

Поліморфізм генів системи гемостазу, ендотеліальної дисфункції та регуляції артеріального тиску у вагітних із преєклампсією та затримкою розвитку плода

Т. О. Лоскутова

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Мета роботи – вивчити розподіл і вплив поліморфізмів генів факторів згортання крові, ендотеліальної дисфункції, регулятора артеріального тиску на виникнення затримки розвитку плода (ЗРП) у жінок із преєклампсією (ПЕ).

Матеріали та методи. Виконали проспективне когортне дослідження 36 жінок із ПЕ та ЗРП та 97 із ПЕ без ЗРП. Визначили поліморфізми в генах 1691 G→A фактора V Leiden (FVL), 20210 G→A протромбіну, 675 5G/4G інгібітора активатора плазміногену 1 типу (PAI-1), 455 G→A фібриногену β, 192 Q→R параоксонази 1 (PON-1), 677 C→T метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), 235 M→T ангіотензиногену II (AGT II).

Результати. Встановили, що ранній початок преєклампсії (до 34 тижня), тривалість гіпертензії понад 4 тижні збільшує відносний ризик виникнення затримки розвитку плода при ПЕ в 3,77 (95 % ДІ 1,85–7,66) раз та 2,1 (95 % ДІ 1,2–3,6) раз відповідно. Тяжкість ПЕ збільшує ризик ЗРП майже вдвічі (RR = 1,98, 95 % ДІ 1,07–3,69). З'ясовано, що частота аномальних поліморфізмів була однаково високою незалежно від наявності ЗРП (80,5 % vs 68,0 %). Але для вагітних із ПЕ та ЗРП притаманні 2 і більше аномальних поліморфізми одночасно (OR = 2,17, 95 % ДІ 1,26–3,72, p < 0,01). Вплив патологічних поліморфізмів у генах ANG II 235 M→T, фібриногену β 455 G→A, PON-1 192 Q→R, протромбіну 20210 G→A, MTHFR 677 C→T не підтверджено; встановлено, що вони не мають вагомego впливу на розвиток ЗРП при преєклампсії. Нейтральні гомозиготи FVL 1691 GG, PAI-1 5G/5G мають протективні властивості щодо розвитку ЗРП при преєклампсії (p < 0,01, OR = 0,2, 95 % ДІ 0,09–0,45 та OR = 0,28, 95 % ДІ 0,09–0,92 відповідно).

Висновки. Преєклампсія незалежно пов'язана з розвитком ЗРП. Результати не вказують на наявність асоціацій між вивченими поліморфізмами та підвищеним ризиком затримки внутрішньоутробного розвитку при преєклампсії у вагітних.

Ключові слова:

преєклампсія, ускладнення вагітності, затримка розвитку плода, поліморфізм генів, фактори ризику.

Патологія. – 2018. – Т. 15, № 1(42). – С. 29–33

DOI:
10.14739/2310-1237.2018.1.127709

E-mail:
Loskutovata@gmail.com

Поліморфізм генів системи гемостазу, ендотеліальної дисфункції та регуляції артеріального тиску у вагітних із преєклампсією та затримкою розвитку плода

Т. А. Лоскутова

Цель работы – изучить распределение и влияние полиморфизмов генов факторов свертывания крови, эндотелиальной дисфункции, регулятора артериального давления на возникновение задержки развития плода (ЗРП) у женщин с преэклампсией (ПЭ).

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, включавшее 36 женщин с ПЭ и ЗРП и 97 с ПЭ без ЗРП. Определяли полиморфизмы в генах 1691 G→A фактора V Leiden (FVL), 20210 G→A протромбина, 675 5G/4G ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), 455 G→A фибриногена β, 192 Q→R параоксоназы 1 (PON-1), 677 C→T метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), 235 M→T ангиотензиногена II (AGT II).

