

Нові підходи до прогнозування преєклампсії у вагітних

Т. О. Лоскутова

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

Ключові слова:

вагітність, преєклампсія, поліморфізм генів, антифосфоліпідні антитіла, прогнозування.

Патологія. – 2018. –

Т. 15, № 2(43). – С. 194–198

DOI:

10.14739/2310-1237.2018.2.141336

E-mail:

Loskutovata@gmail.com

Мета роботи – розробка та оцінювання ефективності способу прогнозування розвитку преєклампсії у вагітних за результатами тестування генів тромбофілії, визначення рівнів антитіл до $\beta 2$ глікопротеїну-1, кількості D-dimer, значення коефіцієнта атерогенності.

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективне дослідження «випадок – контроль», до якого залучили 156 жінок у третьому триместрі вагітності; серед них 112 осіб із преєклампсією (ПЕ) різного ступеня тяжкості та 44 жінки з фізіологічним перебігом вагітності. Прогностична модель ПЕ побудована на результатах визначення генних поліморфізмів (675 4G / 5G у гені PAI-1, 455 G → A в гені фібриногену β методом ПЛР), даних про кількість антитіл до $\beta 2$ глікопротеїну-1 (ИФА), концентрації D-dimer (імунотурбодиметричний аналіз), значенні коефіцієнта атерогенності.

Результати. Чутливість запропонованої прогностичної моделі становила 82,5 % (95 %, CI 74,2–88,9 %), специфічність – 90,9 % (95 %, CI 78,3–97,5 %). Модель враховує не тільки внесок кожного прогностичного маркера, але і їхню взаємодію. Апробація прогностичної моделі на групі вагітних (108 жінок у першому триместрі вагітності) показала її високу ефективність: частота ПЕ у групі з прогнозованим низьким ризиком розвитку ПЕ становила 2,5 % проти 57,1 % у групі з прогнозованим високим ризиком ($p < 0,05$).

Висновки. Запропонована модель залежності ймовірності розвитку преєклампсії у вагітних жінок від рівня D-dimer, значення коефіцієнта атерогенності, кількості антитіл до $\beta 2$ глікопротеїну 1, наявності поліморфізму -455 G → A в гені фібриногену β і -675 4G/5G в гені інгібітора активатора плазміногену 1 типу. У моделі враховується роль у розвитку ПЕ не тільки кожного окремого фактора, але і їхня дія в сукупності. Запропонована модель дає змогу з високою точністю визначити ризики розвитку преєклампсії, починаючи з першого триместру вагітності.

Ключевые слова:

беременность, преєклампсия, полиморфизм генев, антифосфолипидные антитела, прогнозирование.

Патологія. – 2018. –

Т. 15, № 2(43). – С. 194–198

Новые подходы к прогнозированию преэклампсии беременных

Т. А. Лоскутова

Цель работы – разработка и оценка эффективности способа прогнозирования развития преэклампсии у беременных по результатам тестирования генов тромбофилии, определения уровня антител к $\beta 2$ гликопротеину-1, количества D-dimer, значения коэффициента атерогенности.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование «случай – контроль», в котором задействованы 156 женщин в третьем триместре беременности; среди них 112 с ПЭ различной степени тяжести и 44 с физиологическим течением беременности. Прогностическая модель ПЭ построена на результатах определения генных полиморфизмов (675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена 1 типа, 455 G → A в гене фибриногена β методом ПЦР), данных о количестве антител к $\beta 2$ гликопротеину-1 (ИФА), концентрации D-dimer (иммунотурбодиметрический анализ), значения коэффициента атерогенности.

Результаты. Чувствительность предложенной прогностической модели составила 82,5 % (95 %, CI 74,2–88,9 %), специфичность – 90,9 % (95 %, CI 78,3–97,5 %). Модель учитывает не только вклад каждого прогностического фактора, но и их взаимодействие. Апробация прогностической модели на группе беременных в первом триместре беременности показала ее высокую эффективность: частота ПЕ в группе с прогнозируемым низким риском развития ПЭ составила 2,5 % против 57,1 % в группе с прогнозируемым высоким риском ($p < 0,05$).

