

doc. med. sciences, specialty 14.01.22 "Dentistry"]. Kiev. 2001:36. Russian.

3. Denga OV. [Evaluation method of surface charge of the plasma membrane of buccal epithelium cells in children]. *Vesnik stomatologii*. 1997;3:449-51. Russian.

4. Kazimirko VK, Maltsev V. [Osteoporosis as biological problem]. *Zdorov'ja Ukraïny*. 2005;21(130):27-29. Russian.

5. Denga OV, Denga EM, Denga AE. [Method of predicting dental diseases. Patent number 47093, Ukraine. IPC (2009) G01N 33/487, u2009 09,524., publ. 11.01.10. 2010;1:4. Ukrainian.

6. Shakhbazov VG, Kolupaeva TV, Nabokov AL. [New method of determining biological age of the individual]. *Laboratory delo*. 1986;7:404-6. Russian.

7. Carlos Fabue L, Jiménez Soriano Y, Sarrion Pérez MG. Dental management of patients with endocrine disorders. *J. Clin. Exp. Dent*. 2010;2(4):196-203.

8. Fujita T, Ohtani J, Shigekawa M. Influence of sex hormone disturbances on the internal structure of the mandible in newborn mice. *Eur. J. Orthod*. 2006;28,(2):190-4.

9. Kerimov EE, Binnatov RS. The metabolic and structural changes in periodontal tissue in patients with hypothyroidism. *Georgian Med. News* 2009;177:23-27.

10. Verna C, Melsen B. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in different bone turnover conditions. *Orthod Craniofac Res*. 2003;6(3):155-63.

11. Zhang YL, Frangos JA, Chachisvilis M. Mechanical stimulus alters conformation of type 1 parathyroid hormone receptor in bone cells. *Am J. Physiol. Cell Physiol*. 2009;296(6):1391-9.

Стаття надійшла до редакції  
18.09.2013



УДК 618.3 – 008.6 - 037

**Т.О. Лоскутова**

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ

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"  
obstetrics and gynecology department  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: loskutovata@gmail.com

**Ключові слова:** вагітність, преєклампсія, поліморфізм генів, гемостаз, антифосфоліпідні антитіла, прогнозування, вірогідність, група ризику

**Key words:** pregnancy, pre-eclampsia, gene polymorphism, hemostasis, antiphospholipid antibodies, prognosis, probability, risk group

**Реферат.** Ефективність прогнозування преєклампсії у вагітних. Лоскутова Т.А. С целью разработки и оценки эффективности способа прогнозирования преєклампсии (ПЭ) у беременных было обследовано 177 женщин в III триместре беременности. Из них: 133 с преєклампсией различной степени тяжести, 44 – с неосложненным течением беременности. Способ прогнозирования основан на результатах тестирования генов тромбофилии, уровня антител к  $\beta_2$  гликопротеину 1, уровня Д-димера, значения коэффициента атерогенности. Используя метод максимального правдоподобия, была рассчитана функция риска и построена формула, позволяющая оценить вероятность развития преєклампсии. Для практического применения представлено графическое изображение вероятности развития преєклампсии от значения рассчитанной функции риска. Значение вероятности развития преєклампсии более чем 0,683 определено как критическое. Превышение данного показателя свидетельствует о том, что беременная относится к группе

високого ризику розвитку преєклампсії. Чувствительність пропонуваної моделі становить 82,5% (95% ДІ 74,2-88,9%), специфічність – 90,9% (95% ДІ 78,3-97,5%). Для оцінки ефективності даний спосіб прогнозування преєклампсії був апробований на групі з 108 вагітних, які були протестовані в I триместрі. 84 вагітних склали групу з прогнозованим низьким ризиком ( $P(y) < 0,683$ ) і 24 – з прогнозованим високим ризиком ( $P(y) \geq 0,683$ ) розвитку ПЕ. Аналізуючи ефективність способу прогнозування, було доведено, що в групі прогнозованого високого ризику розвитку ПЕ абсолютний ризик розвитку преєклампсії збільшений на 54,7% (95% ДІ 50,3-59,08), ПЕ легкої ступеня на 21,34% (95% ДІ 16,75-25,92), ПЕ середньої ступеня на 33,33% (95% ДІ 28,7-37,9), преждевременно родов на 30,86% (95% ДІ 41,8-50,57), кесарева сечення в час досрочних родов і преждевременно отслойки плаценти на 9,5% (95% ДІ 4,8-14,2), дистресса плода в час родов на 14,3% (95% ДІ 9,6-18,97), перинатальних потерь на 14,2% (95% ДІ 9,6-18,97), задержки розвитку плода на 42,9% (95% ДІ 38,3-47,4), необхідності новонародженого в інтенсивній терапії на 26,1% (95% ДІ 21,5-30,6). Використання на практиці запропонованої моделі дозволяє виявляти вагітних груп ризику розвитку преєклампсії, проводити у них профілактичні заходи, переглянути план спостереження за вагітною в бік своєчасної госпіталізації, призначення медикаментозних засобів, визначення стану плода.

