

7. Chappell LC, Seed P, Enye S. Clinical and geographical variation in prophylactic and therapeutic treatments for pre-eclampsia in the UK. *BJOG*. 2010;117(6):695-700.

8. Woodham PC, Boggess KA, Gardner MO. Routine antenatal thrombophilia screening in high-risk pregnancies: a decision analysis. *Am. J. Perinatol*. 2011;28(6):495-500.

9. Milne F, Redman C, Walker J. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of preeclampsia in the community. *BMJ*. 2005;330:576-80.

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

Стаття надійшла до редакції  
12.11.2014



УДК 618.39-021.3:616-005.6:575.113

**К.В. Воронін,  
Н.В. Давиденко<sup>1</sup>,  
Т.О. Лоскутова**

## **МУЛЬТИГЕННІ ФОРМИ ТРОМБОФІЛІЇ ПРИ ЗВИЧНОМУ НЕВИНОШУВАННІ ПЛОДА**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

*кафедра акушерства та гінекології*

*(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Потапов)*

*вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна*

*КЗ «Дніпропетровський центр первинної медико-санітарної допомоги № 3»<sup>1</sup>*

*(гол. лікар – О.П. Ральченко)*

*вул. Панікахи, 53, Дніпропетровськ, 49040, Україна*

*SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine"*

*Department of obstetrics and gynecology*

*Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine*

*MI "Dnipropetrovsk center of primary health care N 3»<sup>1</sup>*

*Panikahy str., 53, Dnipropetrovsk, 49040, Ukraine*

*e-mail: natali2303@yandex.ua*

**Ключові слова:** вагітність, звичне невиношування, поліморфізм генів, тромбофілія, група ризику

**Key words:** pregnancy, habitual miscarriage, gene polymorphism, thrombophilia, risk group

**Реферат.** Мультигенные формы тромбофилии при обычном невынашивании плода. Воронин К.В., Давиденко Н.В., Лоскутова Т.А. невынашивание беременности является актуальной проблемой современного акушерства. Частота невынашивания беременности составляет 10-25% всех беременностей, а привычное невынашивание беременности наблюдается у 5%. Привычное невынашивание беременности рассматривается как типичное мультифакториальное заболевание, то есть сочетанный результат экспрессии функционально ослабленных вариантов многих генов на фоне неблагоприятных внешних и внутренних факторов. Генетическая природа привычного невынашивания беременности включает группы генов, отвечающих за нарушения в системе гемостаза и эндотелиальной дисфункции. Целью исследования стало определение частоты и роли сочетаний аллельных вариантов генов тромбофилии и эндотелиальной дисфункции в развитии привычного невынашивания беременности. 109 женщин с привычным невынашиванием беременности и 34 условно здоровых беременных были протестированы с помощью аллель специфической полимеразной цепной реакции и определены генетические полиморфизмы факторов свертывания крови и фибринолиза (1691 G → A фактора V Leiden, 20210 G → A протромбина, 5G / 4G PAI-1, -455 G → A фибриногена β) и эндотелиальной дисфункции (192 Q → R PON-1, 677 C → T MTHFR). Проведенное исследование показало целесообразность обследования женщин с привычным невынашиванием беременности на наличие наследственных дефектов в системе гемостаза (мутации генов фактора V Leiden, протромбина 20210G → A, полиморфизм гена PAI-1 5G/4G, фибриногена β -455 G → A) и эндотелиальной дисфункции

(полиморфизм гена MTHFR 677 C → T). Обнаружена высокая частота мультигенных форм тромбофилии (два и более дефекта) у пациенток с привычным невынашиванием беременности – 80,7%. При этом наиболее часто определялись патологические полиморфизмы, которые обуславливают дефекты фибринолиза в сочетании с дисфибриногенемией.