Выводы. Предложена модель зависимости вероятности развития преэклампсии у беременных женщин от уровня D-dimer, значения коэффициента атерогенности, количества антител к $\beta 2$ гликопротеину-1, наличия полиморфизма -455 G → A в гене фибриногена β и -675 4G / 5G в гене ингибитора активатора плазминогена 1 типа. В модели учитывается роль в развитии ПЭ не только каждого отдельного фактора, но и их взаимное воздействие. Предложенная модель позволяет с большой точностью определить риски развития преэклампсии, начиная с первого триместра беременности.

Key words:

pregnancy, pre-eclampsia, genetic polymorphism, antibodies, prognosis.

Pathologia

2018; 15 (2), 194–198

New approaches to the prognosis of pre-eclampsia in pregnant woman

T. O. Loskutova

Objective – development and evaluation of the effectiveness of the method for predicting pre-eclampsia in pregnant women by testing thrombophilia genes, measuring the levels of antibodies to $\beta 2$ glycoprotein-1, D-dimer and coefficient of atherogenicity.

Materials and methods. This retrospective, case – control study was conducted on 156 patients who were in third trimester of pregnancy: 112 with PE and 44 healthy normotensive pregnant women. A combined approach to the prognosis of preeclampsia which is based on the level of D-dimer (immunoturbidimetric analysis), the value of the atherogenicity coefficient, the number of antibodies to $\beta 2$ glycoprotein-1 (ELISA-analysis), the presence of polymorphism 455 G → A in the gene of fibrinogen β and 675 4G/5G in the gene of the plasminogen activator inhibitor type 1 (PCR) was proposed.

Results. It was established that the sensitivity of the proposed prognostic model was 82.5 % (95 % CI 74.2–88.9 %), specificity 90.9 % (95 % CI 78.3–97.5 %). The model takes into account the role in pre-eclampsia development not only of each individual factor, but also of their combination. Approbation of the prognostic model in the group of pregnant women in the first trimester of pregnancy showed its high efficacy: the incidence of PE in the group with a predicted low risk of developing PE was 2.5 % versus 57.1 % in the group with a predictable high risk ($P < 0.05$).

Conclusions. The proposed model has good prognostic features, which allow assessing the risk of pre-eclampsia development in pregnant women with high probability beginning from first trimester of pregnancy.

Преєклампсія – провідна причина перинатальної та материнської захворюваності та смерті [3,6,7]. Незважаючи на те, що точний патогенез преєклампсії все ще залишається незрозумілим, запропоновано кілька механізмів – від імунної недостатності до експресії генів. Поступово стає зрозумілим, що патологічні процеси виникають на межі плодової та материнської циркуляції та призводять до генералізованої дисфункції ендотеліальних клітин [3]. Є ряд факторів, які суттєво збільшують ризик розвитку преєклампсії (ПЕ): плацентарна ішемія, імунна дезадаптація, підвищений вміст холестерину у крові, оксидативний стрес [2,3,5].

Нині обговорюють роль антифосфоліпідного синдрому та генетичних форм тромбофілії (мутації в генах фактора V Leiden, протромбіну 20210 G → A, метилентетрагідролатредуктази 677 C → T; поліморфізм 455 G → A в гені фібриногену β (FGB) і 675 4G/5G в гені інгібітора активатора плазміногену 1 типу (PAI-1) в патогенезі багатьох акушерських ускладнень, в тому числі ПЕ [1,4,6]. Названі фактори діють спільно та зазвичай викликають потенціюючий ефект. Симптоми захворювання добре відомі, вони, як правило, проявляються у другому, третьому триместрах, хоча основні патогенетичні механізми розвиваються на більш ранніх стадіях вагітності.

Виявлення надійних маркерів скринінгу може передбачити початок преєклампсії перед її клінічними проявами [7]. Доведено, що комбіновані способи прогнозування – найкращий спосіб збільшити чутливість і специфічність багатьох скринінгових тестів [7]. Це дасть змогу поліпшити акушерську допомогу шляхом націлювання на нагляд в антенатальному періоді, виявлення вагітностей високого ризику, що може бути корисним для ранніх терапевтичних або профілактичних втручань.

Мета роботи

Розробка та оцінювання ефективності способу прогнозування розвитку преєклампсії у вагітних за результатами тестування генів тромбофілії, визначення рівнів антитіл до β2 глікопротеїну-1 і кількості D-dimer, значення коефіцієнта атерогенності.