**Abstract. Effectiveness of preeclampsia prognosis in pregnancy. Loskutova T.O.** With the purpose to develop and assess the effectiveness of prediction method of pre-eclampsia (PE) 177 women in III trimester of pregnancy were examined. Of them: 133 women with preeclampsia of varying severity, 44 - with uncomplicated pregnancy. Prediction method is based on testing of thrombophilia genes, level of antibodies to  $\beta 2$  glycoprotein-1, D-dimer, value of atherogenicity coefficient. Using maximum likelihood method risk function was designed and formula which allows to estimate probability of pre-eclampsia development was made. For practical applications, a graphical representation of likelihood of pre-eclampsia development from the calculated risk function is given. The sensitivity of the proposed model is 82,5% (95% CI 74,2-88,9%), specificity – 90,9% (95% CI 78,3-88,9%). To evaluate the effectiveness this prediction method was tested on a group of 108 pregnant women who were tested in the first trimester. 84 pregnant women were in the group with the predicted low risk ( $P(y) < 0,683$ ) and 24 in the group with a predicted high risk ( $P(y) \geq 0,683$ ) of pre-eclampsia development. Analyzing the effectiveness of a prediction method it was proved that in the group with predicted high risk of PE absolute risk of preeclampsia increased by 54.7% (95% CI 50,3-59,08), PE of mild severity – by 21,34% (95% CI 16,75-25,92), PE of moderate severity – by 33,33% (95% CI 28,7-37,9), preterm delivery – by 30,86% (95% CI 41,8-50,57), cesarean section in preterm labor and placenta abruption – by 9,5% (95% CI 4,8-14,2), fetal distress during labor – by 14,3% (95% CI 9,6-18,97), perinatal losses by 14,2% (95% CI 9,6-18,97), fetal growth retardation – by 42,9% (95% CI 38,3-47,4), the need for neonatal intensive care – by 26,1% (95% CI 21,5-30,6). Practical use of the proposed model allows to identify pregnant women with high risk of pre-eclampsia, to conduct preventive measures, to review plan of prenatal care as for timely hospitalization and to determine fetus state.

Преєклампсія є однією з найважливіших проблем сучасного акушерства. Це пов'язано з високою частотністю цієї патології вагітності (2-8%), що не має тенденції до зниження. Існує ряд факторів, які значно збільшують ризик розвитку преєклампсії (ПЕ) у вагітних. Такими факторами є: плацентарна ішемія, імунна дезадаптація, підвищений вміст ліпопротеїнів низької щільності, оксидативний стрес [1,2,10]. Останнім часом встановлена 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 гена фібриногену  $\beta$  (FGB) і 4G/5G гена інгібітора активатора плазміногену – 1 типу (PAI-1)) в патогенезі багатьох акушерських ускладнень, зокрема і ПЕ [3,6,8-11]. Перераховані фактори, за їх наявності, впливають у сукупності і зазвичай викликають потенціюючий ефект на перебіг вагітності.

Метою дослідження стала розробка та оцінка ефективності способу прогнозування розвитку преєклампсії у вагітних за результатами тесту-

вання генів тромбофілії, рівня антитіл до  $\beta 2$  глікопротеїну 1, рівня Д-димеру, значення коефіцієнта атерогенності.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для реалізації поставленої мети було обстежено 177 жінок у третьому триместрі вагітності. З них 44 з фізіологічним перебігом вагітності, що утворили контрольну групу, яку в цьому розділі будемо називати групою «0». Групу 1А утворили 64 вагітних з гестаційною артеріальною гіпертензією або преєклампсією легкого ступеня. Групу 2В – 69 вагітних з преєклампсією середнього або тяжкого ступеня тяжкості. Вагітні були розділені на групи за величиною артеріального тиску, рівня протеїнурії, деяких додаткових досліджень і відповідно до клінічного протоколу МОЗ України № 676 [4]. У всіх вагітних було проведено забір крові з метою визначення генних поліморфізмів, стану системи гемостазу, обміну ліпідів, рівня антифосфоліпідних антитіл.