Результаты. Установлено, что раннее начало преэклампсии (до 34 недели), продолжительность гипертензии более 4 недель увеличивает относительный риск возникновения задержки развития плода при ПЭ в 3,77 (95 % ДИ 1,85–7,66) раз и 2,1 (95 % ДИ 1,2–3,6) раз соответственно. Тяжесть ПЭ увеличивает риск ЗРП почти в 2 раза (RR = 1,98, 95 % ДИ 1,07–3,69). Установлено, что частота аномальных полиморфизмов была одинаково высокой независимо от наличия ЗРП (80,5 % vs 68,0 %). Для беременных с ПЭ и ЗРП характерны 2 и более аномальных полиморфизма одновременно (OR = 2,17, 95 % ДИ 1,26–3,72, p < 0,01). Влияние патологических полиморфизмов в генах ANG II 235 M→T, фибриногена β 455 G→A, PON-1 192 Q→R, протромбина 20210 G→A, MTHFR 677 C→T не доказано; установлено, что они не имеют весомого влияния на развитие ЗРП при преэклампсии. Нейтральные гомозиготы FVL 1691 GG, PAI-1 5G/5G имеют протективные свойства для развития ЗРП при преэклампсии (p < 0,01, OR = 0,2, 95 % ДИ 0,09–0,45 и OR = 0,28 95 % ДИ 0,09–0,92 соответственно).

Выводы. Преэклампсия независимо связана с развитием ЗРП. Результаты не указывают на наличие ассоциаций между изученными полиморфизмами и повышенным риском задержки внутриутробного развития при преэклампсии у беременных.

Ключевые слова:

преэклампсия, осложнения беременности, задержка развития плода, полиморфизм генов, факторы риска.

Патология. – 2018. – Т. 15, № 1(42). – С. 29–33

Polymorphism of genes of hemostasis system, endothelial dysfunction and regulation of blood pressure in pregnant woman with preeclampsia and fetal growth retardation

T. O. Loskutova

Objective. To study the distribution and effect of blood clotting, endothelial dysfunction, and blood pressure regulator gene polymorphisms on the development of fetal growth retardation in women with preeclampsia (PE).

Key words:

pre-eclampsia, pregnancy complications, fetal growth retardation, genetic polymorphism, risk factors.

Materials and methods. A prospective cohort study that included 36 women with PE and FGR and 97 with PE without FGR was conducted. A determination of genes polymorphisms in factor V Leiden 1691 G → A (FVL), prothrombin 20210 G → A, plasminogen activator inhibitor 1 type 675 5G / 4G (PAI-1), fibrinogen β 455 G → A, paraoxonase 1 192 Q → R (PON-1), methylenetetrahydrofolatereductase 677 C → T (MTHFR), angiotensinogen II 235 M → T (AGT II) were performed.

Results. It was found that the early onset of preeclampsia (up to 34 weeks), the duration of hypertension more than 4 weeks increase the relative risk of developing FGR in PE by 3.77 (95 % CI 1.85–7.66) and by 2.1 (95 % DI 1.2–3.6) times respectively. The severity of PE increases the risk of FGR almost by 2 times (RR = 1.98, 95 % CI 1.07–3.69). It was found that the frequency of abnormal polymorphisms was equally high between groups (80.5 % vs. 68.0 %). It was revealed that two or more abnormal polymorphisms were observed more often in pregnant women with PE and FGR (OR = 2.17, 95 % CI 1.26–3.72, P < 0.01).

Conclusions. Pre-eclampsia is independently associated with the development of FGR. Our findings do not indicate that there are associations between studied maternal polymorphisms and an increased risk of intrauterine growth restriction in pregnant woman with preeclampsia.

Затримка розвитку плода (ЗРП) – важлива й актуальна проблема сучасного акушерства, оскільки супроводжується високою перинатальною захворюваністю та смертністю, інвалідизацією, неврологічним та інтелектуальним дефіцитом, розвитком хронічної патології в дітей у майбутньому. ЗРП є наслідком плацентарної недостатності та супроводжується народженням дітей із масо-ростовими параметрами нижче ніж 10 перцентилів для терміну гестації [1].

Багатоцентрове рандомізоване дослідження, що здійснене I. M. Bernstein et al. (2000), в яке залучили 196 медичних центрів і 20 000 новонароджених із ЗРП у терміні гестації 25–30 тижнів без аномалій розвитку, показало: ЗРП є фактором ризику ранньої неонатальної смертності (RR 2,77 95 % ДІ 2,31–3,33); РДС 1,19 (1,03–1,29), внутрішньоплодочкових крововиливів 1,13 (0,99–1,29), некротичного ентероколіту 1,27 (1,05–1,53) [1].

Частота ЗРП в Україні становить 12–36 % серед доношених і 16–47 % серед недоношених новонароджених [1]. Серед материнських факторів, що викликають ЗРП, провідними є хронічна артеріальна гіпертензія (АГ) і гестаційна АГ. У жінок із пreeклampсією (ПЕ) шанси ЗРП у 2,7 раза вищі (95 % ДІ 1,94–3,86) порівняно зі здоровими вагітними [1].