Матеріали і методи дослідження

Для реалізації мети обстежили 156 жінок у третьому триместрі вагітності. Дослідження виконали на базі кафедри акушерства і гінекології КЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» та пологового будинку КЗ «Обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова» (м. Дніпро). Контрольна група (К) – 44 жінки з фізіологічним перебігом вагітності. Преєклампсію

різного ступеня тяжкості мали 112 жінок: 59 (52,7 %) – гестаційну артеріальну гіпертензію та преєклампсію легкого ступеня, 53 (47,3 %) – ПЕ середнього та тяжкого ступеня. Критерій залучення у дослідження – наявність ПЕ відповідно до наказу МОЗ України № 676 від 31.12.2004 року. Середній вік жінок і поділ за віковими категоріями між групами майже не відрізнявся: у групі з ПЕ – $28,5 \pm 0,7$ року, в групі К – $26,7 \pm 0,8$ ($p > 0,05$). Середній термін вагітності на момент обстеження в групі з ПЕ становив $33,3 \pm 0,3$ тижня, у групі контролю – $36,7 \pm 0,2$ тижня ($p < 0,05$).

Концентрації загального холестерину (ХС), холестерину ЛПВЩ, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів у плазмі крові вимірювали на автоматичному аналізаторі Biochemistry Analyzer 88 з використанням реактивів «Біо-Ла-Тест» (Lachema-Pliva, Чеська Республіка). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за загальноприйнятою формулою.

Рівень D-dimer у 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.

Виконали дослідження генетичних поліморфізмів факторів згортання крові та фібринолізу (-675 5G/4G інгібітор активатора плазміногену 1 типу (PAI-1), -455 G→A фібриноген β) за допомогою алейлспецифічної полімеразної ланцюгової реакції (ампліфікатор «MyCyler» виробництва «Bio-rad», США) з наступною детекцією методом електрофорезу в 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 реагента «ДНК-експрес-кров» (НВФ «Літех», Російська Федерація).

Сумарні антитіла класів IgM та IgG до β2-ГП-1 у сироватці крові визначили методом непрямого твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) за допомогою реагентів виробництва Orgentec Diagnostica GmbH (ФРН). Дослідження виконали на базі клініко-діагностичної лабораторії КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І. І. Мечникова».

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконали з використанням ліцензійних комп'ютерних програм Microsoft Excel 2010 і Graph Pad Prism 5 (номер ліцензії 35B73650-6899-11DA-6784-00232A9018BE). Основні характеристики наведені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої ($\pm m$), відносних величин (абс., %), рівня статистичної значущості (p). Нормальність розподілу кількісних ознак оцінювали за допомогою критеріїв Шапіро–Уїлка та Колмогорова–Смірнова. Статистичні характеристики у групах порівняли з використанням параметричних і

Таблиця 1. Порівняння лабораторних показників між групами дослідження, $M \pm m$

Показники	ПЕ (n = 112)	Контрольна група (n = 44)	P-value
D-dimer, мкг/мл	1,14 ± 0,07	0,48 ± 0,03	p < 0,001
КА	3,82 ± 0,09	3,16 ± 0,15	p < 0,001
Ig M/G β 2-ГП-1, Од/мл	5,86 ± 0,30	4,02 ± 0,24	p < 0,001

Таблиця 2. Розподіл поліморфних варіантів генів FGB -455 G → А та PAI-1 -675 4G/5G, n (%)

Генотип	ПЕ (n = 112)	Контрольна група (n = 44)	P-value
FGB 455 G → А			
-455 GG	49 (43,8)	34 (77,3)	p < 0,001
-455 GA	51 (45,5)	9 (20,4)	p = 0,007*
-455 AA	12 (10,7)	1 (2,3)	p > 0,05†
PAI-1 675 4G/5G			
-675 5G/5G	27 (24,1)	23 (52,3)	p < 0,001
-675 5G/4G	58 (51,8)	17 (38,6)	p = 0,14
-675 4G/4G	27 (24,1)	4 (9,1)	p < 0,05†

*: χ^2 з поправкою Йетса, †: точний критерій Фішера.

непараметричних критеріїв: оцінювання вірогідності відмінностей середніх для незв'язаних вибірок – за критеріями Стюдента (t), вірогідність відмінностей якісних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), у тому числі з поправкою Йетса (Yates corrected), точним критерієм Фішера, логістичний регресійний аналіз виконали для створення прогностичної моделі. Для прогностичного тесту визначили чутливість (Se) і специфічність (Sp).