Визначення концентрації загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої

щільності (ХСЛПВП), холестерину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів у плазмі крові проводилося на автоматичному аналізаторі «Biochemistry Analyzer 88», з використанням реактивів «Біо-Ла-Тест» (Lachema-Pliva, Чеська Республіка). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували так:  $КА = (ЗХС-ХСЛПВП) / ХСЛПВП$ .

Рівень Д-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 алейспецифічною полімеразною ланцюговою реакцією, з подальшою детекцією методом електрофорезу в 3% агарозному гелі. Використовувався комплект реагентів «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех» (Росія) для визначення поліморфізмів у геномі людини: 675 4G/5G в гені PAI-1, поліморфізм 455 G → A в гені фібриногену β (FIB), мутація 20210 G → A в гені протромбіну.

Визначення сумарних антитіл класів Ig M і Ig G до β2 глікопротеїну 1 (At β2 ГП 1) проводили методом непрямой твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) в сироватці крові за допомогою реагентів виробництва «Orgentec Diagnostica GmbH» (Німеччина).

Маркери прогнозу. Як такі фактори запропоновано розглядати: Д-димер, поліморфізми в геномі людини: 675 4G/5G PAI-1, поліморфізм 455 G → A в гені FIB, мутація 20210 G → A в гені протромбіну; антитіла до β2 глікопротеїну - 1, коефіцієнт атерогенності. Цей вибір заснований на нижчеперелічених фактах.

Маркер – Д-димер. Рівень Д-димеру в 2А групі ( $1,13 \pm 0,09$  мкг/мл) перевищував в 2,35 разу ( $p < 0,001$ ), а в 2В – в 3,17 разу ( $1,52 \pm 0,18$  мкг/мл,  $p < 0,001$ ) показник контрольної групи ( $0,48 \pm 0,03$  мкг/мл).

Маркер – поліморфізм у гені фібриногену β 455 G → A. Кількість нормальних гомозигот гена фібриногену β 455 GG в 2В групі (28,99%) знижено у 2,59 разу порівняно з контрольною групою (75,0%,  $p < 0,05$ ), кількість гетерозигот в 2А групі (35,94%) – в 1,76 разу, у 2В групі (57,97%) – в 2,83 разу більше, ніж у контрольній групі (20,45%,  $p < 0,05$ ).

Маркер – поліморфізм у гені PAI-1 675 5G/4G. Кількість нормальних гомозигот 675 5G/5G гена PAI-1 в групі 2А (18,75%) в 2,9 разу, а в 2В групі (24,64%) в 2,21 разу менше, ніж у контрольній групі (54,55%,  $p < 0,05$ ). Кількість гетерозигот 675 5G/4G гена PAI-1 в 1,58 разу більше в групі 2А (60,94%), а патологічних гомо-

зигот 675 4G/4G гена PAI-1 в 3,61 разу більше в групі 2В (24,64%), ніж у контрольній групі (38,64% і 6,82% відповідно,  $p < 0,05$ ).

Маркер – рівень сумарних антитіл до β2 ГП-1. Істотно вищий рівень сумарних антитіл до β2 ГП-1 класів Ig M, Ig G встановлено у вагітних 2В групи  $6,52 \pm 0,46$  Од/мл проти  $4,02 \pm 0,24$  Од/мл контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Маркер – коефіцієнт атерогенності. Інтегральним показником обміну ліпідів є коефіцієнт атерогенності (КА), що істотно вище в 2А групі ( $3,71 \pm 0,12$ ) в 1,14 разу, у 2В групі ( $3,99 \pm 0,16$ ) – в 1,29 разу, ніж у контрольній групі ( $3,16 \pm 0,15$ ,  $p < 0,05$ ).

