

УДК 618.33-008.6:616-005.6

**Т.О. Лоскутова**

## РОЗВИТОК УСКЛАДНЕНЬ ГЕСТАЦІЇ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ, АСОЦІЙОВАНОЮ З ТРОМБОФІЛІЄЮ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра акушерства та гінекології  
(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)  
вул. Дзержинського 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Obstetrics and Gynecology  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: loskutovata@gmail.com

**Ключові слова:** вагітність, преєклампсія, акушерські та перинатальні ускладнення, поліморфізм генів, антифосфоліпідні антитела, гомоцистеїн

**Key words:** pregnancy, pre-eclampsia, obstetric and perinatal complications, gene polymorphism, antiphospholipid antibodies, homocysteine

**Реферат.** Развитие осложненной гестации у беременных с преэклампсией, ассоциированной с тромбофилией. Лоскутова Т.А. С целью определения влияния приобретенных, наследственных, мультигенных и комбинированных форм тромбофилии на развитие акушерских и перинатальных осложнений при преэклампсии было обследовано 133 женщины во втором и третьем триместрах беременности. 46 беременных с преэклампсией и акушерскими и/или перинатальными осложнениями составили основную группу. Как осложнения рассматривались: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – 8,7%, эклампсия – 2,17%, HELLP- синдром – 2,17%, ЗРП – 50,0%, антенатальная гибель плода – 13,04%, дистресс плода во время беременности – 45,65%. Группу сравнения сформировали 87 беременных с преэклампсией, но без вышеперечисленных осложнений. Методом аллель специфической полимеразной цепной реакции проводили определение полиморфизмов в генах фактора V Leiden 1691 G → A, протромбина 20210 G → A, ингибитора активатора плазминогена-1 типа 5G / 4G, фибриногена β 455 G → A, параоксоназы-1 192 Q → R, метилентетрагидрофолатредуктазы 677 C → T и ангиотензиногена 235 M → T. Для определения приобретенных причин тромбофилии изучали уровень антифосфолипидных антител и концентрацию гомоцистеина в плазме крови (ИФА). Было определено, что факторами, которые увеличивают относительный риск развития акушерских и перинатальных осложнений у беременных с преэклампсией, являются: первые роды, появление симптомов преэклампсии в сроке менее 28 недель беременности, преэклампсия тяжелой или средней степени тяжести, длительность преэклампсии более 5 недель. Маркерами предрасположенности к развитию акушерских и перинатальных осложнений у беременных с преэклампсией есть такие генотипы: 1691 GA фактора V Leiden - повышает риск в 2,9 раза (95% ДИ 1,94-4,33); 20210 GA протромбина – в 2,36 раза (95% ДИ 1,54-3,6); 20210 AA протромбина – в 3,12 раза (95% ДИ 2,4-4,0), комбинация из трех и более патологических полиморфизмов - в 2,58 раза (95% ДИ 1,64-4,05); патологический уровень АФА – в 1,7 раза (95% ДИ 1,08-2,67); комбинированные тромбофилии - в 1,76 раза (95% ДИ 1,12-2,76); концентрация гомоцистеина более 15 мкмоль / л - в 2,31 раза (95% ДИ 1,5-3,5).

**Abstract.** Development of complications of gestation in pregnant women with preeclampsia associated with thrombophilia. Loskutova T.O. In order to determine the impact of acquired, inherited, and combined multigenic thrombophilia in the development of obstetric and perinatal complications in preeclampsia, 133 women in the second and third trimesters of pregnancy were examined. 46 pregnant women with pre-eclampsia and obstetric and/or perinatal complications were included in the main group. Placentae abruption – 8.7%, eclampsia – 2.17%, HELLP-syndrome – 2.17%, FGR – 50.0%, antenatal fetal death – 13.04%, fetal distress during pregnancy – 45.65% were considered as complications. 87 pregnant women with preeclampsia, but without above mentioned complications formed group of comparison. The method of allele-specific polymerase chain reaction was performed to determine polymorphisms in the genes of factor V Leiden 1691 G → A, prothrombin 20210 G → A, plasminogen activator inhibitor type-1 5G / 4G, fibrinogen β 455 G → A, paraoxonase-1 192 Q → R, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 C → T and angiotensinogen 235 M → T. To determine the causes of acquired thrombophilia antiphospholipid antibody level and concentration of homocysteine in plasma (ELISA) were studied. There were determined factors that increase relative risk of obstetric and perinatal complications in pregnant women with pre-eclampsia: first delivery, the onset of symptoms of preeclampsia at term less than 28 weeks of pregnancy, severe or moderately severe forms of preeclampsia, the duration of pre-eclampsia more than 5 weeks. Such genotypes as 1691