Чутливість – частка хворих із позитивним результатом прогнозування серед усіх хворих:

$$Se = a / (a + c) \quad (1),$$

a: кількість випадків з ПЕ та з позитивним прогнозом; c – кількість хворих, які не виявлені за результатами прогнозування.

Специфічність – частка здорових із негативним результатом прогнозу серед усіх здорових:

$$Sp = d / (b + d) \quad (2)$$

b – кількість здорових із негативним результатом прогнозування, d – кількість здорових із позитивним результатом.

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

Результати

Як прогностичні маркери розвитку ПЕ та як фактори ризику появи ПЕ запропоновано розглядати концентрацію Д-дімера, поліморфізм у гені людини (675 4G/5G PAI-1, 455 G→А в гені FGB); а також рівень антитіл до β2-ГП-1 і КА. Цей вибір заснований на фактах, котрі наведені нижче. Визначено, що рівень D-dimer у групі з ПЕ перевищував відповідні показники контрольної групи ($p < 0,001$) в 2,38 раза, кількість сумарних антитіл до β2 ГП-1 класів Ig M, Ig G – в 1,46 раза, а коефіцієнт атерогенності – в 1,20 раза (табл. 1). Кількість носіїв нормальної гомозиготи гена

FGB -455 GG у групі з ПЕ менше в 1,76 раза, носіїв гетерозиготи FGB -455 GA більше у 2,23 раза порівняно з К групою ($p < 0,001$). Носіїв нормальної гомозиготи 675 5G / 5G гена PAI-1 у групі з ПЕ у 2,17 раза менше, носіїв патологічної гомозиготи 675 4G / 4G у 2,6 раза більше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$) (табл. 2).

Далі будемо використовувати позначення: x_D – концентрація Д-дімера, x_{KA} – значення КА, $x_{AI\beta 2}$ – кількість антитіл до β2-ГП-1, x_{PAI} – значення PAI-1, x_{FGB} – значення FGB. Значення x_{PAI} дорівнює 1, якщо ген нормальний; дорівнює 2, якщо ген гетерозиготний; дорівнює 3, якщо ген – аномальна гомозигота; x_{FGB} аналогічно приймає значення 1, 2 або 3.

Кожний вагітний приписуємо вектор факторів: $x = (x_D, x_{KA}, x_{AI\beta 2}, x_{PAI}, x_{FGB})$ – результати її лабораторного обстеження. Будемо виходити з того, що ймовірність розвитку преєклампсії у вагітних є функцією

$$P(y) = P(x_D, x_{KA}, x_{AI\beta 2}, x_{PAI}, x_{FGB}) = 1 / (1 + \exp\{-y\}) \quad (3)$$

від лінійної комбінації чинників:

$$y = a + b_D x_D + b_{KA} x_{KA} + b_{AI\beta 2} x_{AI\beta 2} + b_{PAI} x_{PAI} + b_{FGB} x_{FGB} \quad (4)$$

Функцію (4) будемо називати функцією ризику, її значення, виражене за значеннями факторів $x_D, x_{KA}, x_{AI\beta 2}, x_{PAI}, x_{FGB}$, визначає ймовірність розвитку гіпертензивних порушень. Коефіцієнти $b_D, b_{KA}, b_{AI\beta 2}, b_{PAI}, b_{FGB}$ оцінили за вибіркою так, щоб залежність $P(y) = P(x_D, x_{KA}, x_{AI\beta 2}, x_{PAI}, x_{FGB})$ розвитку гіпертензивних порушень від лінійної комбінації чинників (4) була найкращою. Відповідні оцінки отримані за методом максимальної правдоподібності, в результаті функція ризику отримує такий вигляд:

$$y = -11,74 + 6,25x_D + 0,80x_{KA} + 0,49x_{AI\beta 2} + 1,08x_{PAI} + 1,25x_{FGB} \quad (5)$$

Ймовірність розвитку гіпертензивних порушень у вагітної з вектором факторів $x = (x_D, x_{KA}, x_{AI\beta 2}, x_{PAI}, x_{FGB})$ дорівнює:

$$P(y) = P(x_D, x_{KA}, x_{AI\beta 2}, x_{PAI}, x_{FGB}) = 1 / (1 + \exp\{-y\}) = 1 / (1 + \exp\{-(-11,74 + 6,25x_D + 0,80x_{KA} + 0,49x_{AI\beta 2} + 1,08x_{PAI} + 1,25x_{FGB})\}) \quad (6)$$