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. Висунуті гіпотези перевірялася з використанням статистичних критеріїв, рівень значущості 0,05 [5,7].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджуючи генні поліморфізми, виокремлюємо групу з мутацією в гені протромбіну 20210 G → A. У групі 0 (контрольній) немає вагітних з мутацією в гені протромбіну (мутантні гомозиготи та гетерозиготи). Усі вагітні з мутацією протромбіну опинилися в групі 1А або 1В. Тому наявність гомо- або гетерозиготної мутації в гені протромбіну 20210 G → A є маркером ускладнення гестації розвитку ПЕ. Група вагітних з протромбіновою мутацією становить 19 осіб, серед яких прееклампсію легкого ступеня мали – 3 (16%), прееклампсію середнього або важкого ступеня – 16 (84%). Отже, виявлення мутації в гені протромбіну є маркером розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності, а таких жінок потрібно одразу включити до групи ризику розвитку тяжкої або середньої тяжкості прееклампсії.

Оскільки вагітні з мутацією в гені протромбіну явно потрапляють у групу з гіпертензивними розладами під час вагітності, то з груп 1А і 1В у подальших розрахунках було виключено вагітних, що мають мутацію в гені протромбіну 20210 G → A, а вагітних з ПЕ, що залишилися, було об'єднано в групу 1. Число вагітних у групі 1 становило 114.

Надалі використовуємо такі позначення:  $x_D$  – кількість Д-димеру,  $x_{КА}$  – значення коефіцієнта атерогенності,  $x_{A\beta 2}$  – кількість антитіл до β2 глікопротеїну 1,  $x_{PAI-1}$  – значення PAI-1,  $x_{FGB}$  – значення FGB. Значення  $x_{PAI-1}$  дорівнює 1, якщо ген

нормальний, дорівнює 2, якщо ген гетерозиготний, і дорівнює 3, якщо ген-мутантна (патологічна) гомозигота; аналогічно  $x_{FGB}$  приймає значення 1, 2 і 3. Кожній вагітній приписуємо вектор чинників:  $x=(x_D, x_{KA}, x_{At\beta 2}, x_{PAI}, x_{FGB})$  – результати її лабораторного обстеження.

Виходимо з того, що ймовірність розвитку гіпертензивних розладів у вагітних є функцією:

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

від лінійної комбінації:

$$y=a+b_D x_D+b_{KA} x_{KA}+b_{PAI} x_{PAI}+b_{FIB} x_{FIB}+b_{At\beta 2} x_{At\beta 2} \quad (2)$$

чинників  $x_D, x_{KA}, x_{At\beta 2}, x_{PAI}, x_{FGB}$ . Функцію (2) називаємо функцією ризику, її значення обчислене за значеннями  $x_D, x_{KA}, x_{At\beta 2}, x_{PAI}, x_{FGB}$  та визначає ймовірність розвитку гіпертензивних розладів. Коефіцієнти  $b_d, b_{KA}, b_{At\beta 2}, b_{PAI}, b_{FGB}$  невідомі, вони були оцінені за вибіркою так, щоб залежність ймовірності  $P(y)=P(x_D, x_{KA}, x_{PAI}, x_{FIB}, x_{At\beta 2})$  розвитку гіпертензивних розладів від лі-

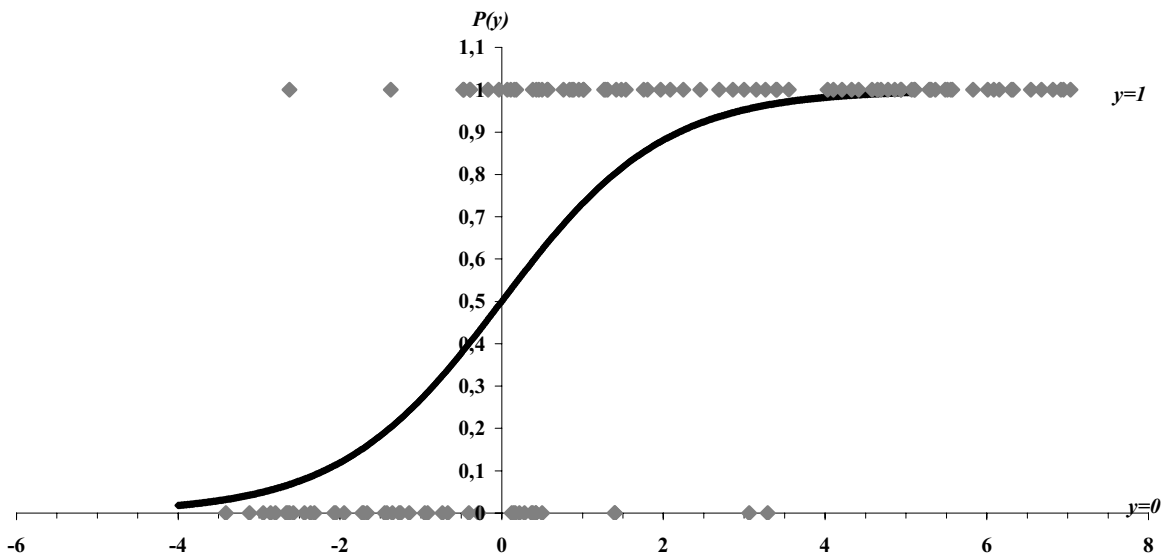
нійної комбінації чинників (2) була найкращою. Відповідну оцінку отримуємо за методом максимальної правдоподібності. Результат:  $a=-11,74, b_D=6,25, b_{KA}=0,8, b_{PAI}=1,08, b_{FIB}=1,25, b_{At\beta 2}=0,49$ . Функція ризику, таким чином, має такий вигляд:

$$y = -11,74+6,25x_D+0,80x_{KA}+1,08x_{PAI}+1,25x_{FIB}+0,49x_{At\beta 2} \quad (3)$$

Ймовірність розвитку гіпертензивних розладів у вагітної з вектором чинників

$$x=(x_D, x_{KA}, x_{At\beta 2}, x_{PAI}, x_{FGB}) \text{ дорівнює: } P(y)=P(x_D, x_{KA}, x_{PAI}, x_{FIB}, x_{At\beta 2})=1/(1+\exp\{-y\})=1/(1+\exp\{-(-11,74+6,25x_D+0,80x_{KA}+1,08x_{PAI}+1,25x_{FIB}+0,49x_{At\beta 2})\}) \quad (4)$$

Графік функції  $P(y)=1/(1+\exp\{-y\})$  зображено на рисунку. На осі абсцис відкладені значення у функції ризику, на осі ординат - значення ймовірностей  $P(y)$  розвитку прееклампсії. Для наочності отримані значення у до 0 і 1 груп позначені на осях  $y=0$  і  $y=1$  відповідно.



**Графік залежності ймовірності  $P(y)$  розвитку прееклампсії від значення у функції ризику**

Примітка. • - значення функції ризику: на осі  $y=0$  для вагітних з групи 0, на осі  $y=1$  для вагітних з групи 1

Залежність (4) ймовірності  $P(y)$  розвитку прееклампсії від значення у функції ризику можемо оцінити різні частотні характеристики, пов'язані з ризиком розвитку ПЕ. Зокрема, можемо визначити значення у функції ризику, перевищення якої у вагітної з ймовірністю більшої  $P$  відносить її до групи високого ризику розвитку прееклампсії. Наприклад, для  $P$  рівних 0,75; 0,80; 0,90; 0,95 маємо відповідно  $P(1,099)=0,75$ ;  $P(1,386)=0,80$ ;  $P(2,197)=0,90$ ;  $P(2,944)=0,95$ . Якщо у вагітної значення функції ризику

дорівнює 1,099 (або більше), то з ймовірністю не меншою 0,75 вона опиниться в групі високого ризику розвитку прееклампсії (у середньому зі 100 вагітних зі значенням функції ризику 2,944 (або більше) не менше ніж у 75 будуть гіпертензивні розлади). Для вагітних зі значенням функції ризику 2,944 (або більше) ймовірність опинитися в групі високого ризику дорівнює 0,95 (у середньому на 100 вагітних зі значенням функції ризику перевищує 2,944, близько 95 будуть мати гіпертензивні розлади).

Для зручності практичного використання потрібно розрахувати значення у функції ризику за формулою (3). Потім, використовуючи рис., відкласти отримане значення на осі абсцис і, піднявши вгору перпендикуляр до перетину з кривою, дізнатися значення  $P(y)$  ймовірності розвитку прееклампсії для цієї вагітної.

Аналіз отриманих нами результатів свідчить про те, що при значенні  $P(0,765)=0,683$  число вагітних з фактичною і прогнозованою кількістю прееклампсії різко підвищується, а число здорових – падає. Тому значення  $P(0,765)=0,683$  визначено як критичне. Перевищення такого показника свідчить про те, що вагітну потрібно відносити до групи високого ризику розвитку прееклампсії. Чутливість запропонованої моделі становить 82,5% (95% ДІ 74,2-88,9%), специфічність - 90,9% (95% ДІ 78,3-97,5%).