*GA of Factor V Leiden – increases the risk by in 2.9 times (95% CI 1,94-4,33); prothrombin 20210 GA – by 2.36 times (95% CI: 1,54-3,6); prothrombin 20210 AA – by 3.12 times (95% CI 2,4-4,0) a combination of three or more pathologic polymorphisms – by 2.58 times (95% CI 1,64-4,05); pathological level of AFA – by 1.7 times (95% CI 1,08-2,67); combined thrombophilia – by 1.76 times (95% CI 1,12-2,76); homocysteine concentration of more than 15  $\mu\text{mol/l}$  – by 2.31 times (95% CI 1.5-3.5) are markers of predisposition to the development of obstetric and perinatal complications in pregnant women with pre-eclampsia*

Преєклампсія є однією з найважливіших проблем сучасного акушерства. Існує думка, що природа преєклампсії (ПЕ) різна в разі її початку до або після 34 тижня вагітності. Ранній початок ПЕ корелює з високою неонатальною захворюваністю і смертністю, материнськими ускладненнями. Преєклампсія, будучи мультифакторіальним захворюванням, має цілий ряд генів схильності, які залучені у складний процес регулювання різноманітних функцій ендотелію [2,6,7]. Існування генетичної схильності до ендотеліопатії, підвищеного тромбоутворення, артеріальної гіпертензії є причиною порушеної інвазії трофобласта, що призводить до розвитку самого захворювання, а також пов'язаних з ним ускладнень як з боку плода (затримка розвитку плода (ЗРП), дистрес, антенатальна загибель), так і з боку матері (передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, HELLP - синдром, еклампсія). У розвинених країнах у 12-18% ПЕ є другою безпосередньою причиною анте- і постнатальної смертності, впливаючи на перинатальну смертність у 20-25% випадках [8]. Преєклампсія за кордоном розподіляється на легку і тяжкого ступеня. У більшості рекомендацій тяжка преєклампсія визначається, коли присутня будь-яка з таких умов: тяжка гіпертензія, тяжка протеїнурія, органна дисфункція [9]. Ранній початок (до 32-34 тижнів вагітності) і захворюваність плода також використовуються як незалежні критерії для визначення тяжкої преєклампсії в деяких частинах світу. Існуючі в Україні настанови щодо ведення вагітних з гіпертензивними розладами не враховують розвиток ускладнень з боку матері та плода як додатковий обтяжуючий фактор, який підвищує тяжкість преєклампсії. Хоча саме розвиток таких ускладнень вимагає перегляду тактики ведення та способу розродження.

Мета дослідження - визначити вплив набутих, генетичних, мультигенних та комбінованих тромбофілій на розвиток акушерських і перинатальних ускладнень при преєклампсії.

#### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Обстежено 133 жінки в другому і третьому триместрах вагітності. 46 вагітних з преєклампсією та істотними акушерськими й перинатальними ускладненнями склали основну групу

(О). Як ускладнення розглядалися: передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – 8,7%, еклампсія – 2,17%, HELLP- синдром – 2,17%, ЗРП – 50,0%, антенатальна загибель плода – 13,04 %, дистрес плода під час вагітності – 45,65%. Групу порівняння (П) сформували 87 вагітних з преєклампсією, але без вищеперахованих ускладнень. Гіпертензивні розлади та ступінь тяжкості преєклампсії було діагностовано на підставі величини артеріального тиску, рівня протеїнурії, додаткових ускладнень і відповідно до клінічного протоколу МОЗ України № 676 [3].

