

DOI 10.36074/grail-of-science.10.01.2025.072

## СТАН ПЛОДА ПРИ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ РОЗЛАДАХ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ АСОЦІЙОВАНИХ З ТРОМБОФІЛІЄЮ

Лоскутова Тетяна Олександрівна 

д-р.мед.наук, професорка,

професорка кафедри акушерства та гінекології

Дніпровський державний медичний університет, Україна

**Анотація.** Робота присвячена визначенню стану плода при гіпертензивній розладах на фоні тромбофілії. Встановлено що існування патогенних генетичних поліморфізмів (мутацій в генах протромбіну та MTHFR), більша кількість мультигенних та комбінованих тромбофілій призводить до більш частого розвитку ускладнень з боку плода таких як дистрес та затримка розвитку, у вагітних з прееклампсією тяжкого ступеня в порівнянні з контрольною та групою з помірною прееклампсією.

**Ключові слова.** Гіпертензивні розлади під час вагітності, прееклампсія, тромбофілія, стан плода

Гіпертензивні розлади під час вагітності за даними Європейського кардіологічного товариства є найпоширенішими медичними ускладненнями, які спостерігаються у 5–10% вагітностей у всьому світі. Вони залишаються основною причиною захворюваності та смертності матерів, плодів та новонароджених. Ризики для матері включають передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, інсульт [4], поліорганну недостатність та синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Плід має високий ризик затримки внутрішньоутробного росту (25% випадків прееклампсії), недоношеності (27% випадків прееклампсії) та внутрішньоутробної смерті (4% випадків прееклампсії) [3,5]. Прееклампсія, будучи мультифакторним захворюванням, має цілий ряд генів схильності, які залучені в складний процес регулювання різноманітних функцій ендотелію. Дослідження генів сприйнятливості до прееклампсії є актуальним, заснованим на найбільш широко прийнятих гіпотезах її патогенезу: неповна інвазія трофобласта і генералізована дисфункція ендотелію [2]. 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 з боку плода: затримка розвитку (ЗРП), дистрес, антенатальна загибель. Актуальним є визначення стану плода у вагітних з прееклампсією з позиції сучасних знань про патогенез прееклампсії та ролі генетичної та набутої тромбофілії [1].

Метою дослідження була оцінка стану плода у вагітних з прееклампсією, асоційованою з тромбофілією.



**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 177 жінок в третьому триместрі вагітності. Критерієм включення в основну групу дослідження стала наявність гіпертензивних розладів під час вагітності. Групу 1А склали 64 вагітних з гестаційною артеріальною гіпертензією або помірною преєклампсією. Групу 1В - 69 вагітних з тяжкою преєклампсією. Вагітні були розподілені по групах на підставі величини артеріального тиску, рівня протеїнурії, додаткових ускладнень и відповідно до клінічного протоколу МОЗ України № 151. Контрольну групу сформували 44 умовно здорові вагітні в третьому триместрі.

У всіх групах методом алель специфічної полімеразної ланцюгової реакції, з наступною детекцією методом електрофорезу в 3% агарозному гелі, проводили визначення поліморфізмів в генах фактора V Leiden 1691 G→A, протромбіну 20210 G→A, інгібітору активатора плазміногену 1 типу (PAI-1) 5G/4G, фібриногену β 455 G→A, параоксонази-1 192 Q→R, метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR) 677 C→T і поліморфізм 235 M→T в гені ангіотензиногену (AGT). 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, визначали біофізичний профіль плода (БПП), виконували кардіотокографію (КТГ). При оцінці показників даних КТГ використовувалась шкала W.Fisher. Для оцінки стану мікроциркуляції в плодовій частині плаценти виконували доплерометрію швидкості кровотоку в артерії пуповини.

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2000 і GrafPad Prism 5 для Windows. Для порівняння якісних показників використовували критерій χ<sup>2</sup>. Для порівняння кількісних – непарний критерій t. Для оцінки ризику впливу преєклампсії на розвиток ускладнень розраховували показник відношення шансів (ВШ) із значенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). За значимий брали рівень достовірності p<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У вагітних з преєклампсією помірного ступеня (табл.1) достовірно частіше, ніж в групі К (p <0,05) зустрічались: в 3,1 рази гомозиготна мутація 235 TT в гені ангіотензиногена II, в 1,76 рази гетерозиготні форми 455 GA в гені фібриногену β, в 11,58 рази гетерозиготні форми 675 5G/4G в гені PAI -1.