Графік функції $P(y) = 1 / (1 + \exp\{-y\})$ наведено на рис. 1. По осі абсцис відкладені значення функції ризику, по осі ординат – значення ймовірностей $P(y)$ розвитку ПЕ. За залежності (6) ймовірності $P(y)$ розвитку ПЕ від значення у функції ризику можна оцінити різні частотні характеристики, пов'язані з небезпекою її розвитку. Зокрема, можна встановити значення функції ризику у, перевищення якої у вагітної з ймовірністю, більшою за значення Р, відносить її до групи високого ризику розвитку ПЕ. Наприклад, для Р, що дорівнюють 0,75; 0,80; 0,90; 0,95, відповідні $P(1,099) = 0,75$; $P(1,386) = 0,80$; $P(2,197) = 0,90$; $P(2,944) = 0,95$. Якщо у вагітної значення функції ризику дорівнювало 1,099 або більше, то з ймовірністю, що становить не менше ніж 0,75, вона виявиться у групі високого ризику розвитку ПЕ (в середньому з 100 вагітних зі значенням функції ризику, що перевищує 1,099, не менше ніж у 75 буде ПЕ).

Приклад визначення ймовірності розвитку преєклампсії.

Таблиця 3. Фактична та прогнозована кількість преєклампсії серед обстежених вагітних.

Порядковий номер восьми-квантиля	Діапазон зміни значень функції ризику y	Діапазон зміни ймовірності $P(y)$	Кількість вагітних				Загалом
			Із преєклампсією		Без преєклампсії		
			фактична	прогнозована	фактична	прогнозована	
1	-3,41; -1,418	0; 0,195	1	2	20	18	21
2	-1,419; 0,068	0,196; 0,517	8	6	10	11	18
3	0,069; 0,765	0,518; 0,683	10	12	10	8	20
4	0,766; 2,455	0,684; 0,921	18	16	2	4	20
5	2,456; 4,860	0,922; 0,922	18	19	2	1	20
6	4,861; 6,325	0,923; 0,998	19	19	0	1	19
7	6,326; 9,511	0,9981; 0,999	20	20	0	0	20
8	9,512; 27,873	0,9991; 1,00	18	18	0	0	18

Вагітна М., результати обстеження: концентрація Д-дімера – 1,1 мкг/мл, сумарні антитіла до $\beta 2$ -ГП-1 – 3,7 Од/мл. Результати генетичного тестування: поліморфізм у гені PAI-1 675 4G / 5G – гетерозигота (2), поліморфізм у гені FGB 455 G → A – нормальна гомозигота (1); КА – 3,3. Вектор факторів $x = (x_D, x_{KA}, x_{AIB2}, x_{PAI}, x_{FGB}) = (1, 1; 3, 3; 3, 7; 2; 1)$. Значення функції ризику: $y = -11,74 + 6,25 \times 1,1 + 0,80 \times 3,3 + 1,08 \times 2 + 1,25 \times 1 + 0,49 \times 3,7 = 2,998$.

Ймовірність $P(y)$ розвитку преєклампсією у вагітної М. становить:

$$P(y) = 1/(1 + \exp\{-2,998\}) = 0,952.$$

Для визначення відповідності прогнозованого та фактичного ризику розвитку преєклампсії впорядкували значення функції ризику всіх вагітних (з контрольної групи та групи з ПЕ) від менших до більших і поділили значення, що отримали, на 8 близьких за чисельністю частин – восьми-квантилів (табл. 3). У першу восьми-квантиль увійшли жінки, значення функції ризику в яких мінімальні, у другу – з наступними за величиною значеннями функцій ризику і так далі. Останню, восьму восьми-квантиль, склали пацієнти з максимальними значеннями цієї функції. Для кожної восьми-квантилі підраховували фактичне та прогнозоване числа вагітних із преєклампсією, а також фактичне та прогнозоване числа жінок із нормальним перебігом вагітності (табл. 3).

Значення статистики Hosmer–Lemeshow, що характеризує ступінь ухилення між прогнозованим числом і спостережуваним, становить 7,99 при критичному значенні статистики, яке дорівнює 12,59 ($p < 0,05$), що свідчить про високий ступінь відповідності моделі фактичним даним.