*Приклад визначення ймовірності розвитку прееклампсії.* Вагітна М, результати обстеження: Д-димер=1,1 мкг/мл, антитіла до  $\beta 2$ ГП - 1=3,7 Од/мл, результати генетичного тестування: PAI-1 675 5G/4G – гетерозигота, фібриноген  $\beta$  455 GG – нормальна гомозигота, коефіцієнт атерогенності - 3,3. Тобто вектор чинників  $(x_D, x_{КА}, x_{А\beta 2}, x_{РАІ}, x_{FGV})=(1,1; 3,3; 3,7; 2; 1)$ ; значення функції ризику:

$$y = -11,74 + 6,25 \cdot 1,1 + 0,80 \cdot 3,3 + 1,08 \cdot 2 + 1,25 \cdot 1 + 0,49 \cdot 3,7 = 2,998.$$

Відповідно до формули (4) ймовірність  $P(y)$  розвитку ПЕ у вагітної М становить:

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

Значення  $P(2,998)=0,952$  означає, що вагітна відноситься до групи високого ризику розвитку прееклампсії.

Для оцінки ефективності спосіб прогнозування розвитку прееклампсії був апробований на групі з 108 вагітних, які були протестовані в 1 триместрі. 84 вагітних склали групу з прогнозованим низьким ризиком ( $P(y) < 0,683$ ) і 24 з прогнозованим високим ризиком ( $P(y) \geq 0,683$ ) розвитку ПЕ. У 14,3% пацієнток групи високого ризику і 3,7% групи низького ризику вагітність перервалася в термін 10-14 тижнів, тому надалі вони були виключені з дослідження. У тих, що залишилися, надалі були оцінені результати вагітності та пологів, розраховане абсолютне зниження (збільшення) ризику з 95 % довірчим інтервалом. Аналізуючи ефективність способу прогнозування, було доведено, що в групі прогнозованого високого ризику розвитку ПЕ абсолютний ризик розвитку прееклампсії збільшено на 54,7% (95% ДІ 50,3-59,08), ПЕ легкого ступеня на 21,34% (95% ДІ 16,75-25,92), ПЕ

середнього ступеня на 33,33% (95% ДІ 28,7-37,9), передчасних пологів на 30,86% (95% ДІ 41,8-50,57), кесаревого розтину під час дострокових пологів та ПВНРП на 9,5% (95% ДІ 4,8-14,2), дистресу плода під час пологів на 14,3% (95% ДІ 9,6-18,97), перинатальних втрат на 14,2% (95% ДІ 9,6-18,97), ЗРП на 42,9% (95% ДІ 38,3-47,4), потребі новонародженого в інтенсивній терапії на 26,1% (95% ДІ 21,5-30,6), зменшення кількості новонароджених, які будуть виписані додому, на 32,1% (95% ДІ 30,7-33,3).

Таким чином, у групі, де прогнозовано високий ризик, розраховані ризики розвитку ПЕ, передчасних та ускладнених пологів, дистресу плода, ЗРП, перинатальних втрат, необхідності лікування новонародженого у відділенні інтенсивної терапії, які значно перевищували ризики в групі низького ризику, що свідчить про високу інформативність розробленого методу прогнозування ПЕ, а також про те, що комплекс чинників, що включені до способу прогнозування, дають змогу не лише прогнозувати розвиток ПЕ, а й здатність розвитку інших ускладнень, які трапляються при ПЕ.

## ВИСНОВКИ

1. Мутації в гені протромбіну є маркером розвитку прееклампсії у вагітних. При наявності мутації в гені протромбіну вагітну слід включити до групи ризику розвитку прееклампсії тяжкого або середнього ступеня тяжкості.

2. Запропоновано модель залежності ймовірності розвитку гіпертензивних розладів у вагітних від значення Д-димера, коефіцієнта атерогенності, кількості антитіл до  $\beta 2$  глікопротеїну 1, наявності поліморфізму 455G  $\rightarrow$  А в гені фібриногену  $\beta$  і 4G/5G в гені інгібітора активатора плазміногену - 1 типу. У моделі враховується не тільки внесок кожного фактора, але і їх сукупний внесок у розвиток прееклампсії.

3. Запропонована модель має хороші прогностичні властивості, що дозволяє з великою ймовірністю оцінити ймовірність ризику розвитку прееклампсії.