Таблиця 1

Частота виявлення поліморфізмів генів у вагітних з преєклампсією

| ГРУПИ ДОСЛІДЖЕННЯ      | ГЕНОТИП, %            |                       |        |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
|                        | MM                    | MT                    | TT     |
| ANG 235 M → T          |                       |                       |        |
| 1А група (n=64)        | 37,5                  | 34,38                 | 28,13* |
| 1В група (n=69)        | 24,64*                | 49,28                 | 26,09* |
| Контроль (n=44)        | 47,73                 | 43,18                 | 9,09   |
| Протромбін 20210 G → A |                       |                       |        |
| 1А група (n=64)        | 96,88                 | 3,13                  | 0      |
| 1В група (n=69)        | 76,81 <sup>*,1А</sup> | 15,94 <sup>*,1А</sup> | 7,25   |
| Контроль (n=44)        | 100                   | 0                     | 0      |
| Leiden 1691 G→A        |                       |                       |        |
| 1А група (n=64)        | 93,75                 | 4,69                  | 1,56   |

Продовження табл. 1

| ГРУПИ ДОСЛІДЖЕННЯ      | ГЕНОТИП, % |                       |                       |
|------------------------|------------|-----------------------|-----------------------|
| 1В група (n=69)        | 84,06      | 15,94                 | 0                     |
| Контроль (n=44)        | 93,18      | 6,82                  | 0                     |
| PAI-1 5G/4G            | 5G/5G      | 5G/4G                 | 4G/4G                 |
| 1А група (n=64)        | 18,75*     | 60,94*                | 20,31                 |
| 1В група (n=69)        | 24,64*     | 50,72                 | 24,64 <sup>*.1А</sup> |
| Контроль (n=44)        | 52,27      | 38,64                 | 9,09                  |
| Фібриноген β 455 G→A   | GG         | GA                    | AA                    |
| 1А група (n=64)        | 54,69      | 35,94*                | 9,38                  |
| 1В група (n=69)        | 28,99*     | 57,97 <sup>*.1А</sup> | 13,04                 |
| Контроль (n=44)        | 75         | 20,45                 | 5,54                  |
| MTHFR 677C→T           | CC         | CT                    | TT                    |
| 1А група (n=64)        | 64,09      | 25                    | 10,94                 |
| 1В група (n=69)        | 57,97      | 28,99                 | 13,04*                |
| Контроль (n=44)        | 70,45      | 29,55                 | 0                     |
| Параоксоназа 1 192 Q→R | QQ         | QR                    | RR                    |
| 1А група (n=64)        | 48,44      | 39,06                 | 12,5                  |
| 1В група (n=69)        | 53,62      | 27,54                 | 18,84                 |
| Контроль (n=44)        | 65,91      | 18,18                 | 15,91                 |

Примітки: \* - різниця показників статистично вірогідна з контролем ( $p < 0,05$ ), <sup>1А</sup> - різниця показників статистично вірогідна з 1А групою ( $p < 0,05$ ).

У вагітних з преєклампсією тяжкого ступеня достовірно частіше, ніж в групі контролю ( $p < 0,05$ ) визначались: в 2,87 рази гомозиготна мутація в гені ангиотензиногена II 235 TT, в 2,83 рази гетерозиготні форми 455GA в гені фібриногену β, в 3,61 рази гомозиготні форми 675 4G/4G в гені PAI - 1. Встановлено підвищення частоти генотипу 677 TT MTHFR, гомозиготних форм гена протромбіну 20210 AA в порівнянні з контролем ( $p < 0,05$ ), де дані мутації не зустрічались.

Аналіз рівня гомоцистеїну виявив достовірні відмінностей між контрольною групою (n=10) і групою з преєклампсією середнього або важкого ступеня (n=30). В 1В групі ( $16,08 \pm 0,92$  мкмоль/л) рівень гомоцистеїну був в 1,29 рази вище, ніж в К групі ( $12,43 \pm 1,71$  мкмоль/л) ( $p < 0,05$ ). В 1А групі (n=20) ( $15,34 \pm 1,64$  мкмоль/л) кількість гомоцистеїну не відрізнялась від контролю. Крім того в 1В групі у достовірно більшої кількості жінок рівень гомоцистеїну перевищував 15 мкмоль/л - 16 (53,3%), в порівнянні з контролем - 1 (10%) ( $p = 0,042$ ); в 1А групі - 7 (35%).