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

Визначення сумарних антитіл до кардіоліпіну проводилось за допомогою імуноферментної тест-системи виробництва «Гранум», м. Харків. Визначення Ig M і Ig G до  $\beta$ 2 глікопротеїну-1, протромбіну й анексину V проводили методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) у сироватці крові за допомогою реагентів виробництва «Orgentec Diagnostica GmbH» (Німеччина) на імуноферментному аналізаторі «Stat-Fax» (США). Визначення концентрації гомоцистеїну в плазмі крові проводили імуноферментним методом з використанням реактивів «Axis» виробництва «Axis - Shield AS» (Норвегія).

Для оцінки стану плода проводили ультразвукову фетометрію, плацентометрію, виконували кардіотокографію (КТГ). При оцінці показників КТГ використовувалась шкала W.Fisher. Для оцінки стану мікроциркуляції в плодовій частині плаценти виконували доплерометрію

швидкості кровотоку в артерії пуповини. Дослідження проводились відповідно до наказів МОЗ України № 900 від 27.12.2006 та № 782 від 29.12.2005.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 і GrafPad Prism 5 для Windows. Для порівняння якісних показників використовували критерій  $\chi^2$ . Для порівняння кількісних – непарний критерій *t*. Для оцінки сили зв'язку між явищами розраховували коефіцієнт кореляції Спірмена (*r*). Для оцінки ризику впливу преєклампсії на розвиток ускладнень розраховували показник відносного ризику (RR – relative risk) із значенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). Як значущий брали рівень достовірності  $p < 0,05$  [4,5].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У О групі преєклампсією легкого ступеня мали 7 (15,22%) жінок, що переважно менше, ніж у групі порівняння (57 (65,52%),  $p < 0,001$ ; OR=0,09; 95% ДІ 0,04-0,25). У групі з ускладненнями преєклампсією середнього або тяжкого ступеня мали 39 (84,78%) жінок, що більше, ніж у групі П – 30 (34,48%) ( $p < 0,001$ ; OR=10,59; 95% ДІ 4,23-26,5, RR=2,46, 95% ДІ 1,79-3,37). Середній строк початку захворювання становив у О групі  $29,02 \pm 0,55$  тижня, що в 1,19 разу менше, ніж у групі порівняння  $34,45 \pm 0,25$  тижня ( $p < 0,001$ ). Тривалість існування ПЕ в групі з ускладненнями ( $4,48 \pm 0,47$  тижня) була більше в 1,7 разу, ніж у П групі ( $2,63 \pm 0,18$  тижня,  $p < 0,001$ ). Дебют преєклампсії в термін 28 тижнів гестації або раніше збільшує відносний ризик розвитку ускладнень у 34,04 разу ( $p < 0,001$ , RR=34,04, 95% ДІ 4,69-247,1), а тривалість існування ПЕ більша ніж 5 тижнів збільшує відносний ризик розвитку ускладнень у 3,57 разу (95% ДІ 1,73-7,38).

Аналіз результатів тестування генів-регуляторів системи гемостазу, «ендотеліальної системи» і генів, що регулюють рівень артеріального тиску, показав, що хоча частота генетичних поліморфізмів і мутацій генів-регуляторів системи гемостазу, «ендотеліальної системи» і генів, що регулюють рівень артеріального тиску, у вагітних з наявністю і без ускладнень була однаково високою: 100% та 96,5% ( $p > 0,05$ ) відповідно, між цими групами знайдено відмінності у складі та кількості патологічних поліморфізмів. У групі вагітних з преєклампсією та ускладненнями порівняно з групою без ускладнень ( $p < 0,05$ ) встановлено: в 1,62 разу знижено частоту нормального генотипу GG у гені фактора V Leiden 1691 (56,52% проти 91,95%), у 5,13 разу підвищено частоту генотипу GA в гені

