

©Т. О. Лоскутова

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

## ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ ТРОМБОФІЛІЄЮ

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ ТРОМБОФІЛІЄЮ. Проведена розробка способу прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних із преєклампсією, асоційованою з тромбофілією. Розрахунок ймовірності розвитку ускладнень при преєклампсії, асоційованій з тромбофілією, дозволяє виявити вагітних групи високого ризику розвитку ускладнень і визначити можливий термін продовження вагітності. Розродження показано при ймовірності розвитку ускладнень більш 0,632 та/або при появі ознак погіршення стану плода чи матері, після профілактики респіраторного дистрес-синдрому плода.

ТАКТИКА ВЕДЕННЯ БЕРЕМЕННИХ С ПРЕЕКЛАМПСИЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ. Проведена разработка способа прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений у беременных с преэклампсией, ассоциированной с тромбофилией. Расчет вероятности развития осложнений при преэклампсии, ассоциированной с тромбофилией, позволяет выявить беременных группы высокого риска развития осложнений и определить возможный срок продолжения беременности. Родоразрешение показано при вероятности развития осложнений более 0,632 и/или при появлении признаков ухудшения состояния плода или матери, после профилактики респираторного дистресс-синдрома плода.

MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH PRE-ECLAMPSIA ASSOCIATED WITH THROMBOPHILIA. A method of forecasting obstetric and perinatal complications in pregnant women with pre-eclampsia associated with thrombophilia was developed. The calculation of the probability of complications in pre-eclampsia, associated with thrombophilia, can detect pregnant women with high risk of complications and to determine the possible term of pregnancy prolongation. Delivery is indicated if the risk of complications is over 0.632 and/or when the signs of the aggravation of the fetus or the mother are registered and after the prevention activities of fetus respiratory distress syndrome.

**Ключові слова:** преєклампсія, вагітність, прогноз, ускладнення, тромбофілія, поліморфізм генів, група ризику, акушерська тактика.

**Ключевые слова:** преэклампсия, беременность, прогноз, осложнения, тромбофилия, полиморфизм генов, группа риска, акушерская тактика.

**Key words:** pre-eclampsia, pregnancy, prognosis, complications, thrombophilia, gene polymorphism, risk group, obstetrics management.

**ВСТУП.** Незважаючи на численні дослідження, присвячені тромбофілії і особливостям коагулопатій в акушерській практиці, чітких рекомендацій щодо тактики ведення вагітних з преєклампсією (ПЕ), обумовленою тромбофілією, досі немає. В проведених дослідженнях був визначений вагомий вплив ПЕ, еклампсії та/або HELLP-синдрому на фоні тромбофілії на кількість ранньої перинатальної смертності, передчасних пологів та несприятливих перинатальних наслідків [1], що підтверджує актуальність нашого дослідження. У відношенні вагітних з ПЕ тяжкого ступеня в існуючому наказі МОЗ України [2] існують чіткі рекомендації про термін можливого продовження вагітності, згідно з якими: підготовка та розродження повинні бути виконані протягом 24 годин з моменту встановлення діагнозу. У рекомендаціях ВООЗ [3], щодо профілактики і лікування ПЕ та еклампсії, наголошується на тому, що при ПЕ тяжкого ступеня та гестаційному віці плода, при якому він не буде життєздатним або навряд чи буде життєздатним протягом 2 тижнів показана індукція пологів. При ПЕ тяжкого ступеня та життєздатному плоді (строк вагітності до 37 тижнів) можлива очікувальна тактика при умовах контрольованої гіпертензії, відсутності ознак органної недостатності та фетального дистресу. При ПЕ тяжко-

го ступеня та доношеній вагітності показано розродження [3]. Крім того, при ПЕ тяжкого ступеня практично в 100 % випадків діагностують ті чи інші ускладнення: затримка розвитку плода (ЗРП), дистрес плода, антенатальна загибель плода, поліорганна недостатність, тому, в даному випадку, питання про термін можливого продовження вагітності не виникає.

