen L., Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deepplacentation // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol. 204, N. 3. – P. 193–201.
5. Di Renzo G. C. The great obstetrical syndromes // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2009. – Vol. 22, N. 8. – P. 633–635.
6. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia // Semin. Perinatol. – 2009. – Vol. 33, N 3. – P. 130–137.
7. Eastabrook G., Brown M., Sargent I. The origins and endorgancon sequence of pre-eclampsia // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2011. – Vol. 25, N. 4. – P. 435–447.
8. Hosmer D. W., Lemeshow S. Applied logistic regression. – New York: John Wiley & Sons, Inc, 2000. – 376 p.
9. Lykke J. A., Bare L. A., Olsen J., Lagieretal R. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Results from the Danish National Birth Cohort // J. Thromb. Haemost. – 2012. – N. 10. – P. 1320–1325.
10. Maynard S. E., Karumanchi S. A. Angiogenic factors and preeclampsia // Semin. Nephrol. – 2011. – Vol. 31, N 1. – P. 33–46.
11. Simcox L. E., Ormisher L., Tower C., Greer I. A. Thrombophilia and Pregnancy Complications // International J. of Molecular Sciences. – 2015. – Vol. 16, N. 12. – P. 28418–28428.
12. Steegers E. A., von Dadelszen P., Duvekot J. J., Pijnenborg R. Preeclampsia // Lancet. – 2010. – Vol. 376, N. 9741. – P. 631–644.
13. Tranquilli A. L. Introduction to ISSHP new classification of preeclampsia // Pregnancy Hypertens. – 2013. – N. 3. – P. 57–61.
14. Trogstad L., Magnus P., Stoltenberg C. Pre-eclampsia: Risk factors and causal models // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2011. – Vol. 25, N. 3. – P. 329–342.
1. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. – К., 2004.
2. Turchin V. N. Teoriya veroyatnosti i matematicheskaya statistika. – Dnepropetrovsk: Izd-vo DNU, 2008. – 656 s.
3. Hodzhaeva Z. S., Holin A. M., Vihlyayeva E. M. Rannyya i pozdnyaya preeklampsiya: paradigmy patobiologii i klinicheskaya praktika // Akusherstvo i ginekologiya. – 2013. – №. 10. – P. 4–11.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД  
К ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТА-АССОЦИИРОВАННЫХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННЫХ

*Т. А. Лоскутова (Днепр)*

Преэклампсия остаётся основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Показано, что развитие осложнений со стороны матери и плода или их отсутствие у женщин с преэклампсией имеют разные патофизиологические механизмы. Необходимо выделять два вида гипертензивных расстройств во время беременности: первый – преэклампсия средней или тяжёлой степени, имеет раннее начало, сопровождается угрожающими для жизни матери и ребёнка осложнениями; второй – лёгкая преэклампсия, характерна для поздних сроков беременности, протекает без существенных сопутствующих осложнений. Доказано, что маркерами склонности к развитию акушерских и перинатальных осложнений у беременных с преэклампсией являются следующие генные полиморфизмы: 1691 GA по гену фактора V Leiden – увеличивает риск в 2,9 раза (95 % ДИ 1,94–4,33), 20210 GA по гену протромбина – в 2,36 раза (95 % ДИ 1,54–3,6), 20210 AA по гену протромбина – в 3,12 раза (95 % ДИ 2,4–4). Беременность на фоне указанных генных полиморфизмов связана с более тяжёлым течением преэклампсии, ранним началом и развитием угрожающих для жизни матери и плода осложнений.

**Ключевые слова:** преэклампсия; осложнения беременности; полиморфизм генов; факторы риска; прогнозирование; плацента; гемостаз.

DIFFERENTIATED APPROACH TO RISK ASSESSMENT  
OF DEVELOPING PLACENTA-ASSOCIATED COMPLICATIONS  
IN PREGNANT WOMAN WITH PREECLAMPSIA

*T. A. Loskutova (Dnipro, Ukraine)*

Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine

Preeclampsia remains the main cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. It was shown that the developments of complications from the mother and fetus side or their absence in women with preeclampsia have different pathophysiological mechanisms. It is necessary to distinguish two types of hypertensive disorders during pregnancy: the first one is severe preeclampsia, which has an early onset and is accompanied by complications that threaten the life of the mother and child. Second – it is a mild preeclampsia, that specific for the late stages of pregnancy and occurs without significant associated complications. It has been shown that the markers of the propensity to develop obstetric and perinatal complications in pregnant women with preeclampsia are the following gene polymorphisms: 1691 GA in gene factor V Leiden – increases the risk in 2.9 times (95 % CI 1.94–4.33), 20210 GA in prothrombin gene – 2.36 times (95 % CI 1.54–3.6), 20210 AA in prothrombin gene – 3.12 times (95 % CI 2.4–4.0). Pregnancy on the background of these gene polymorphisms is associated with severe preeclampsia, early onset and development of life-threatening maternal and fetal complications.

**Key words:** preeclampsia; complications of pregnancy; gene polymorphism; risk factors; prognosis; placenta and hemostasis.