**Abstract. Multigenic forms of thrombophilia in habitual miscarige. Voronin K.V., Davidenko N.V., Loskutova T.O.** Miscarriage is an actual problem of modern obstetrics. The frequency of miscarriage is 10-25% of all pregnancies, and habitual abortion occurs in 5%. Habitual miscarriage is considered as a typical multifactorial disease, being the result of expression of functionally weakened versions of many genes on the background of adverse external and internal factors. The genetic nature of habitual miscarriage includes groups of genes responsible for hemostatic disorders and endothelial dysfunction. The aim of the study was to determine the frequency and the role of combination of allelic variants of thrombophilia genes and endothelial dysfunction in the development of habitual miscarriage. 109 women with recurrent miscarriage and 34 apparently healthy pregnant women were tested with allele specific polymerase chain reaction and genetic polymorphisms of coagulation factors and fibrinolysis (1691 G → A factor V Leiden, 20210 G → A prothrombin, 5G/4G PAI-1, -455 G → A fibrinogen β) and endothelial dysfunction (192 Q → R PON-1, 677 C → T MTHFR) were identified. The study showed the expediency of examination of women with habitual miscarriage for the presence of an inherited defect in the hemostatic system (gene mutations factor V Leiden, prothrombin 20210G → A, polymorphism of PAI-1 5G / 4G, fibrinogen β -455 G → A) and endothelial dysfunction (MTHFR gene polymorphism 677 C → T). A high frequency of multigene form of thrombophilia (two or more defects) in patients with habitual miscarriage - 80.7% was detected. Pathologic polymorphisms that cause fibrinolysis defects in combination with dysfibrinogenemia were identified the most frequently.

Невиношування вагітності є актуальною проблемою сучасного акушерства. Частота невиношування вагітності (НВ) становить 10-25 % всіх вагітностей [1]. У структурі НВ 5 % займає звичне невиношування вагітності (ЗНВ), яке передбачає дві і більше послідовні втрати вагітності в терміні до 16 тижнів [5]. У світовій літературі останніх років репродуктивні втрати об'єднані в синдром звичної втрати плода, який включає: один або більше мимовільних викиднів на терміні 10 тижнів і більше (включаючи розвиток вагітності); мертвонародження, неонатальна смерть як ускладнення передчасних пологів, тяжкої прееклампсії або плацентарної недостатності; три або більше мимовільні викидні на преембріонічній або ранній ембріонічній стадії, коли виключені анатомічні, генетичні й гормональні причини невиношування [6]. Однією з причин ЗНВ є різні генетичні чинники. На цей час вважається, що ЗНВ може бути зумовлено не тільки хромосомними аномаліями, а й генетичними мутаціями і є результатом вираженої спадкової схильності [2, 3]. Слід розглядати ЗНВ як типове мультифакторіальне захворювання, тобто поєднаний результат експресії функціонально ослаблених варіантів багатьох генів на тлі несприятливих зовнішніх і внутрішніх факторів. Генетична природа ЗНВ включає кілька груп генів, відповідальних за невиношування вагітності. Поліморфізм генів факторів згортання (1691 G → A фактора V Leiden, 20210 G → A протромбіну, 455 G → A фібрिनогену β, інгібітора активатора плазміногену 1-го типу (PAI-1)) супроводжується як розвитком венозних тромбоемболічних ускладнень,

так і може призводити до виникнення суто акушерських ускладнень. Розвиток останніх пов'язано з посилюванням фізіологічної гіперкоагуляції під час вагітності, активізацією процесів внутрішньосудинного тромбозу, порушенням глибини і якості імплантації, розвитку плаценти. Відомо, що в жінок, що мали викидні до 12 тижнів вагітності, частіше за інших зустрічаються такі акушерські ускладнення, як прееклампсія тяжкого ступеня, синдром затримки росту плода, внутрішньоутробна загибель плода, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти [8]. Дослідники проблеми тромбофілії в різних країнах світу незалежно один від одного одержали дані про домінуючу роль придбаної і генетично зумовленої тромбофілії, а також їхніх поєднань у розвитку ЗНВ [3, 6, 8, 11]. За узагальненими даними світової літератури роль тромбофілії в структурі причин ЗНВ становить від 40% до 75% [4].