Таблиця 2

Показники кардіотокографії у вагітних груп дослідження (M±m)

| Показники                                 | Групи дослідження |                        |                 |
|-------------------------------------------|-------------------|------------------------|-----------------|
|                                           | 1А (n=63)         | 1В (n=61)              | К (n=44)        |
| Базальна частота серцевих скорочень, бали | $1,98 \pm 0,02$   | $1,96 \pm 0,03$        | $1,97 \pm 0,03$ |
| Амплітуда осциляцій, бали                 | $1,71 \pm 0,05^*$ | $1,39 \pm 0,07^{*.1А}$ | $1,91 \pm 0,05$ |
| Частота осциляцій, бали                   | $1,89 \pm 0,04^*$ | $1,91 \pm 0,04^*$      | $2,0 \pm 0,02$  |
| Акцелерації, бали                         | $1,18 \pm 0,1$    | $0,48 \pm 0,09^{*.1А}$ | $1,49 \pm 0,14$ |
| Децелерації, бали                         | $1,78 \pm 0,07$   | $1,35 \pm 0,12^{*.1А}$ | $1,91 \pm 0,05$ |
| Сума балів                                | $8,22 \pm 0,27$   | $5,17 \pm 0,43^{*.1А}$ | $7,24 \pm 0,59$ |

Примітки: \* - різниця вірогідна з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), <sup>1А</sup> - різниця вірогідна з 1А групою ( $p < 0,05$ ).



У плодів пацієнток з преєклампсією частіше, ніж у пацієнток К групи відмічено зниження варіабельності серцевого ритму, монотонний та ареактивні типи КТГ (табл. 2). Кількість жінок, що мали децелерації коливалось від 3,17% в 1А групі до 19,67% в 1В групі, що вірогідно більше в порівнянні з К групою (0%,  $p_{1B}=0,005$ ). Перелічені зміни мали відображення в більш низькій оцінці КТГ за шкалою Fisher в 1В групі ніж в К та 1А групі. Низька сумарна оцінка за шкалою Fisher впливає на більш ранній строк родів ( $r=0,335$ ,  $p=0,006$ ), низькі масо-ростові характеристики новонароджених ( $r=0,378$  та  $r=0,295$ ,  $p=0,002$ ), низьку оцінку за шкалою Апгар на 1 ( $r=0,306$ ,  $p=0,002$ ), та 5 хвиликах ( $r=0,332$ ,  $p<0,05$ ) в 1В групі.

Сумарні показники біофізичного профілю плода (БПП) (табл. 3) в 1А та 1В групах вірогідно відрізнялись від К групи ( $p<0,05$ ): в 1,05 раз та 1,58 раз менше відповідно, а в 1В групі в 1,49 раз менше ніж в 1А групі ( $p<0,05$ ). Зменшення сумарного показника БПП в порівнянні з контрольною групою відбувалось в основному за рахунок меншої оцінки реактивності серцевої діяльності плода за даними КТГ в 1А групі в 1,58 раз, в 1В групі в 2 рази; та оцінки кількості навкологлідної рідини: в 1В групі меншої в 1,37 рази ніж в К та в 1,32 рази ніж в 1А групі. Результатом віще переліченого стало те, що сумнівний результат БПП та патологічний тип БПП вірогідно частіше зустрічались в 1В групі ніж в 1А та К групах ( $p<0,05$ ).

Таблиця 3

Оцінка результатів біофізичного профілю плода у вагітних груп дослідження  
( $M\pm m$ )

| Показники                                      | Групи дослідження |                                 |                 |
|------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------|-----------------|
|                                                | 1А (n=63)         | 1В (n=58)                       | К (n=44)        |
| Нестресовий тест, бали                         | 0,76 $\pm$ 0,06*  | 0,61 $\pm$ 0,07*                | 1,2 $\pm$ 0,06  |
| Дихальні рухи плода, бали                      | 1,95 $\pm$ 0,03   | 1,59 $\pm$ 0,07                 | 2,0 $\pm$ 0,0   |
| Рухова активність плода, бали                  | 1,97 $\pm$ 0,02   | 1,56 $\pm$ 0,07                 | 2,0 $\pm$ 0,0   |
| Тонус плода, бали                              | 1,98 $\pm$ 0,2    | 1,66 $\pm$ 0,0                  | 2,0 $\pm$ 0,0   |
| Об'єм навкологлідних вод, бали                 | 1,86 $\pm$ 0,04   | 1,41 $\pm$ 0,08 <sup>*.1А</sup> | 1,93 $\pm$ 0,04 |
| Сума балів БПП                                 | 8,5 $\pm$ 0,09*   | 5,69 $\pm$ 0,38 <sup>*.1А</sup> | 8,98 $\pm$ 0,23 |
| Задовільний стан плода, 7-10 балів, n (%)      | 62 (98,4)         | 36 (62,07) <sup>*.1А</sup>      | 44 (100,0)      |
| Сумнівний тест, 5-6 балів, n (%)               | 1 (1,59)          | 15 (25,36) <sup>*.1А</sup>      | 0 (0,0)         |
| Патологічний стан плода, 4 бали і нижче, n (%) | 0 (0,0)           | 7 (12,07) <sup>*.1А</sup>       | 0 (0,0)         |