4. Використання в практиці запропонованої моделі дозволяє виявити вагітних групи ризику розвитку прееклампсії за результатами тестування генів тромбофілії, рівнем антитіл до  $\beta 2$  глікопротеїну 1, рівня Д-димера, значенням коефіцієнта атерогенності, проводити у них профілактичні заходи, переглянути план спостереження за вагітною в бік своєчасної госпіталізації, призначення медикаментозних засобів, визначення стану плода.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Макацария А.Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе.-М.: Триада Х, 2003. – 904 с.
2. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений / Л.В. Ванько, В.Г. Сафронова, Н.К. Матвеева, Г.Т. Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264с.
3. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности: метод. 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.
4. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: Наказ від 31.12.2004 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2004. – № 676.
5. 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.
6. Роль молекулярно-генетических факторов тромбофилии в развитии преэклампсии у женщин восточного региона Украины / В.К. Чайка, Е.Н. Носенко, Б. Мертил [и др.] // Таврич. мед.-биол. вестник. – 2010. – Т. 148, №3. – С.222-224.
7. Турчин В.Н. Теория вероятностей и математическая статистика. Основные понятия, примеры и задачи / В.Н. Турчин. – Днепропетровск: ИМА-ПРЕСС, 2012. – 576 с.
8. -455G/A beta-fibrinogen gene polymorphism, factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation and MTHFR C677T, and placental vascular complications / R.C. Camilleri, D. Peebles, C. Portmann [et al.] // Blood Coagulation Fibrinolysis. – 2004. – Vol. 15, N 2. – P.139-147.
9. Brenner B. Thrombophilia and pregnancy complications / B. Brenner // Pathophysiol. Haemost. Thromb. – 2006 – Vol. 35, N 1-2 – P. 28-35.
10. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology / A.C. Palei, F.T. Spradley, J.P. Warrington [et al.] // Acta. Physiol. – 2013. – Vol 208, N 4. – P. 224-233.
11. Relationship between thrombophilic disorders and type of severe early hypertensive disorders of pregnancy / W.Ganzevoort, A. Rep, J.I. DeVries [et al.] // Hypertens. Pregnancy. – 2007.–Vol. 26, N 4 –P. 433-445.

**REFERENCES**

1. Makatsariya AD, Bitsadze VO. [Thrombophilia and antithrombotic therapy in obstetric practice]. M.: Triada Kh. 2003; 904 p. Russian.
2. Van'ko LV, Safronova VG, Matveeva NK, Sukhikh GT. [Oxidative stress in the genesis of obstetric complications]. M.: GEOTAR-Media. 2010; 264 p. Russian.
3. Baranov VS, Ivashchenko TE, Glotov AS. [Determination of genetic predisposition to certain diseases common in pregnancy: guidelines]. SPb.: «Iz-vo N-L». 2009; 68 p. Russian.
4. [On approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care: Order of 31.12.2004 № 676]. Ministerstvo okhoroni zdorov'ya Ukraïni. K; 2004. Ukrainian.
5. Maksimov SA, Zinchuk SF, Davydova EA, Zinchuk VG. [Risks and their evaluation in biomedical research: guidelines].– Kemerovo, 2010; 28 p. Russian.
6. Chayka VK, Nosenko EN, Mertil B. [The role of molecular genetic factors of thrombophilia in the development of preeclampsia, in women of eastern region of Ukraine]. Tavr. med.-biol. vestnik. 2010;148(3):222-224. Russian.
7. Turchin VN. [Probability theory and mathematical statistics. Basic concepts, examples and problems]. Dnepropetrovsk: IMA-PRESS. 2012; 576 p. Russian.
8. Camilleri RC, Peebles D, Portmann C. -455G/A beta-fibrinogen gene polymorphism, factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation and MTHFR C677T, and placental vascular complications. Blood Coagulation Fibrinolysis. 2004;15 (2):139-147.
9. Brenner B. Thrombophilia and pregnancy complications. Pathophysiol. Haemost. Thromb. 2006; 35(1-2): 28-35.
10. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. Acta. Physiol. 2013; 208 (4): 224-233.
11. Ganzevoort W, Rep A, DeVries JI. Relationship between thrombophilic disorders and type of severe early hypertensive disorders of pregnancy. Hypertens. Pregnancy. 2007; 26 (4): 433-445.

Стаття надійшла до редакції  
24.01.2014