Важливим є вибір тактики і прогноз розвитку ускладнень при ПЕ легкого, а особливо середнього ступеня тяжкості. Відомо, що способів лікування ПЕ, крім розродження, немає, але в ряді випадків існує необхідність пролонгувати вагітність на максимально можливий термін з метою забезпечення формування і дозрівання органів і систем плода. З іншого боку, в певних ситуаціях, пролонгування вагітності може бути небезпечним як для життя жінки, так і для життя плода [4, 5]. При легкій ПЕ частота таких ускладнень, як відшарування плаценти і ЗРП, аналогічна показникам вагітних з нормальним артеріальним тиском [6]. Однак, незважаючи на відсутність доказів, індукція пологів та передчасне розродження часто рекомендується через непередбачуваність захворювання [7], що може збільшити потребу в допомозі при вагінальних пологах і кесаревому розтині та створить додаткову захворюваність. Визначено, що вичікувальна

тактика при ПЕ легкого ступеня та доношеній вагітності не може привести до таких серйозних ускладнень, як еклампсія, HELLP-синдром, поліорганна недостатність або несприятливі неонатальні результати [8]. Але водночас активна тактика при ПЕ легкого ступеня та доношеній вагітності дозволяє запобігти розвитку систолічної (>170 мм рт. ст.) та діастолічної (> 110 мм рт. ст.) артеріальної гіпертензії (RR=0,6; 95 % CI 0,38-0,95 та RR=0,56; 95 % CI 0,36-0,87 відповідно) в порівнянні з вичікувальною тактикою [5].

Враховуючи все вищезазначене, метою нашої роботи стала розробка прогностичної моделі розвитку гестаційних ускладнень при ПЕ і визначення алгоритму ведення вагітних з ПЕ, обумовленою тромбофілією.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Було обстежено 133 жінки з прееклампсією. З них у 46 було діагностовано акушерську та/або перинатальні ускладнення - основна група (О). Групу порівняння (П) склали 87 вагітних з прееклампсією, але без ускладнень. В якості акушерських та перинатальних ускладнень гестації у вагітних з ПЕ розглядалися: передчасне відшарування нормально розташованої плаценти - 4 (8,7 %), еклампсія - 1 (2,17 %), HELLP- синдром - 1 (2,17 %), ЗРП - 23 (50,0 %), АГП - 6 (13,04 %), дистрес плода - 21 (45,65 %). Гіпертензивні розлади при вагітності було діагностовано відповідно до клінічного протоколу МОЗ України № 676 [2]. У групі О прееклампсією легкого ступеня діагностовано у 7 (15,22 %) жінок, що достовірно менше, ніж у групі порівняння - 57 (65,52 %,  $p < 0,001$ ). У групі з акушерськими та/або перинатальними ускладненнями прееклампсія середнього або тяжкого ступеня спостерігалася у 39 (84,78 %) жінок, що в 2,46 раза частіше, ніж у групі порівняння - 30 (34,48 %,  $p < 0,001$ ).

З метою визначення генних поліморфізмів, стану системи гемостазу у всіх вагітних був проведений забір крові. Рівень D-димеру в плазмі крові визначали на підставі імунотурбодиметричного аналізу за допомогою латекс-тесту «Tina-quant a D-Dimer» (Roche Diagnostics, США) на системі «Roche/Hitachi Cobas c 6000».

Дослідження генетичних поліморфізмів проводилося за допомогою алейлспецифічної полімеразної ланцюгової реакції, з подальшою детекцією методом електрофорезу в 3 % агарозному гелі. Використовувався комплект реагентів «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех» (Росія) для визначення поліморфізмів у геномі людини: 20210 G ^ A в гені протромбіну, 1691 G ^ A в гені фактора V Leiden, 677 C ^ T метилентетрагідрофолатредуктази.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася на персональному комп'ютері. Для обчислень використовували комп'ютерні програми Microsoft Excel 2010 і Graph Pad Prism 5 for Windows, методи аналітичної та варіаційної статистики. Для порівняння якісних показників використовували критерій  $\chi^2$ . 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. Для побудови математичної моделі прогнозу застосовували метод максимальної правдоподібності. Розраховували відносний ризик (RR) з 95 %

довірчим інтервалом (ДІ). Основним для всіх розрахунків вважали рівень достовірності  $p < 0,05$  [8].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** В результаті обстеження вагітних досліджуваних груп була побудована модель прогнозу, яка дозволяє визначити ймовірність розвитку ускладнень гестації при гіпертензивних маркерах запропоновано розглядати: рівень D-димеру, мутації гена протромбіну (20210 G ^ A), фактора V Leiden (1691 G ^ A), MTHFR (677 C ^ T) і термін вагітності, при якому з'явилися перші симптоми захворювання. Цей вибір заснований на нижчеперелічених фактах.