Докази мультифакторіальної природи ЗНВ обґрунтовують необхідність розширити спектр аналізованих ДНК-поліморфізмів при встановленні причин невиношування. G. Larciprete et al. (2010) визначили, що деякі тромбофілії, а також їх поєднання несуть значно вищий ризик для результатів вагітності [10]. Потрібно зауважити на необхідності додаткового дослідження генів «ендотеліальної дисфункції» (метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR 677 C→T), параоксонази 1 (PON 1 192 Q→R) у сукупності з генетичними формами тромбофілії (поліморфізм генів 1691 G→A фактора V Leiden, 20210 G→A протромбіну, 455 G→A фібрिनогену β) для пояснення індивідуальних відмінностей у виникненні

ЗНВ вагітності. Однак питання, пов'язані з можливим поєднаним впливом патологічних поліморфізмів генів системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції на розвиток ЗНВ, залишаються до кінця не з'ясованими.

Мета дослідження: визначити частоту та з'ясувати ролі поєднань алельних варіантів генів тромбофілії та ендотеліальної дисфункції в розвитку звичного невиношування вагітності.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для виконання поставленої мети було обстежено 143 жінки в першому триместрі вагітності. Основну групу (О) склали 109 жінок зі звичним невиношуванням вагітності. Контрольну групу (К) склали 34 умовно здорових вагітних з необтяжливим анамнезом та перебігом вагітності без наявності факторів ризику розвитку невиношування. Для постановки діагнозу звичного невиношування вагітності послуговувались Наказом МОЗ України № 624 від 03.11 2008 року [5], а саме: дві або більше вагітності поспіль, що закінчились викиднем.

Дослідження генетичних поліморфізмів проводили за допомогою алельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції, з подальшою детекцією методом електрофорезу в 3 % агарозному гелі. Визначали генетичні поліморфізми факторів згортання крові та фібринолізу (1691 G→A фактора V Leiden, 20210 G→A протромбіну, 5G/4G PAI-1, -455 G→A фібриногену β) та ендотеліальної дисфункції (192 Q→R PON-1, 677 C→T MTHFR), для чого використовували комплект реагентів «SNP-експрес» виробництва НВФ «Літех» (Росія).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері. Для обчислень використовували комп'ютерні програми Microsoft Excel 2010 і Graph Pad Prism для «Windows». Застосовували методи параметричної та непараметричної статистики. Нормальність розподілу кількісних ознак оцінювалась за допомогою критеріїв Шапіро-Уїлка. Для порівняння досліджуваних груп використовувались непарний t-тест, критерій  $\chi^2$  з перетворенням таблиць спряженості та поправкою Йейтса. Розраховували відношення шансів (OR – odds ratio) з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Основним для всіх розрахунків вважали рівень достовірності  $p < 0,05$  [7, 9].

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок в О групі був вірогідно більшим ( $30,6 \pm 0,7$  року), ніж у К групі ( $25,8 \pm 0,8$  року,  $p < 0,05$ ), що зумовлено тим, що ця

вагітність була не першою, а в анамнезі пацієнтки вже мали вагітності. Середня кількість вагітностей на одну жінку в О групі ( $3,0 \pm 0,3$ ) була в двічі більшою, ніж у К групі ( $1,5 \pm 0,1$ ,  $p < 0,05$ ), що пояснюється тим, що попередні вагітності у них частіше закінчувалися перериванням. Два мимовільні аборти в О групі мали 79 (72,5%) жінок, три – 15 (13,8 %), чотири – 1 (0,9%), 14 (12,8%) мали один мимовільний аборт та передчасні пологи поспіль.

Аналіз результатів тестування генів-регуляторів системи гемостазу та «ендотеліальної дисфункції» виявив високу частоту патологічних поліморфізмів у пацієток зі ЗНВ (табл. 1).

Аналізуючи частоту генотипів гена протромбіну (20210 G→A) (табл. 1), виявлено, що гетерозиготний варіант 20210 GA притаманний лише групі зі ЗНВ ( $p < 0,001$ , OR=26,47; 95 % ДІ 1,6-445,7), а гомозиготний варіант 20210 GG має проєктивні властивості ( $p < 0,001$ , OR=0,03; 95 % ДІ 0,002-0,58). Подібні зміни стосуються і поліморфізму гена фактора V Leiden. Носії гетерозиготного варіанту 1691 GA гену фактора V Leiden в 3,8 разу частіше спостерігались в О групі ( $p < 0,05$ , OR=5,3; 95 % ДІ 1,5-18,5), а генотипу 1691 GG в 1,4 разу частіше реєструвались у К групі ( $p < 0,05$ , OR=0,18; 95 % ДІ 0,05-0,63).