фактора V Leiden 1691 (41,3% проти 8,05%); у 4,73 разу – кількість носіїв гетерозиготних форм GA (21,74% проти 4,6%) і знижено, в 1,42 разу, кількість нормальних гомозигот GG (67,39% проти 95,42%) у гені протромбіну 20210; в 1,5 рази знижена частота нормального генотипу CC у гені MTHFR 677 (45,65% проти 68,97%). Аallelні поліморфізми ангіотензиногену II 235 M→T, PAI-1 5G/4G, фібриногену  $\beta$  455 G→A, параоксонази-1 192 Q→R однаково часто зустрічались незалежно від наявності ускладнень. Тобто, саме наявність найбільш патогенних поліморфізмів та їх поєднана дія відіграють роль у виникненні ускладнень при ПЕ. Це підтверджується дослідженням M. Kupfermanc et al. (2004), в якому, порівнюючи групу з акушерськими ускладненнями і множинними спадковими та набутими тромбофіліями з групою з такими ж ускладненнями й одиничними тромбофіліями, показано, що в групі з множинними тромбофіліями ускладнення виникають раніше і чинять більш виражений ефект на перинатальні наслідки [6]. Подібні дані містяться і в інших дослідженнях [1, 2]. Існування спадкових форм тромбофілії (мутація протромбіну, фактора V Leiden, MTHFR) є додатковим чинником, що підтримує та посилює знижену перфузію плаценти, внаслідок її тромбування, що на ранніх етапах веде до розвитку дистресу плода, ЗРП, а потім і до ПВНРП, АЗП. Генералізована блокада мікроциркуляції призводить до HELLP-синдрому, еклампсії, поліорганної недостатності [30].

Між несприятливими генотипами (гомозиготні мутації в гені протромбіну 20210 GA, AA, в гені FV Leiden 1691 GA, AA, гомозиготні поліморфізми в гені PAI-1 5G/4G, 4G/4G, у гені FGB 455 GA, AA, монозиготні поліморфізми PON-1 192RR, ANG 235 TT, MTHFR 677 TT мутаціями в гені протромбіну 20210 G→A, фактора V Leiden, MTHFR 677 C→T) розвитком ускладнень, кількісними характеристиками стану плода був визначений кореляційний зв'язок (табл. 2) та встановлено, що найбільше значення для розвитку ускладнень мають поліморфізми FV Leiden 1691 G→A, протромбіну 20210 G→A, MTHFR 677 C→T. Несприятливий вплив патологічних поліморфізмів на розвиток перинатальних ускладнень пояснюємо порушеннями в системі гемостазу: підвищення агрегації, адгезії тромбоцитів, згортаючих властивостей крові, що призводить до порушення мікроциркуляції в матково-плацентарній системі.

## Частота генотипів та алелів у вагітних досліджуваних груп, n (P %)

Групи дослідження	Генотип			Алелі	
ANG 235 M → T					
	MM	MT	TT	235M	235T
O (n=46)	10 (21,74)	22 (47,83)	14 (30,43)	42 (45,65)	50 (54,35)
II (n=87)	31 (35,63)	34 (39,08)	22 (25,29)	96 (55,17)	78 (44,83)
Протромбін 20210 G → A					
	GG	GA	AA	20210G	20210A
O (n=46)	31 (67,39)*	10 (21,74)*	5 (10,87)*	72 (78,26)*	20 (21,74)*
II (n=87)	83 (95,4)	4 (4,6)	0 (0,0)	170 (97,7)	4 (2,3)
Leiden 1691 G → A					
	GG	GA	AA	1691G	1691A
O (n=46)	26 (56,52)*	19 (41,3)*	1 (2,17)	71 (77,17)*	21 (22,83)*
II (n=87)	80 (91,95)	7 (8,05)	0 (0,0)	160 (91,95)	14 (8,05)
PAI-1 5G/4G					
	5G/5G	5G/4G	4G/4G	5G	4G
O (n=46)	7 (15,22)	30 (65,22)	9 (19,56)	44 (47,83)	48 (52,17)
II (n=87)	22 (25,29)	44 (50,57)	21 (24,14)	88 (50,57)	86 (49,43)
Фібриноген β 455 G → A					
	GG	GA	AA	455G	455A
O (n=46)	16 (34,78)	26 (56,52)	4 (8,7)	58 (63,04)	34 (36,96)
II (n=87)	39 (44,83)	37 (42,53)	11 (12,64)	115 (66,09)	59 (33,91)
MTHFR 677C → T					
	CC	CT	TT	677C	677T
O (n=46)	21 (45,65)*	17 (36,96)	8 (17,39)	59 (64,13)*	33 (35,87)*
II (n=87)	60 (68,97)	19 (21,84)	8 (9,2)	139 (79,89)	35 (20,11)
Параоксоназа 1 192 Q → R					
	QQ	QR	RR=	192Q	192R
O (n=46)	28 (60,87)	13 (28,26)	5 (10,87)	69 (75,0)	23 (25,0)
II (n=87)	41 (47,13)	31 (35,63)	15 (17,24)	113 (64,94)	61 (35,06)

Примітка. \* - різниця показників статистично вірогідна з II групою (p&lt;0,05).