Маркер - D-димер. Рівень D-димеру в О групі ( $1,84 \pm 0,24$  мкг/мл) перевищував в 1,74 раза ( $p < 0,001$ ) показник групи порівняння ( $1,06 \pm 0,07$  мкг/мл).

Маркер - мутація гена протромбіну (20210 G ^ A). У групі вагітних з ПЕ та ускладненнями в порівнянні з групою без ускладнень ( $p < 0,05$ ) частота носіїв нормальних гомозигот 20210 GG знижена в 1,42 раза (67,39 % проти 95,4 %,  $p < 0,05$ ), кількість носіїв гетерозиготних форм GA збільшено в 4,73 раза (21,74 % проти 4,6 %,  $p < 0,05$ ).

Маркер - мутація в гені фактора V Leiden (1691 G ^ A). У групі вагітних з ПЕ та ускладненнями в порівнянні з групою без ускладнень ( $p < 0,05$ ) частота нормального генотипу GG в гені фактора V Leiden 1691 в 1 групі (56,523 % проти 91,95 %), в 5,13 раза підвищена частота генотипу GA (41,3 % проти 8,05 %).

Маркер - мутація гена MTHFR 677 C ^ T. У групі вагітних з ПЕ та ускладненнями в порівнянні з групою без ускладнень ( $p < 0,05$ ) в 1,5 раза знижена частота нормального генотипу CC (45,65 % проти 68,97 %).

Маркер - термін вагітності, при якому з'явилися перші симптоми захворювання. Для жінок з ускладненнями гестації при прееклампсії характерний більш ранній початок захворювання ( $29,02 \pm 0,55$  проти  $34,45 \pm 0,25$  тижня,  $p < 0,001$ ).

Використовуючи метод максимальної правдоподібності, розрахунок функції ризику розвитку ускладнень у вагітних з ПЕ, обумовленою тромбофілією, прийняв такий вигляд:

$$y = 14,0 + 0,75X_d + 0,56X_p + 1,28X_m + 0,30X_M - 0,57X_G \quad (1)$$

де:  $X_d$  - кількість D-димеру,  $x_m$  - значення MTHFR,  $X_l$  - значення V Leiden,  $x_p$  - значення протромбіну,  $X_g$  - значення терміну гестації, при якому з'явилися перші симптоми захворювання. Значення  $X_l$  дорівнює 1, якщо ген нормальний, дорівнює 2, якщо ген гетерозиготний, і дорівнює 3, якщо ген патологічна гомозигота; аналогічно  $x_p$  і  $x_m$  - приймають значення 1, 2 і 3. Імовірність розвитку ускладнень дорівнює:

$$P(y) = 1 / (1 + \exp\{-y\}) = 1 / (1 + \exp\{-(14,0 + 0,75X_d + 0,56x_p + 1,28x_m + 0,30x_M - 0,57x_G)\}) \quad (2)$$

Графік функції  $P(y) = 1 / (1 + \exp\{-y\})$  зображено на рисунку 1.