Примітки: \* - різниця вірогідна з контрольною групою ( $p<0,05$ ), <sup>1А</sup> - різниця вірогідна з 1А групою ( $p<0,05$ ).

Середні значення індексу резистентності (ІР), пульсаційного індексу (ПІ) та систоло-діастолічного співвідношення (СДС) між 1А та К групою не відрізнялись ( $p>0,05$ ). В 1В групі визначено вірогідне збільшення індексів в порівнянні з 1А групою: ПІ в 1,54 рази, ІР в 1,2 рази, СДС в 1,45 рази ( $p<0,05$ ). В порівнянні з К групою: ПІ в 1,77 рази ( $p<0,05$ ), ІР в 1,16 рази ( $p<0,05$ ), СДС в 1,4 рази ( $p<0,05$ ). Сповільнений кровотік вірогідно частіше, в 3,72 раз, визначався у пацієнток 1В

групи, ніж в 1А групі ( $p=0,04$ ), та в К групі ( $p=0,009$ ). Термінальні види кровотоку (нульовий або реверсний) вірогідно частіше зустрічались в 1В групі ніж в 1А групі ( $\chi^2=5,54$ ,  $p=0,019$ ). Про несприятливий вплив порушень кровотоку на розвиток передчасних пологів, ЗРП свідчить наявність зворотного кореляційного зв'язку між СДС та строком пологів ( $r=-0,515$ ,  $p=0,005$ ), зростом ( $r=-0,5$ ,  $p=0,007$ ) та вагою новонародженого ( $r=-0,438$ ,  $p=0,02$ ) в 1В групі, між СДС, ІР та вагою новонародженого в 1А групі  $r=-0,578$  та  $-0,423$  відповідно ( $p<0,05$ ), між СДС, ІР та оцінкою за шкалою Апгар в 1А групі ( $r=-0,539$  та  $-0,531$  відповідно,  $p<0,05$ ).

Таблиця 4

## Середні показники кровотоку в артерії пуповини у вагітних груп дослідження

| Показники                    | Групи дослідження |                                 |                 |
|------------------------------|-------------------|---------------------------------|-----------------|
|                              | 1А (n=64)         | 1В (n=63)                       | К (n=44)        |
| ПІ, $M\pm m$                 | 0,79 $\pm$ 0,04   | 1,22 $\pm$ 0,12 <sup>*.1А</sup> | 0,69 $\pm$ 0,12 |
| ІР, $M\pm m$                 | 0,56 $\pm$ 0,03   | 0,67 $\pm$ 0,02 <sup>*.1А</sup> | 0,58 $\pm$ 0,02 |
| СДС, $M\pm m$                | 2,32 $\pm$ 0,08   | 3,37 $\pm$ 0,29 <sup>*.1А</sup> | 2,41 $\pm$ 0,09 |
| Нормальний кровоток, n (%)   | 61 (95,31)        | 45 (71,43) <sup>*.1А</sup>      | 44 (100)        |
| Сповільнений кровоток, n (%) | 3 (4,69)          | 11 (17,46) <sup>1А*</sup>       | 0 (0,0)         |
| Термінальний кровоток, n (%) | 0 (0,0)           | 7 (11,11) <sup>1А</sup>         | 0 (0,0)         |

Примітки: \* - різниця вірогідна з контрольною групою ( $p<0,05$ ), <sup>1А</sup> - різниця вірогідна з 1А групою ( $p<0,05$ ).