Порівнюючи частоти генотипів PAI-1 5G/4G визначено, що генотип 5G/5G має захисні властивості щодо розвитку ЗНВ та зустрічається в 3,4 разу частіше у вагітних К групи ( $p < 0,001$ , OR= 0,16, 95% ДІ 0,07-0,36), ніж в О групі (табл. 1). Носії патологічної гомозиготи гена PAI-1 4G/4G реєструвались у 5,4 разу частіше в О групі ( $p < 0,05$ , OR=7,5; 95% ДІ 1,7-33,39). Щодо поліморфізму гена фібриногену β -455 G→A, то носії генотипу -455 AA у 8,55 разу частіше реєструвались в О групі ( $p < 0,001$ , OR= 9,7, 95 % ДІ 1,3-74,16).

Аналіз частот генотипів MTHFR 677 C→T виявив зниження частоти нормального генотипу CC у групі О (табл. 1). Його частота знижена в 2,1 разу порівняно з К групою ( $p < 0,001$ , OR=0,18, 95% ДІ 0,07-0,43). Кількість гетерозигот 677 CT MTHFR в О групі перевищувала значення К групи в 1,9 разу ( $p < 0,05$ , OR=2,6; 95% ДІ 1,0-6,2). Носії патологічної гомозиготи 677 TT реєструвались лише в О групі ( $p < 0,05$ , OR=21,7; 95% ДІ 1,3-368,6).

На підставі отриманих даних можна припустити, що поліморфізм у генах системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції створює несприятливий фон для виношування вагітності. Ми вважаємо, що це пов'язано з тим, що

відбувається десинхронізація локальних процесів фібринолізу і фібриноутворення при імплантації. У цьому випадку протеїназ, синтезований бластоцистою, стає відносно недостатнім, щоб

зруйнувати матрикс в ендометрії і впровадитися на достатню глибину, що призводить до недостатньої інвазії трофобласту [6, 8], і може призвести до переривання вагітності.

Таблиця 1

## Частота генотипів та алелів у вагітних досліджуваних груп, n (P %)

Групи дослідження	Генотип			Алелі	
<b>Протромбін 20210 G → A</b>					
	GG	GA	AA	20210G	20210A
O (n=109)	77 (70,6)*	30 (27,5)*	2 (1,8)	184 (84,8)*	34 (15,6)*
K (n=34)	34 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	68 (100,0)	0 (0,0)
<b>Leiden 1691 G → A</b>					
	GG	GA	AA	1691G	1691A
O (n=109)	71 (65,1)*	37 (33,9)*	1 (0,9)	179 (82,1)*	39 (17,9)*
K (n=34)	31 (91,2)	3 (8,8)	0 (0,0)	65 (95,6)	3 (4,4)
<b>PAI-1 5G/4G</b>					
	5G/5G	5G/4G	4G/4G	5G	4G
O (n=109)	18 (16,5)*	56 (51,4)	35 (32,1)*	92 (42,2)*	126 (57,8)*
K (n=34)	19 (55,9)	13 (38,2)	2 (5,9)	5 (75,0)	17 (25,0)
<b>Фібриноген β -455 G → A</b>					
	GG	GA	AA	-455G	-455A
O (n=109)	38 (34,9)*	44 (40,4)	27 (24,8)*	120 (55,0)*	98 (45,0)*
K (n=34)	25 (73,5)	8 (23,5)	1 (2,9)	58 (85,3)	10 (14,7)
<b>MTHFR 677C → T</b>					
	CC	CT	TT	677C	677T
O (n=109)	40 (36,7)*	48 (44,0)*	21 (19,3)*	128 (58,7)*	90 (41,3)*
K (n=34)	26 (76,5)	8 (23,5)	0 (0,0)	60 (88,2)	8 (11,8)
<b>Параоксоназа 1 192 Q → R</b>					
	QQ	QR	RR=	192Q	192R
O (n=109)	71 (65,1)	30 (27,6)	8 (7,3)	172 (78,9)	46 (21,1)
K (n=34)	25 (73,5)	7 (20,6)	2 (5,9)	57 (83,8)	11 (16,2)

Примітка. \* - різниця показників статистично вірогідна з K групою (p<0,05).