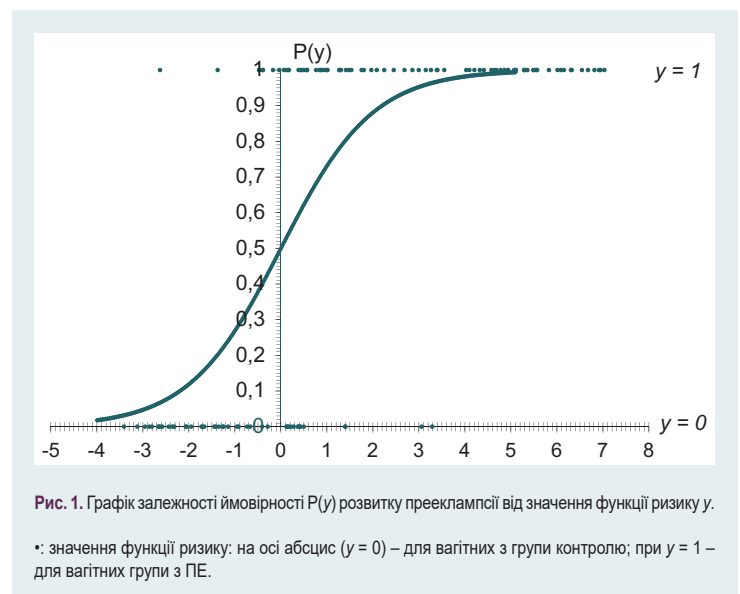
Аналіз результатів свідчить, що при значенні $P(0,765) = 0,683$ число вагітних із фактичною та прогнозованою кількістю ПЕ різко підвищується, а число здорових різко падає. Тому рівень значення $P(0,765) = 0,683$ прийнято як критичний, при перевищенні якого вагітну слід відносити до групи з високою ймовірністю розвитку ПЕ. Чутливість запропонованої моделі становить 82,5 % (95 % СІ 74,2–88,9 %), специфічність – 90,9 % (95 % СІ 78,3–97,5 %).

Для оцінювання ефективності способу прогнозування розвитку ПЕ його апробували на групі зі 108 жінок, які протестовані в першому триместрі вагітності. Серед них 84 – група з прогнозованим низьким ризиком ($P(y) < 0,683$), 24 – з прогнозованим високим ризиком ($P(y) \geq 0,683$) розвитку ПЕ. У 3 (12,5 %) пацієнок

Таблиця 4. Частота розвитку преєклампсії у групах прогнозування, n (%)

Групи	Без преєклампсії	Преєклампсія	
		легкого ступеня	середнього ступеня
Високий ризик ($n = 21$)	9 (42,9)*	5 (23,8) Загалом 12 (57,1)*	7 (33,3)
Низький ризик ($n = 81$)	79 (97,5)	2 (2,5) Загалом 2 (2,5)	0 (0,0)

*: відмінність показників між групами статистично вірогідна ($p < 0,05$).



із групи високого ризику і 3 (3,5 %) з групи низького ризику вагітність перервалася у термін 10–14 тижнів, і вони були виключені з дослідження. У решти оцінили результати вагітності та пологів. У групі прогнозованого високого ризику вагітність частіше ускладнювалася розвитком ПЕ (табл. 4).

Висновки

1. Встановлено, що для вагітних із преєклампсією притаманні вищі показники D-dimer ($1,14 \pm 0,07$ vs $0,48 \pm 0,03$ мкг/мл), кількості сумарних антитіл до $\beta 2$ ГП-1 класів Ig M, Ig G ($5,86 \pm 0,3$ vs $4,02 \pm 0,24$), коефіцієнта атерогенності ($3,82 \pm 0,09$ vs $3,16 \pm 0,15$) порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Кількість носіїв нормальної гомозиготи гена фібриногену β -455 GG у групі з преєклампсією менше в 1,76 раза, гетеро-

зиготи -455 GA – більше у 2,23 раза, носіїв нормальної гомозиготи 675 5G / 5G гена інгібітора активатора плазміногену 1 типу у 2,17 раза менше, а патологічної гомозиготи 675 4G / 4G у 2,6 раза більше порівняно зі здоровими вагітними ($p < 0,05$).