**Аналіз взаємозв'язків поліморфізмів генів з розвитком ускладнень та характеристиками стану плода (коефіцієнти кореляції Спірмена)**

Показники	PON-1 192Q→R	PAI-1 5G/4G	ANG 235 M→T	FGB 455 G→A	протромбін 20210 G→A	MTHFR 677 C→T	FVL 1691 G→A
Розвиток ускладнень (ні-0, так - 1)	-0,134	0,039	0,121	0,06	0,387*	0,225*	0,421*
Маса новонародженого, кг	0,087	-0,011	-0,122	-0,11	-0,469*	-0,185*	-0,405*
Зріст новонародженого, см	0,088	0,002	-0,109	-0,061	-0,452*	-0,131	-0,340*
Оцінка за шкалою Апгар на 1 хв., бали	0,043	0,009	-0,019	0,022	-0,273*	-0,076	-0,233*
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв., бали	0,027	0,049	-0,01	0,034	-0,346*	-0,08	-0,277*
ІР АП	-0,171	-0,009	0,1	0,252	0,308*	0,22	0,573*
СДС АП	-0,158	-0,105	0,162	0,227	0,307*	0,228	0,372*
Оцінка децелерацій, бали	-0,034	-0,027	-0,261*	-0,106	-0,262*	-0,267*	-0,279*
Сумарна оцінка КТГ, бали	-0,003	-0,123	-0,242*	-0,181	-0,273*	-0,115	-0,240*

Примітка. \* - оцінка статистичної значущості коефіцієнта кореляції (p<0,05).

Доведено, що для виникнення ускладнень у вагітних з прееклампсією важливим є існування декількох патологічних генів або поліморфізмів, їх патологічний ефект підсумовується. Три і більше поєднаних поліморфізми здебільшого (в 2,78 разу) визначено за наявності ускладнень (54,3%), ніж у групі без ускладнень – 19,5% (p<0,001).

Встановлено, що генетичними маркерами схильності до розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з прееклампсією є поліморфізми: 1691 GA за геном фактора V Leiden – підвищує ризик у 2,9 разу (95%ДІ 1,94-4,33); 20210 GA за геном протромбіну – у 2,36 разу (95%ДІ 1,54-3,6), 20210 AA - підвищує ризик у 3,12 разу (95% ДІ 2,4-4,0); комбінація з трьох і більше патологічних поліморфізмів – у 2,58 разу (95%ДІ 1,64-4,05).

Аналізуючи набуті форми тромбофілії, доведено, що для розвитку ускладнень під час ПЕ притаманне (p<0,05) підвищення кількості антигін до протромбіну в 1,64 разу (7,54±0,5 проти 4,61±0,33 Од/мл) та рівня гомоцистеїну в 1,23 разу ((19,41±1,42) мкмоль/л проти (15,72±0,98) мкмоль/л).

Наявність патологічного рівня АФА підвищує ризик розвитку ускладнень під час ПЕ в 1,7 разу (95% ДІ 1,08-2,67), комбінованих тромбофілій – в 1,76 разу (95% ДІ 1,12-2,76), концентрації го-

моцистеїну більше ніж 15 мкмоль/л – у 2,31 разу (95% ДІ 1,5-3,5).