Фундаментальні дослідження показали, що ПЕ асоціюється з системною запальною відповіддю, ендотеліальною дисфункцією, дисбалансом ангіогенних та антиангіогенних факторів і метаболічними порушеннями [2–5]. Хоча до цього часу чіткі механізми розвитку ПЕ не з'ясовані, основну позицію в патогенезі посідає теорія про неповноцінну, або аномальну інвазію трофобласта [2,3].

Очевидно, що ПЕ, поряд з передчасними пологами, затримкою росту плода (ЗРП), його антенатальною загибеллю та іншими станами періоду вагітності, є мультифакторним захворюванням. Усі названі стани отримали назву «великі акушерські синдроми», котрі асоціюються з недостатньо глибокою плацентацією, що може бути пов'язано з різним ступенем зниження ремоделювання та обструктивними ушкодженнями спіральних артерій у зоні з'єднання або в міометрії (табл. 1) [2]. Введення терміну «великі акушерські синдроми» покликане пояснити невдачі робіт із прогнозування та профілактики акушерських захворювань, звернувши увагу дослідників і клініцистів на етіологічну гетерогенність станів, що мають спільні патогенетичні шляхи [2]. Спільним для станів, що

об'єднані поняттям «великі акушерські синдроми», є етіологічна гетерогенність, довга доклінічна фаза, захворювання плода, неефективне симптоматичне лікування, клінічні прояви мають адаптивні характеристики, у виникненні відіграють роль генетичні фактори та фактори довкілля.

ЗРП плода традиційно включається в діагностичні критерії тяжкої пreeклampсії, незалежно від інших материнських проявів хвороби, а сама пreeклampсія призводить до найбільш важких випадків ЗРП [6]. Є 2 фенотипово різні види пreeклampсії: рання та пізня. Рання починається до 34 тижня вагітності, має перебіг з ускладненнями, що загрожують життю матері та плода; частота коливається в межах 5–20 % усіх випадків ПЕ, наслідки для матері та плода викликані пошкодженням плаценти. Саме цей фенотип асоціюється з ЗРП, малими розмірами плаценти та характерними гістопатологічними порушеннями. Пізня пreeклampсія має відносно сприятливий перебіг, трапляється частіше (80 %) і пов'язана з материнськими чинниками: метаболічний синдром, ожиріння, хронічна АГ, захворювання нирок, цукровий діабет (табл. 2) [2]. Термін вагітності 34 тижні найчастіше розглядають як референтний, оскільки він корелює з порушеннями плацентації в ранні терміни [2].

З огляду на різні типи недостатньої плацентації при ПЕ та ПЕ з ЗРП, відповідно відсутність ремоделювання та відсутність з вогнищами обструкції, припустили, що в розвитку цих станів відіграють роль аномальні поліморфізми генів факторів згортання крові, стану ендотелію та регуляції АТ або їхні комбінації.

Мета роботи

Вивчити розподіл і вплив поліморфізмів генів факторів згортання крові, ендотеліальної дисфункції, регулятора артеріального тиску на виникнення затримки розвитку плода в жінок із ПЕ.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили проспективне когортне дослідження, котре включало 133 жінки у другій половині вагітності. Критерій залучення в дослідження – наявність ПЕ відповідно до наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. Діагностику затримки розвитку плода здійснювали згідно з наказом МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р. Основну групу (О) сформували 36 жінок

із ПЕ та ЗРП; групу порівняння (П) – 97 вагітних із ПЕ без ЗРП.

Дослідили генетичні поліморфізми факторів згортання крові та фібринолізу (1691 G→A фактор V Leiden (FVL), 20210 G→A протромбін, 675 5G/4G інгібітор активатора плазміногену 1 типу (PAI-1), 455 G→A фібриноген β), ендотеліальної дисфункції (192 Q→R параоксоназа 1 (PON-1), 677 C→T метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR)), регулятора артеріального тиску (235 M→T ангіотензиноген II (AGT II)) за допомогою алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції (ампліфікатор «MyCycle», виробник «Bio-rad», USA) з наступною детекцією методом електрофорезу у 3 % агарозному гелі (ультрафіолетовий транслюмінатор «Vilber Lourmat», Франція). Використовували комплект реагентів «SNP-експрес» (НВФ «Літех», Російська Федерація). Для аналізу використовували ДНК із лейкоцитів крові, яку виділяли за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кров» (НВФ «Літех», Російська Федерація). Дослідження виконали на базі клініко-діагностичної лабораторії КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова».