2. На підставі отриманих даних запропонована модель залежності ймовірності розвитку прееклампсії у вагітних жінок від рівня D-dimer, значення коефіцієнта атерогенності, кількості антитіл до $\beta 2$ глікопротеїну 1, наявності поліморфізму 455 G \rightarrow A в гені фібриногену β і -675 4G/5G у гені інгібітора активатора плазміногену 1 типу, в якій врахована роль у розвитку прееклампсії не тільки кожного окремого чинника, але і їхній сукупний вплив.

3. Чутливість запропонованої моделі становить 82,5 % (95 %, CI 74,2–88,9 %), специфічність – 90,9 % (95 %, ДІ 78,3–97,5 %).

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці алгоритму ранніх терапевтичних або профілактичних втручань у вагітних групи високого ризику розвитку прееклампсії.

Подяка

Автор висловлює подяку В. Н. Турчину, завідувачу кафедри статистики й теорії ймовірностей Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара за допомогу в підготовці прогностичної моделі.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР кафедри акушерства та гінекології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»: «Розробка нових підходів до діагностики, лікування, прогнозування і профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних» (№ держреєстрації 0111U002792).

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, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 19.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 05.07.2018

Прийнято до друку / Accepted: 15.08.2018

Список літератури

- [1] Brusca A. The Significance of Anti-Beta-2-Glycoprotein I Antibodies in Antiphospholipid Syndrome / A. Brusca // *Antibodies*. – 2016. – Vol. 5(4). – P. 16.
- [2] Dawood F. Pregnancy and Thrombophilia / F. Dawood // *J. Blood Disorders Transf.* – 2013. – Vol. 4. – P. 164.

- [3] Gathiram P. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology / P. Gathiram, J. Moodley // *Cardiovascular Journal of Africa*. – 2016. – Vol. 27. – №2. – P. 71–78.
- [4] Morgan J.A. Association of Plasminogen Activator Inhibitor-Type 1 (-675 4G/5G) Polymorphism with Pre-Eclampsia: Systematic Review / J.A. Morgan, S. Bombell, W. McGuire // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8(2). – e56907.
- [5] Singh M. A Study on Atherogenic Indices of Pregnancy Induced Hypertension Patients as Compared to Normal Pregnant Women / M. Singh, M.S. Pathak, A. Paul // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2015. – Vol. 9(7). – P. BC05–8.
- [6] Thrombophilia and Pregnancy Complications / L.E. Simcox, L. Ormsher, C. Tower, I.A. Greer // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2015. – Vol. 16(12). – P. 28418–28428.
- [7] First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume / J. Sonek, D. Krantz, J. Carmichael, C. Downing, et al. // *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*. – 2018. – Vol. 218. – №1. – P. 126.e1–126.e13.

References

- [1] Brusca A. (2016). The Significance of Anti-Beta-2-Glycoprotein I Antibodies in Antiphospholipid Syndrome. *Antibodies*, 5(4), 16. doi: 10.3390/antib5020016.
- [2] Dawood, F. (2013). Pregnancy and Thrombophilia. *Journal Of Blood Disorders & Transfusion*, 4, 164. doi: 10.4172/2155-9864.1000164.
- [3] 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.
- [4] Morgan, J., Bombell, S., & McGuire, W. (2013). Association of Plasminogen Activator Inhibitor-Type 1 (-675 4G/5G) Polymorphism with Pre-Eclampsia: Systematic Review. *Plos ONE*, 8(2), e56907. doi: 10.1371/journal.pone.0056907.
- [5] Singh, M., Pathak, M. S., & Paul, A. (2015). A Study on Atherogenic Indices of Pregnancy Induced Hypertension Patients as Compared to Normal Pregnant Women. *Journal Of Clinical And Diagnostic Research*, 9(7), BC05-8. doi: 10.7860/JCDR/2015/13505.6241.
- [6] Simcox, L., Ormsher, L., Tower, C., & Greer, I. (2015). Thrombophilia and Pregnancy Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), 28418–28428. doi: 10.3390/ijms161226104.
- [7] Sonek, J., Krantz, D., Carmichael, J., Downing, C., Jessup, K., Haidar, Z. et al. (2018). First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *American Journal of Obstetrics And Gynecology*, 218(1), 126.e1–126.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.024.