Аналізуючи патологічні алелі досліджуваних поліморфізмів, встановлено, що найбільший вплив на розвиток ЗНВ мають алель 20210A гена

протромбіну та 677T MTHFR (табл. 2). Алель 192 R гена параоксонази 1 не має істотного впливу на розвиток ЗНВ.

Таблиця 2

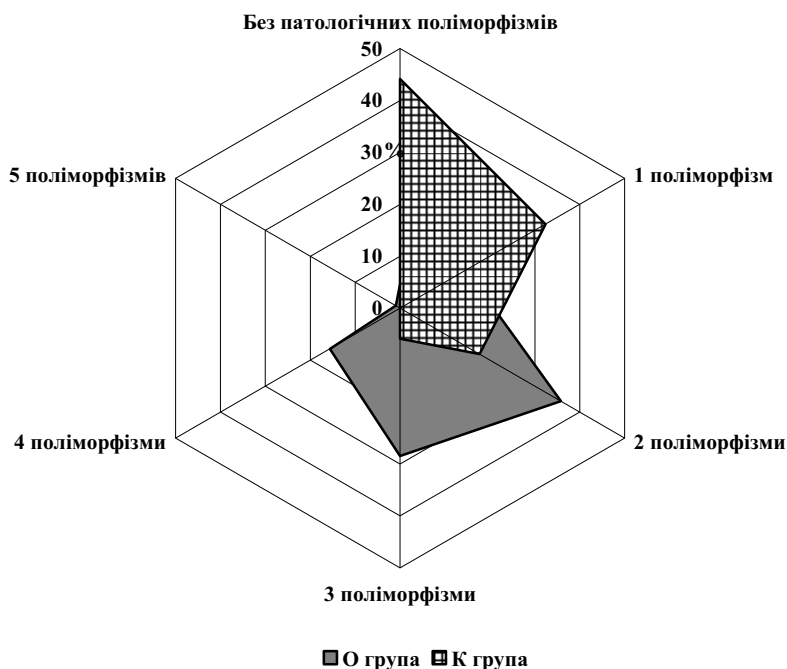
**Показник відношення шансів  
розвитку звичного невиношування  
вагітності за наявності патологічних  
алелів генів системи гемостазу  
та ендотеліальної дисфункції**

Алель	OR	95 % ДІ
Протромбін 20210 А	28,05	1,7-464,3
Фактор V Leiden 1691 А	4,7	1,4-15,8
РАІ-1 4G	4,1	2,2-7,6
Фібриноген β -455 А	9,7	1,3-74,16
МТНFR 677 Т	21,66	1,3-368,6
Параоксоназа 1 192 R	1,4	0,6-2,9

Оскільки ЗНВ є багатофакторіальним захворюванням, то в її виникненні відіграють роль не лише патологічні поліморфізми окремих генів, але і їх сумісний вплив, за якого виявляють потенціювання їхньої дії. Як поєднання несприятливих генотипів розглядалися: гомо- і

гетерозиготні мутації гена протромбіну 20210 GA, AA, гена FV Leiden 1691 GA, AA, гомо- і гетерозиготні поліморфізми генів РАІ - 1 5G/4G, 4G/4G, гена FGB 455GA, AA, монозиготні поліморфізми PON - 1 192RR, МТНFR 677 ТТ. Аналізуючи розподіл поєднань патологічних варіантів генів, ми встановили, що вони частіше зустрічалися у вагітних зі ЗН (рис. 1).