Статистично результати дослідження опрацювали з використанням ліцензійних комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010 і Graph Pad Prism 5 (№ ліцензії 35B73650-6899-11DA-6784-00232A9018BE). Основні характеристики наведені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої (±m), відносних величин (абс., %), рівня статистичної значущості (p). Нормальність розподілу кількісних ознак оцінювали за допомогою критеріїв Шапіро–Уїлка та Колмогорова–Смірнова. Порівняння статистичних характеристик у групах виконали із використанням параметричних і непараметричних критеріїв: оцінювання вірогідності відмінностей середніх для нез'язаних вибірок – за критеріями Стьюдента (t), вірогідність відмінностей якісних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ²), в тому числі з поправкою Йетса (Yates corrected), точним критерієм Фішера. Оцінювання взаємозв'язку між чинниками виконали за коефіцієнтами кореляції Спірмена (r), показником відношення шансів (OR – odds ratio), показником відносного ризику (RR – relative risk) і їхніми 95 % довірчими інтервалами (CI).

Показник OR розраховували за формулою:

$$OR = \frac{a \times d}{c \times b} \quad (1);$$

де *a* – кількість випадків із наявністю фактора ризику в основній групі, *b* – кількість випадків із наявністю фактора ризику у групі порівняння, *c* – відсутність фактора ризику в основній групі, *d* – відсутність фактора ризику у групі порівняння.

95 % довірчий інтервал (95 % CI) для показника OR розраховували за формулою:

$$CI_{OR} = \exp\left[\ln\left[\frac{(a + 0,5) \times (d + 0,5)}{(c + 0,5) \times (b + 0,5)}\right] \pm 1,96 \times S\right] \quad (2);$$

де *a*, *b*, *c*, *d* – відповідають позначкам до формули 1, *S* – стандартна помилка OR.

Таблиця 1. Типи недостатності плацентациї, що пов'язана з несприятливими наслідками вагітності [2]

Тип ремоделювання спіральних артерій міометрія	Фенотип
Частковий	Передчасні пологи Передчасний розрив плодових оболонок ЗРП без гіпертензії
Відсутній	Преєклампсія
Відсутній із вогнищами обструкції	Преєклампсія з ЗРП Відшарування плаценти Інфаркти плаценти з АЗП

Таблиця 2. Відмінності ранньої та пізньої ПЕ [2]

Критерій	Рання ПЕ	Пізня
Поява клінічних симптомів	до 34 тижня	після 34 тижня
Ризик несприятливих наслідків	високий	низький
ЗРП	так	ні
Спадковість	так	ні
Морфологія плаценти	патологічна	нормальна
Етіологія	плацентарна	материнська
Фактори ризику (RR)	Сімейний анамнез (2,9)	Цукровий діабет (3,56) Багатоплідна вагітність (2,93) Хронічна АГ (2,47) Підвищений ІМТ (2,47) Вік матері понад 40 років (1,96) Кардіоваскулярні розлади (3,84)

Розрахунок стандартної помилки OR (S_{OR}):

$$S_{OR} = \sqrt{\frac{(a + b) \times (c + d)}{n \times (n - 1)}} \quad (3);$$

Обчислення RR виконали за формулою:

$$RR = \frac{\frac{a}{(a + b)}}{\frac{c}{(c + d)}} \quad (4);$$

Розрахунок стандартної помилки RR (S_{RR}):

$$S_{RR} = \sqrt{\frac{1 - \frac{a}{(a + b)}}{a} + \frac{1 - \frac{c}{(c + d)}}{c}} \quad (5);$$

Розрахунок довірчого інтервалу RR (CI_{RR}):

$$CI_{RR} = \exp(\ln RR \pm 1,96 \times S) \quad (6)$$

Розбіжність вважали вірогідною за умови $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Середній вік жінок і поділ за віковими категоріями між групами майже не відрізнявся: в О групі – $27,1 \pm 1,0$ року, в групі П – $28,7 \pm 0,6$ ($p > 0,05$). Аналіз репродуктивної функції довів, що кількість жінок із пологами в анамнезі та середня кількість пологів в одній жінки у групах суттєво не відрізнялась.