По залежності (2) ймовірності  $P(y)$  розвитку гіпертензивних порушень від значення у функції ризику можна оцінити різні частотні характеристики, пов'язані з ризиком розвитку ускладнень у вагітних з ПЕ. Зокрема, можна визначити значення у функції ризику, перевищення якого у вагітній з ймовірністю більшої  $P$  відносить її до групи високого ризику розвитку ПЕ. Наприклад, для  $P$

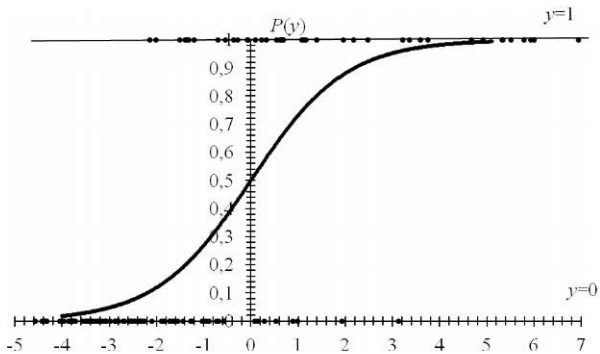


Рис. 1. Графік залежності вірогідності  $P(y)$  розвитку акушерських та/або перинатальних ускладнень від значення  $y$  функції ризику (\* - значення функції ризику: на осі  $y=0$  для вагітних із групи порівняння, на осі  $y=1$  для вагітних із основної групи).

рівних 0,75; 0,80; 0,90 маємо відповідно  $P(1,099)=0,75$ ;  $P(1,386)=0,80$ ;  $P(2,197)=0,90$ . Якщо у вагітної значення функції ризику виявилось рівним 1,099 (або більше), то з імовірністю не меншою 0,75 вона виявиться в групі високого ризику розвитку ускладнень (в середньому на 100 вагітних із значенням функції ризику 1,099 (або більше) не менш ніж у 75 будуть ускладнення).

Аналіз отриманих нами даних свідчить про те, що при значенні  $P(0,540)=0,632$  число вагітних з фактичною і прогнозованою кількістю ускладнень різко підви-

щується, а число осіб без ускладнень різко падає. Тому значення  $P(0,540)=0,632$  було прийнято за критичне, при перевищенні якого вагітну слід відносити до групи високого ризику розвитку ускладнень. Відносний ризик розвитку ускладнень гестації при значенні функції ризику більшому 0,54 збільшений в 4,9 раза (ДІ 95% 3,16-7,62).

Пропонований нами прогноз розвитку ускладнень гестації при преєклампсії був апробований на групі з преєклампсією легкого та середнього ступенів тяжкості - 116 вагітних, серед яких жінок із значенням  $P(y)<0,632$  було 93 людини (у 12 було діагностовано акушерські та/або перинатальні ускладнення). Середній термін пролонгації вагітності в цій групі склав  $11,08 \pm 0,66$  дня. У групі зі значенням  $P(y)>0,632$  з 23 вагітних у 19 визначені ускладнення гестації ( $p<0,05$ ), а середній термін пролонгації вагітності був  $5,0 \pm 0,64$  дня ( $p<0,05$ ). З цього випливає, що вагітні з преєклампсією можуть бути розділені на дві групи: перша - це вагітні з ПЕ, стан яких дозволяє пролонгувати вагітність на строк від 5 днів і більше, і вагітні, стан яких дозволяє пролонгувати вагітність на термін менше 5 днів. Друга група була розроджена до зазначеного терміну у зв'язку з погіршенням стану матері або плода. Таким чином, розрахунок ймовірності розвитку акушерських та/або перинатальних ускладнень можна використовувати для визначення тактики ведення вагітних з ПЕ (рис. 2), що дозволяє зробити висновок про необхідність розродження до появи ознак погіршення, або про можливість пролонгації вагітності без небезпеки для життя жінки і плода.