Одночасне існування двох та більше патологічних поліморфізмів визначено у 88 (80,7%) жінок О групи проти 8 (23,5%) групи К ( $p < 0,001$ , OR= 13,6, 95% ДІ 5,4-34,3). Наявність трьох патологічних поліморфізмів збільшує шанси розвитку ЗНВ у 6,36 разу ( $p < 0,05$ , 95% ДІ 1,4-28,2), чотирьох у 13,05 разу ( $p < 0,01$ , 95% ДІ 0,76-223,2). Було виявлено вірогідну різницю поєднань алельних варіантів генів РАІ-1 5G/4G, 4G/4G та фібриногена β -455 GA, -455 AA між жінками зі ЗНВ та контрольною групою, які окремо (25,7% проти 14,7%) або в комбінації з іншими патологічними поліморфізмами в жінок О групи (55,9%) зустрічались вірогідно частіше, ніж у К групі (26,5%,  $p < 0,05$ , OR=3,5, 95% ДІ 1,5-8,3).



**Рис. 1. Частота виявлення асоціацій поліморфних варіантів генів системи гемостазу та ендотеліальної дисфункції у вагітних зі звичним невиношуванням вагітності та у групі контролю**

Отже, існування патологічних генних поліморфізмів, що потенціюють взаємні ефекти через одні й ті ж механізми, при цьому самі мають менші тромбогенні властивості або поєднання таких форм, при яких задіяні різні механізми виникнення невиношування вагітності, збільшують ризик її виникнення та мають бути враховані при обстеженні вагітних або при плануванні вагітності.

### ВИСНОВКИ

1. Проведене дослідження показало доцільність обстеження жінок зі звичним невиношуванням вагітності в анамнезі на наявність

спадкових дефектів у системі гемостазу (мутації генів фактора V Leiden, протромбіну 20210G → A, поліморфізм гена PAI-1 5G/4G, фібриногена β-455 G → A) та ендотеліальної дисфункції (поліморфізм гена MTHFR 677 C → T).

2. Виявлена висока частота мультигенних форм тромбофілії (два і більше дефекти) у пацієнок зі звичним невиношуванням вагітності - 80,7%. При цьому найбільш часто виявлялися патологічні поліморфізми, що зумовлюють дефекти фібринолізу в поєднанні з дисфібриногенемією.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Веропотвелян Н.П. Наследственные тромбофилии у женщин со спорадическими и привычными репродуктивными потерями в первом триместре беременности / Н.П. Веропотвелян // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2014. - № 1. - С. 64-72.

2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. – СПб.: «Из-во Н-Л», 2009. – 528 с.

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.: «Из-во Н-Л», 2009. – 68 с.

4. Плужникова Т.А. Опыт применения фолацина у женщин с репродуктивными потерями и гипергомоцистеинемией // Проблемы репродукции. – 2008. – Т. 14, № 2. - С. 77-79.

5. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: наказ від 03.11.2008 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – К., 2008. – № 624.

6. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии: Руководство для

врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова, Е.Б. Передеряева [и др.]. – М.: Триада – Х, 2008. – 152 с.

7. 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.

8. Роль мутаций в генах FII, FV и MTHFR у пациенток с привычным невынашиванием / М.Б. Шаманова, И.К. Гоголевская, Е.Г. Лебедева, М.А. Курцер // Проблемы репродукции. – 2009. - № 1. – С. 104-107.

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

10. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? / G. Larciprete, F. Rossi, T. Deaibess [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res.- 2010. - Vol. 36, N 5. – P. 996-1002.

11. The association of idiopathic recurrent early pregnancy loss with polymorphisms in folic acid metabolism-related genes/ Y. Cao, Z. Zhang, Y. Zheng [et al.] // Genes Nutrition. – 2014. – Vol. 9, N 3. – P. 1-8.

## REFERENCES

1. Veropotvelyan NP. [Hereditary thrombophilia in women with sporadic and familiar reproductive losses in the first trimester of pregnancy]. Reproductive health. Vostochnaya Evropa. 2014;1:64-72. Russian.

2. Baranov VS. [Genetic passport - the basis of individual and predictive medicine]. SPb.: «Iz-vo N-L». 2009;528. 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. Russian.

4. Pluzhnikova TA. [Experience in the use of folic acid in women with reproductive losses and hyperhomocysteinemia]. Problemy reproduktsii: nauchno-prakticheskiy zhurnal. 2008;14(2):77-79. Russian.

5. [On approval of clinical protocols for obstetric and gynecological care: Order of 03.11.2008 № 624]. Ministerstvo okhoroni zdorov'ya Ukraini. K; 2004. Ukrainian.