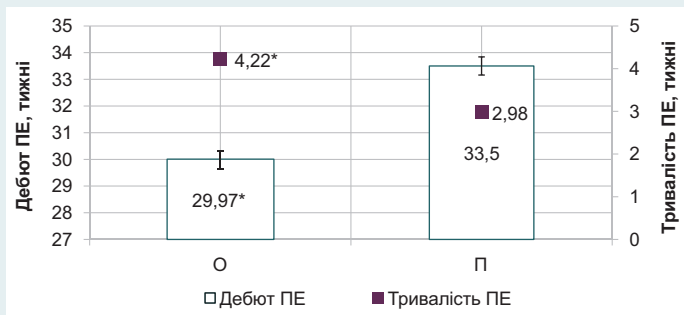


Рис. 1. Середній термін початку та тривалість прееклампсії у вагітних.

*: різниця показників статистично вірогідна ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Аналіз поєднань патологічних поліморфізмів за групами дослідження, n (%)

Поєднання поліморфізмів	Групи дослідження		χ^2	p
	Основна (n = 36)	Порівняння (n = 97)		
Без патологічних поліморфізмів	7 (19,4)	31 (32,0)	1,45*	0,23
1 поліморфізм	11 (30,5)	42 (43,2)	1,77	0,18
2 поліморфізми	11 (30,5)	12 (12,4)	6,07	0,01
3 і більше	7 (19,4)	12 (12,4)	0,57*	0,45

*: χ^2 з поправкою Йетса.

Таблиця 4. Частота генотипів у вагітних груп дослідження, n (%)

Групи дослідження	Генотип		
	MM	MT	TT
ANG 235 M→T			
О (n = 36)	7 (19,4)	18 (50,0)	11 (30,6)
П (n = 97)	34 (35,1)	38 (39,2)	25 (25,8)
Протромбін 20210 G→A	GG	GA	AA
О (n = 36)	27 (75,0)	7 (19,4)	2 (5,6)
П (n = 97)	88 (90,7)	6 (6,2)	3 (3,1)
FVL 1691 G→A	GG	GA	AA
О (n = 36)	24 (66,7)*	11 (30,6)	1 (2,8)
П (n = 97)	82 (84,5)	15 (15,5)	0 (0,0)
PAI-1 5G/4G	5G/5G	5G/4G	4G/4G
О (n = 36)	3 (8,3)*	25 (69,5)	8 (22,2)
П (n = 97)	26 (26,8)	49 (50,5)	22 (22,7)
Фібриноген β 455 G→A	GG	GA	AA
О (n = 36)	14 (38,9)	17 (47,2)	5 (13,9)
П (n = 97)	41 (42,3)	46 (47,4)	10 (10,3)
MTHFR 677 C→T	CC	CT	TT
О (n = 36)	21 (58,3)	10 (27,8)	5 (13,9)
П (n = 97)	60 (61,9)	26 (26,8)	11 (11,3)
PON-1 192 Q→R	QQ	QR	RR
О (n = 36)	18 (50,0)	13 (36,0)	5 (14,0)
П (n = 97)	50 (51,5)	32 (33,0)	15 (15,5)

*: різниця показників статистично вірогідна порівняно з відповідним показником групи порівняння ($p < 0,05$).

Середній строк початку ПЕ в О групі ($29,97 \pm 0,68$ тижня) менше, ніж у групі П ($33,50 \pm 0,34$ тижня) ($p < 0,01$) (рис. 1). Тривалість існування ПЕ у групі з ЗРП ($4,22 \pm 0,50$ тижня) більша в 1,42 раза, ніж у групі П ($2,98 \pm 0,22$ тижня, $p < 0,01$). З'ясували, що дебют прееклампсії в термін до 34 тижня гестації або раніше збільшує відносний ризик розвитку ускладнень в 3,77 раза ($p < 0,01$, RR = 3,77, 95 % ДІ 1,85–7,66),

а тривалість наявності ПЕ понад 4 тижні збільшує відносний ризик розвитку ЗРП у 2,1 раза ($p < 0,01$, 95 % ДІ 1,2–3,6). Між початком захворювання, вагою новонароджених та їхнім зростом встановили кореляційний зв'язок, який дорівнював $r = 0,76$ та $r = 0,77$ ($p < 0,01$) відповідно.