Результати вагітності жінок з ускладненнями при ПЕ відрізнялись від групи порівняння таким (p<0,05): середній строк розродження в 1,1 разу менше (33,5±0,57 проти 36,94±0,22 тижня), кількість передчасних пологів в 2,1 разу більша (71,74% проти 34,48%), кількість пологів у строк менша в 2,28 разу (28,26% проти 64,37%), кількість оперативного розродження більша в 2,2 разу (60,87% проти 27,59%), кількість пологів природним шляхом в 2,08 рази менша (34,78% проти 72,41%), кількість дострокових пологів шляхом кесаревого розтину більша в 6,48 разу (52,17% проти 8,05%). Пологи в О групі, порівняно з П групою, в 3,78 разу частіше були ускладнені дистресом плода (17,39% проти 4,6%, p<0,05) та передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти (8,7% проти 0,0%, p<0,05).

Середня маса новонароджених у О групі, порівняно з групою П (p<0,05), була в 1,79 разу менша (1647±103,2 проти 2951±71,68 г), зріст новонароджених в 1,18 разу менше (42,5±0,85 проти 50,25±0,41 см), оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині в 1,28 разу менша (5,1±0,32 проти 5,53±0,24 бала), а на 5 хвилині в 1,25 разу менша (6,07±0,36 проти 7,64±0,06 бала). Переважно (в 13,23 разу) в основній групі зареєстровано

недоношеність III ступеня, порівняно з групою П (30,43% проти 2,3%,  $p < 0,001$ ), та недоношеність IV ступеня (19,57% проти 0%,  $p < 0,001$ ). Новонароджені основної групи у зв'язку з їх морфофункціональною незрілістю в 5,4 рази більше потребували лікування у відділенні інтенсивної терапії та в 4,54 рази частіше на наступному етапі надання медичної допомоги ( $p < 0,001$ ).

Підсумовуючи вищезазначене, слід припустити, що необхідно виділяти два види гіпертензивних розладів під час вагітності: перший – це ПЕ середнього або тяжкого ступеня, яка рано розпочинається та супроводжується загрозовими для життя матері та дитини ускладненнями, і другий – це легка ПЕ, у пізні терміни вагітності та без супутніх ускладнень. У розвитку цих, різних за терміном і перебігом, видів гіпертензивних розладів лежать різні етіологічні та патофізіологічні зміни. Розвиток ПЕ на фоні існування набутих та спадкових видів ТФ пов'язаний з більш тяжким перебігом, раннім початком та розвитком загрозових для життя матері та плода ускладнень. Наша думка узгоджується з роботами G. Mello et al (2005) [7].

## ВИСНОВКИ

1. Клініко-анамнестичними чинниками, що збільшують відносний ризик розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з преєклампсією є: перші пологи, поява симптомів преєклампсії в терміні менше ніж 28 тижнів вагітності, преєклампсія тяжкого або середнього ступеня тяжкості, тривалість преєклампсії більше ніж 5 тижнів.

2. Маркерами схильності до розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з преєклампсією є такі генотипи: 1691 GA фактора V Leiden – підвищує ризик у 2,9 рази (95% ДІ 1,94-4,33); 20210 GA протромбіну – в 2,36 рази (95% ДІ 1,54-3,6); 20210 AA протромбіна – в 3,12 рази (95% ДІ 2,4-4,0); комбінація з трьох і більше патологічних поліморфізмів – у 2,58 рази (95% ДІ 1,64-4,05); патологічний рівень АФА – в 1,7 рази (95% ДІ 1,08-2,67); комбіновані тромбофілії – в 1,76 рази (95% ДІ 1,12-2,76); концентрація гомоцистеїну більше ніж 15 мкмоль/л – в 2,31 рази (95% ДІ 1,5-3,5).

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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.: «Изд-во Н-Л», 2009. – 68 с.

2. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии: Руководство для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова, Е.Б. Передеряева [и др.] – Москва: Триада – Х, 2008. – 152 с.

3. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: Наказ від 31.12.2004 р. № 676. / Міністерство охорони здоров'я України. – Київ, 2004.

4. Риски и их оценка в медико-биологических исследованиях: метод. рекомендации / С.А. Максимов, С.Ф. Зинчук, Е.А. Давыдова, В.Г. Зинчук. – Кемерово, 2010. – 28 с.

5. Турчин В.Н. Теория вероятностей и математическая статистика. Основные понятия, примеры и задачи / В.Н. Турчин. – Днепропетровск: ИМА-ПРЕСС, 2012. – 576 с.