6. Makatsariya AD, Bitsadze VO, Baymuradova SM, Perederyeva EB. [Prevention of recurrent pregnancy complications in terms of thrombophilia. Guide for Physicians]. M. Triada Kh. 2008;152. Russian.

7. Maksimov SA, Zinchuk SF, Davydova EA, Zinchuk VG. [Risks and evaluation in biomedical research: guidelines]. Kemerovo. 2010;28. Russian.

8. Shamanova MB, Gogolevskaya IK, Lebedeva EG, Kurtser MA. [The role of mutations in the genes of FII, FV and MTHFR in patients with recurrent pregnancy loss]. Problemy reproduktsii. 2009;1:104-107. Russian.

9. Turchin VN. [Probability theory and mathematical statistics. Basic concepts, examples and tasks]. Dnipropetrovsk: IMA-PRESS. 2012;576. Russian.

10. Cao Y, Zhang Z, Zheng Y, Yuan W, Wang J, Liang H, Chen J, Du J. The association of idiopathic recurrent early pregnancy loss with polymorphisms in

folic acid metabolism-related genes. Genes and nutrition. 2014;9(3):1-8.

11. Larciprete G, Rossi F, Deaibess T. Double inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: fashion or science? J. Obstet. Gynaecol. Res. 2010;36(5):996-1002.

Стаття надійшла до редакції  
23.12.2014



УДК 616.24-007.272-036.1-002.1:615.859

**К.Ю. Гашинова**

## **ЗАГОСТРЕННЯ ХОЗЛ: ФАКТОРИ, ЩО ВЛИВАЮТЬ НА ТРИВАЛІСТЬ ГОСПІТАЛІЗАЦІЙ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра факультетської терапії та ендокринології  
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of faculty therapy and endocrinology  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: gashynova@mail.ru

**Ключові слова:** ХОЗЛ, загострення, госпіталізація  
**Key words:** COPD, exacerbation, hospitalisation

**Реферат. Обострение ХОБЛ: факторы, влияющие на длительность госпитализаций. Гашинова Е.Ю.**  
Изучение причин удлинения сроков госпитализации при обострении ХОБЛ может способствовать оптимизации лечения, снижению затрат на пациента и позволит избежать повторения таких эпизодов. Целью работы было определение показателей, влияющих на длительность пребывания в стационаре пациентов в связи с обострением ХОБЛ. Проведен ретроспективный анализ историй болезней стационарных больных, госпитализированных с диагнозом «обострение ХОБЛ» в терапевтическое отделение КУ «Днепропетровская шестая городская клиническая больница» Днепропетровского областного совета на протяжении трех лет. Установлено, что возраст, рост, количество сопутствующих заболеваний, наличие каких-либо симптомов или изменений в лабораторных анализах не влияют на длительность госпитализаций вследствие обострения ХОБЛ. Независимо от частоты поступлений в стационар, длительность пребывания в отделении умеренно позитивно и достоверно коррелирует со стадией заболевания ( $R = 0,516$ ,  $p < 0,001$ ). Снижение показателей функции внешнего дыхания, особенно  $ОФВ_1$ , достоверно увеличивает сроки пребывания в стационаре как при однократной ( $R = -0,457$ ,  $p < 0,001$ ), так и при многократной госпитализации в течение трех лет ( $R = -0,512$ ,  $p < 0,001$ ). Сниженный избыточный вес и индекс массы тела во время госпитализации являются прогностически неблагоприятными факторами, потому что эти параметры, хотя и слабо, но достоверно негативно коррелируют с количеством дней, проведенных в стационаре ( $R = -0,195$ ,  $p = 0,028$  и  $R = -0,246$ ,  $p = 0,005$  соответственно). В популяции больных, госпитализированных из-за обострения ХОБЛ, установлена умеренная позитивная достоверная связь ( $R = 0,392$ ,  $p < 0,001$ ) между длительностью пребывания в стационаре и количеством госпитализаций на протяжении трех лет. Зависимость длительности госпитализации при обострении ХОБЛ от пола требует дальнейшего изучения.