Середній гестаційний вік на момент пологів у О групі ($34,20 \pm 0,66$) був на 2,1 тижня менший, ніж у групі порівняння ($36,3 \pm 0,3$, $p < 0,01$). Це пов'язано з тяжкістю прееклампсії та розвитком ускладнень, що потребувало дострокових пологів. В основній групі прееклампсію легкого ступеня мали 11 (30,5 %) жінок; це менше, ніж у групі порівняння – 57 (52,6 %) ($p < 0,01$; OR = 0,39; 95 % ДІ 0,18–0,90). У групі із ЗРП прееклампсію середнього або тяжкого ступеня мали 25 (69,5 %) жінок, що більше, ніж у групі П – 46 (47,4 %) ($p < 0,01$; OR = 2,5; 95 % ДІ 1,11–5,68, RR = 1,98, 95 % ДІ 1,07–3,69).

У групі з ЗРП при ПЕ ($p < 0,05$) маса новонароджених була меншою в 1,5 раза ($1812,5 \pm 115,8$ г проти $2761,9 \pm 84,1$ г), зріст новонароджених був в 1,13 раза менше ($43,3 \pm 1,0$ см проти $49,08 \pm 0,49$ см), ніж у групі порівняння. Оцінку за шкалою Апгар на 1 хвилині менше ніж 7 балів у О групі мали 69,4 % проти 47,4 % у групі П ($p < 0,05$; OR = 2,5; 95 % ДІ 1,11–5,7), на 5 хвилині – 19,4 % проти 8,2 % відповідно.

Аналіз результатів тестування генів-регуляторів системи гемостазу, «ендотеліальної системи» та генів, що регулюють рівень артеріального тиску, показав високу частоту патологічних поліморфізмів у пацієток із прееклампсією незалежно від наявності ускладнень: 29 (80,5 %) жінок О групи і 66 (68,0 %) групи П. Важливу роль відіграє поєднаний вплив кількох патологічних генів або поліморфізмів, коли їхній патологічний ефект підсумовується. Як несприятливі генотипи розглядали гомо- і гетерозиготні мутації в гені протромбіну 20210 GA, AA, в гені FV Leiden 1691 GA, AA, MTHFR 677 CT, TT, гомозиготні поліморфізми в гені PAI-1 4G/4G, у гені FGB 455 AA, PON-1 192 RR, ANG 235 TT (табл. 3). Встановлено, що при існуванні 2 і більше мультигенних поліморфізмів відносний ризик розвитку ЗРП у жінок із ПЕ збільшується в 2,17 раза ($\chi^2 = 7,75$, $p < 0,01$, 95 % ДІ 1,26–3,72).

Результати тестування на наявність поліморфізмів у гені ANG II 235 M→T, фібриногену β 455 G→A, PON-1 192 Q→R, протромбіну 20210 G→A, MTHFR 677 C→T не виявили вірогідних змін між О і групою П (табл. 4).

Аналізуючи частоту генотипів гена FVL (1691 G→A) (табл. 4), виявлено: частота «нейтральних» гомозигот GG в О групі менше в 1,27 раза порівняно з групою П ($p < 0,01$, OR = 0,37, 95 % ДІ 0,15–0,89). Між вагою новонароджених ($r = 0,42$), їхнім зростом ($r = 0,38$) і мутацією FVL (1691 G→A) виявили статистично значущий взаємозв'язок ($p < 0,01$). Аналіз частот алелів і генотипів PAI-1 5G/4G показав зниження частоти нормального генотипу 5G/5G у О групі (табл. 4). Його частота знижена в 3,23 раза порівняно з групою П ($p < 0,05$, OR = 0,25, 95 % ДІ 0,07–0,88; RR = 0,31, 95 % ДІ 0,10–0,97). Кількість гетерозигот PAI-1 5G/4G, патологічних гомозигот 4G/4G між групами дослідження вірогідно не відрізнялась.

Висновки

1. Встановлено, що ранній початок прееклампсії (до 34 тижня), тривалість гіпертензії понад 4 тижні збільшує відносний ризик виникнення затримки розвитку плода при прееклампсії у 3,77 (95 % ДІ 1,85–7,66) рази та 2,1 (95 % ДІ 1,2–3,6) рази відповідно. Тяжкість прееклампсії збільшує ризик затримки розвитку плода майже в 2 рази (RR = 1,98, 95 % ДІ 1,07–3,69).