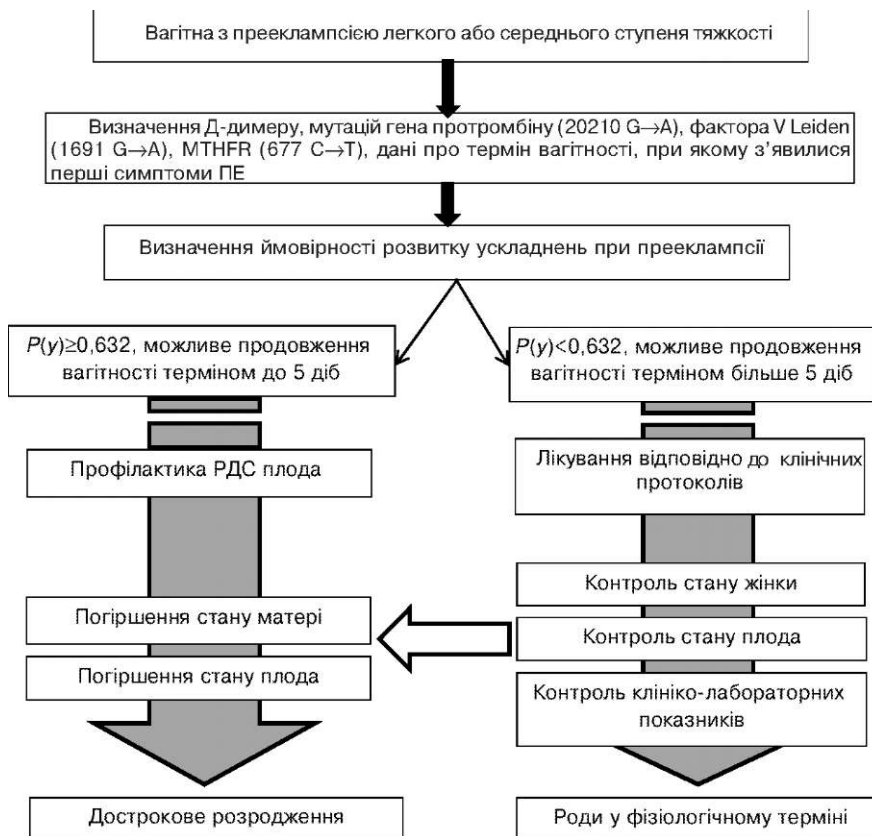


Рис. 2. Тактика ведення вагітних з преєклампсією,

**ВИСНОВКИ.** 1. Прогнозування розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з ПЕ, яке засноване на визначенні рівня D-димеру, мутації генів протромбіну 20210 G ^ A, фактора V Leiden 1691 G ^ A, метилентетрагідрофолатредуктази 677 C ^ T, анамнезу захворювання дає можливість оцінити ймовірність розвитку ускладнень, враховує сукупний внесок чинників на розвиток ускладнень гестації і володіє високими прогностичними властивостями.

2. Запропонований і обґрунтований алгоритм ведення вагітних з преєклампсією, обумовленою тром-

бофілією, який дозволяє сформувати групу ризику розвитку акушерських та/або перинатальних ускладнень, своєчасно переглянути план ведення та спостереження при ПЕ, провести «прицільну» діагностику стану плода, визначити термін можливого продовження вагітності, провести корекцію медикаментозного лікування.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні ролі фетальних поліморфізмів генів системи гемостазу на виникнення преєклампсії.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Short- and long-term outcome of infants born after maternal (pre)-eclampsia, HELLP syndrome and thrombophilia: a retrospective, cohort study / J. M. Boomsma, R. A. Van Lingen, J. Van Eyck [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. - 2010. - Vol. 153, № 1. - P. 47-51.

2. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги : наказ від 31.12.2004 р. № 676 / Міністерство охорони здоров'я України. - К., 2004.

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

4. Aggressive versus expectant management of severe pre-eclampsia at 28 to 32 weeks gestation: a randomised controlled trial / B. Sibai, B. Mercer, E. Schiff [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1994. - Vol. 171. - P. 818-822.

5. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome / M. G. Pampus, H. Wolf, S. M. Westenberg [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynaecol. Reprod. Biol. - 1998. - Vol. 76. - P. 31-36.

6. What we have learned about preeclampsia. / B. M. Sibai, S. Caritis, J. Hauth / Semin. Perinatol. - 2003. - Vol. 27. - P. 239-246.

7. Induction of labour versus expectant monitoring in women with pregnancy induced hypertension or mild preeclampsia at term: the HYPITAT trial / C. M. Koopmans, D. Bijlenga, J. G. Aarnoudse [et al.] // BMC Pregnancy and childbirth. - 2007 [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/7/14> (дата доступу 21.12.2015).

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

Отримано 13.02.15