Дистрес плода під час вагітності було діагностовано у 18 (26,09 $\pm$ 5,3%) жінок 1В групи, що в 5,73 рази частіше, ніж в К групі ( $p=0,001$ ) та в 5,56 раз частіше, ніж в 1А групі ( $p=0,002$ ) (табл. 4). Ризик розвитку дистресу плода під час вагітності в групі 1В в 6,11 раз вищий ніж в К групі (ДІ 95%: 1,13-15,12), в 6,31 раз вищий ніж в 1А групі (ДІ 95%: 1,13-15,12). Дослідження фетометричних показників внутрішньоутробного плода дозволила діагностувати синдром затримки розвитку плода у 23,2 $\pm$ 5,1% в 1В групі, що в 2,97 рази частіше, ніж в 1А групі (7,81 $\pm$ 3,3%,  $p=0,028$ ) та вірогідніше частіше ніж в К групі (0%,  $p=0,002$ ). Ризик розвитку ЗРП в групі 1В в 27,45 раз вищий ніж в К групі (ДІ 95%: 1,6-470,49), в 3,34 раз вищий ніж в 1А групі (ДІ 95%: 1,19-9,38). Кожна третя жінка в 1В групі (31,88 $\pm$ 5,6%) мала маловоддя, що вірогідно частіше ніж в 1А (9,38 $\pm$ 3,6%,  $p=0,003$ ) та К (6,82 $\pm$ 3,8%,  $p=0,004$ ) групах. Патологія структури плаценти (гіперплазія, гіпоплазія, наявність патологічних включень) частіше в 5,73 рази визначалась у жінок з прееклампсією важкого чи середнього ступеню (26,09 $\pm$ 0,11%) в порівнянні з К групою (4,55 $\pm$ 3,1%,  $p=0,008$ ).

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, розвиток прееклампсії, особливо тяжкого ступеня відбувається на тлі збільшеної кількості патологічних генних поліморфізмів, комбінованих тромбофілій та гіпергомоцистеїнемії.

Наявність більш патогенних генетичних поліморфізмів (мутацій в генах протромбіну та MTHFR), більш частого визначення мультигенних та комбінованих тромбофілій призводить до того, що оцінка стану плода у вагітних з прееклампсією тяжкого ступеня в порівнянні з контрольною та групою з



помірною преєклампсією характеризувалась наявністю порушень від початкових до загрожуючи життю плода, що проявлялось більш частим розвитком ускладнень з боку плода таких як дистрес та затримка розвитку.

#### Список використаних джерел:

- [1] Bohiltea, R. E., Cirstoiu, M. M., Turcan, N., Stoian, A. P., Zugravu, C. A., Munteanu, O., Arsene, L. V., Oana, B., Neacsu, A., & Furtunescu, F. (2021). Inherited thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia. *Experimental and therapeutic medicine*, 21(3), 261. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9691>
- [2] Jung, E., Romero, R., Yeo, L., Gomez-Lopez, N., Chaemsathong, P., Jaovisidha, A., Gotsch, F., & Erez, O. (2022). The etiology of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 226(2S), S844–S866. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1356>
- [3] Mateus, J., Newman, R. B., Zhang, C., Pugh, S. J., Grewal, J., Kim, S., Grobman, W. A., Owen, J., Sciscione, A. C., Wapner, R. J., Skupski, D., Chien, E., Wing, D. A., Ranzini, A. C., Nageotte, M. P., Gerlanc, N., Albert, P. S., & Grantz, K. L. (2019). Fetal growth patterns in pregnancy-associated hypertensive disorders: NICHD Fetal Growth Studies. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(6), 635.e1–635.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.028>
- [4] Rayes, B., Ardissino, M., Slob, E. A. W., Patel, K. H. K., Girling, J., & Ng, F. S. (2023). Association of Hypertensive Disorders of Pregnancy With Future Cardiovascular Disease. *JAMA network open*, 6(2), e230034. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0034>
- [5] Rudenko N.G., Rudenko O.V. (2022). The state of health of the female population in Ukraine for 2015-2020-2021 (according to data from health care institutions under the management of the Ministry of Health of Ukraine in the territories controlled by Ukraine. 136.

### FETAL STATE IN HYPERTENSIVE DISORDERS DURING PREGNANCY ASSOCIATED WITH THROMBOPHILIA

Loskutova Tetiana Oleksandrivna

Doctor of Medicine, Professor,

Professor Obstetrics and Gynecology Department

Dnipro State Medical University, Ukraine

**Summary.** The work is devoted to determining the condition of the fetus in hypertensive disorders on the background of thrombophilia. It was established that the existence of pathogenic genetic polymorphisms (mutations in the prothrombin and MTHFR genes), a greater number of multigenic and combined thrombophilias leads to a more frequent development of fetal complications such as distress and fetal growth retardation in pregnant women with severe preeclampsia compared to the control and moderate preeclampsia groups.

**Keywords.** Hypertensive disorders during pregnancy, preeclampsia, thrombophilia, fetal state