2. З'ясовано, що частота аномальних поліморфізмів була однаково високою незалежно від наявності затримки розвитку плода (80,5 % vs 68,0 %). Але для вагітних із прееклампсією та затримкою розвитку плода притаманні 2 і більше аномальних поліморфізми одночасно (OR = 2,17, 95 % ДІ 1,26–3,72, $p < 0,01$).

3. Вплив патологічних поліморфізмів у генах ANG II 235 M→T, фібриногену β 455 G→A, PON-1 192 Q→R, протромбіну 20210 G→A, MTHFR 677 C→T не підтверджено; встановлено, що вони не мають вагомого впливу на виникнення затримки розвитку плода при прееклампсії. Нейтральні гомозиготи FVL 1691 GG, PAI-1 5G/5G мають протективні властивості щодо розвитку затримки розвитку плода при прееклампсії ($p < 0,01$, OR=0,37, 95 % ДІ 0,15–0,89 та OR = 0,25, 95 % ДІ 0,07–0,88 відповідно).

Перспективи подальших досліджень полягають у з'ясуванні комбінацій патологічних поліморфізмів генів для виникнення ЗРП при ПЕ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: author has no conflict of interest to declare.

Відомості про автора:

Лоскутова Т. О., д-р мед. наук, доцент, професор каф. акушерства та гінекології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Сведения об авторе:

Лоскутова Т. А., д-р мед. наук, доцент, профессор каф. акушерства и гинекологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Information about author:

Loskutova T. O., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Надійшла до редакції / Received: 11.01.2018

Після доопрацювання / Revised: 26.02.2018

Прийнято до друку / Accepted: 05.03.2018

Список літератури

- [1] Затримка росту плода: клініко-патогенетичні складові та засоби попередження. Адаптація до міжнародних клінічних установ / Ю.П. Вдовиченко, О.П. Танько, М.В. Самойлова, К.З. Шарашидзе. – К., 2017. – 44 с.
- [2] Ходжаева З.С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика / З.С. Ходжаева, А.М. Холин, Е.М. Вихляева // Акушерство и гинекология. – 2013. – №10. – С. 4–11.
- [3] Hypertension in Pregnancy: executive summary / American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy // Obstetrics and Gynecology. – 2013. – Vol. 122. – №5. – P. 1122–1131.
- [4] Gathiram P. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology / P. Gathiram, J. Moodley // Cardiovascular Journal of Africa. – 2016. – Vol. 27. – №2. – P. 71–78.

- [5] Thrombophilia and Pregnancy Complications / L.E. Simcox, L. Ormesher, C. Tower, I.A. Greer // International Journal of Molecular Sciences. – 2015. – Vol. 16. – №12. – P. 28418–28428.
- [6] Tranquilli A.L. Introduction to ISSHP new classification of preeclampsia / A.L. Tranquilli // Pregnancy Hypertens. – 2013. – №3. – Issue 2. – P. 58–9.

References

- [1] Vdovychenko, Yu. P., Tanko, O. P., Samoilo, M. V., & Sharashydzhe, K. Z. (2017) *Zatrymka rostu ploda: kliniko-patohenetychni skladovi ta zasoby poperedzhennia. Adaptatsiia do mizhnarodnykh klinichnykh ustanov [Fetal growth retardation: clinical and pathogenetic components and preventive measures. Adaptation to international clinical settings]*. Kyiv. [in Ukrainian].
- [2] Khodzhaeva, Z. S., Kholin, A. M., & Vikhlyayeva, E. M. (2013). *Rannaya i pozdnaya preeklampsiya: paradigmy patobiologii i klinicheskaya praktika [Early and late preeclampsia: pathobiology paradigms and clinical practice]*. *Akusherstvo i ginekologiya*, 10, 4–11. [in Russian].
- [3] American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. (2013). *Hypertension in Pregnancy: executive summary*. *Obstetrics & Gynecology*, 122(5), 1122–1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
- [4] Gathiram, P., & Moodley, J. (2016). Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovascular Journal of Africa*, 27(2), 71–78. doi: 10.5830/CVJA-2016-009.
- [5] Simcox, L., Ormesher, L., Tower, C., & Greer, I. (2015). Thrombophilia and Pregnancy Complications. *International Journal of Molecular Science*, 16(12), 28418–28428. doi: 10.3390/ijms161226104.
- [6] Tranquilli, A. (2013). Introduction to ISSHP new classification of preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 3(2), 58–9. doi: 10.1016/j.preghy.2013.04.006.