6. Perinatal outcome in women with severe pregnancy complications and multiple thrombophilias / M. Kupferminc, E. Rimon, J. Ascher-Landsberg [et al.] // J. Perinat. Med. – 2004. – Vol. 32, N 3. – P. 225-227.

7. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia. Results of a large scale, case-controlled study / G. Mello, E. Paretti, L. Marozio [et al.] // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 1270-1274.

8. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review / K.S. Khan, D. Wojdyla, L. Say [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 1066-1074.

9. WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia – Geneva. Switzerland: World Health Organization, 2011. – 38 p.

## REFERENCES

1. Baranov VS, Ivashchenko TE, Glotov AS. [Definition of genetic predisposition to certain common diseases in pregnancy: guidelines]. SPb.: Izdatelstvo N-L, 2009;68. Russian.

2. Makatsariya AD, Bitsadze VO. [Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetric practice]. M.: Triada Kh. 2003;904. Russian.

3. [On approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care: Order from 31.12.2004 N 676]. Ministerstvo okhoroni zdorov'ya Ukraini; 2004. Ukrainian.

4. Maksimov SA, Zinchuk SF, Davydova EA, Zinchuk VG. [Risks and their evaluation in biomedical research: guidelines]. Kemerovo. 2010;28. Russian.

5. Turchin VN. [Probability theory and mathematical statistics. Basic concepts, examples and problems]. Dnepropetrovsk: IMA-PRESS. 2012;576. Russian.

6. Kupferminc M, Rimon E, Ascher-Landsberg J. Perinatal outcome in women with severe pregnancy

complications and multiple thrombophilias. J. Perinat Med. 2004;32(3):225-7.

7. Mello G, Paretti E, Marozio L. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia. Results of a large scale, case-controlled study. Hypertension. 2005;46:1270-74.

8. Khan KS, Wojdyla D, Say L. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet. 2006;367:1066-74.

9. WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2011;38.

Стаття надійшла до редакції  
08.12.2015



УДК 616-003.8:616.361-002-036:613.25

**О.Ю. Філіппова**

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ У ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ І ПАТОЛОГІЄЮ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра внутрішньої медицини № 2 та профпатології  
(зав. – д. мед. н., проф. О.В. Курята)  
пл. Жовтнева, 14, Дніпропетровськ, 49005, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of Internal Medicine N 2 and occupational disease  
Oktyabrskaya Sq., 14, Dnipropetrovsk, 49005, Ukraine  
e-mail: Filippova-dma@i.ua

**Ключові слова:** стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, індекс маси тіла, біліарний тракт, клініка, діагностика

**Key words:** steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, obesity, body mass index, biliary tract, clinical findings, diagnostics

**Реферат.** Клиническая характеристика больных стеатозом печени и неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ожирением и патологией билиарного тракта в зависимости от индекса массы тела. **Филиппова А.Ю.** Неалкогольная жировая болезнь печени сегодня рассматривается в рамках коморбидного течения. Около трети общей популяции страдает стеатозом печени и неалкогольным стеатогепатитом, что становится серьезной проблемой XXI века, учитывая растущую распространенность ожирения, которое приводит к накоплению жира в печени. Целью нашего исследования было изучить клинико-функциональные проявления стеатоза печени и неалкогольного стеатогепатита у больных с ожирением и патологией билиарного тракта в зависимости от индекса массы тела. Обследовано 200 больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с ожирением (ОЖ) и патологией билиарного тракта (БТ), из них 100 больных стеатозом печени и 100 с неалкогольным стеатогепатитом. Возраст обследованных от 24 до 73 лет (средний возраст 42,1±2,02 года). Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых особ. В зависимости от индекса массы тела (ИМТ) каждая из групп разделена на подгруппы: с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>), с ожирением I степени (ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>), с ожирением II степени (ИМТ 35-39,9 кг/м<sup>2</sup>). Оценивались основные клинико-биохимические синдромы (болевой, диспептический, астенический, холестатический, цитолитический, мезенхимально-воспалительный, печеночно-клеточной недостаточности). Установлено, что большинство достоверных клинико-функциональных параметров наблюдается уже на первой стадии НАЖБП, на стадии ее стеатоза, с отложения жира в печени, что свидетельствует о том,