

УДК 618.39-084-021.633-07:57.088.7]-085:615.036

Ю.М. Дука, В.В. Панов

## Аналіз клінічної ефективності проведення патогенетично обґрунтованої вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із поліморфізмом гену *PAI-1*

Дніпровський державний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2025. 6(181): 44-55; doi: 10.15574/HW.2025.6(181).4455

**For citation:** Duka YuM, Panov VV. (2025). Analysis of the clinical efficacy of pathogenetically justified secondary prevention of early reproductive losses in women with *PAI-1* gene polymorphism. Ukrainian Journal Health of Woman. 6(181): 44-55. doi: 10.15574/HW.2025.6(186).4455

**Мета** – проаналізувати клінічну ефективність патогенетично обґрунтованого методу вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із поліморфізмом гену *PAI-1*.

**Матеріали та методи.** Відібрані пацієнтки (n=115) розподілено на три групи залежно від типу поліморфізму: I група (n=20) – пацієнтки із генотипом 675 5G>5G гену *PAI-1*; II група (n=53) – жінки із генотипом 675 5G>4G гену *PAI-1*; III група (n=42) – жінки із поліморфізмом 675 4G>4G гену *PAI-1*. На основі виявлених асоціативних зв'язків було розроблено метод вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат, спрямований на зниження проявів та впливу ендотеліальної дисфункції.

**Результати.** Середній вік жінок у групах був зів'язаним і становив 32,5±0,9, 33,9±0,7 та 33,6±0,7 року відповідно. Під час аналізу асоціацій було виявлено вірогідні кореляційні зв'язки між показниками системи гемостазу, ліпідного обміну, імунологічними чинниками та втратами вагітності залежно від типу поліморфізму гену *PAI-1*. Доведено, що рання втрата вагітності є результатом комплексної взаємодії генетичних, метаболічних, імунних та гемостатичних чинників.

**Висновки.** Своєчасна корекція проявів ендотеліальної дисфункції на прегравідарному етапі за допомогою комплексу сулодексиду та езитимібу є перспективним напрямом мінімізації ускладнень вагітності. Це зумовлено їхньою здатністю відновлювати ендотелій та сприяти нормалізації продукції *PAI-1* на рівні транскрипції залежно від генотипу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** невиношування вагітності, тромбофілія, прегравідарна підготовка, гемостаз, оксидативний стрес, антикоагулянти, ліпіди, імунологічні чинники, профілактика, ускладнення, перинатальні результати.

## Analysis of the clinical efficacy of pathogenetically justified secondary prevention of early reproductive losses in women with *PAI-1* gene polymorphism

Yu.M. Duka, V.V. Panov

Dnipro State Medical University, Ukraine

**Aim** – to analyse the clinical efficacy of a pathogenetically justified method of secondary prevention of early reproductive losses in women with *PAI-1* gene polymorphism.

**Materials and methods.** The selected patients (n=115) were divided into three groups according to their genotype: Group I (n=20) – patients with the wild-type 675 5G>5G genotype of the *PAI-1* gene; Group II (n=53) – women with the heterozygous 675 5G>4G polymorphism; Group III (n=42) – women with the homozygous 675 4G>4G polymorphism. Based on the study results and identified associative links, a method for secondary prevention of early reproductive losses was developed to reduce the manifestations and impact of endothelial dysfunction.

**Results.** The average age of women in the thematic groups was comparable and amounted to 32,5±0,9, 33,9±0,7 and 33,6±0,7 years, respectively. Correlation analysis revealed significant associations between hemostatic parameters, lipid metabolism, immunological factors, and pregnancy loss, depending on the *PAI-1* gene polymorphism type. It was demonstrated that early pregnancy loss results from a complex interaction of genetic, metabolic, immune, and hemostatic factors.

**Conclusions.** Timely correction of endothelial dysfunction manifestations at the pre-pregnancy stage with a combination of sulodexide and ezetimibe appears to be a promising approach in terms of minimizing pregnancy complications due to their ability to restore the endothelium and promote normalization of *PAI-1* production at the level of its genotype transcription.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** miscarriage, thrombophilia, pre-gravid preparation, haemostasis, oxidative stress, anticoagulants, lipids, immunological factors, prevention, complications, perinatal outcomes.

## Вступ

Невиношування вагітності залишається однією з найбільш складних та дискусійних проблем сучасної репродуктивної медицини. Це зумовлено багатофакторністю його патогенезу та значною часткою ідіопатичних випадків. Згідно з оновленими рекомендаціями European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), звична втрата вагітності (recurrent pregnancy loss, RPL) визначається як втрата двох або більше клінічно підтверджених вагітностей, що підкреслює необхідність раннього виявлення та ведення таких пацієнток.

Звичне невиношування вагітності (ЗНВ) трапляється в 1–3% усіх пар, які намагаються завагітніти (ESHRE, 2017) [16]. На підставі наявних даних досягнуто консенсусу щодо того, що жінкам не слід проходити розширене обстеження після одноразової втрати вагітності в першому або на початку другого триместру. Такі випадки розцінюються як відносно часті та спорадичні події з помірним ризиком рецидиву [16]. У проспективних дослідженнях показано, що ризик переривання вагітності зростає з кожною наступною втратою: від приблизно 11% у першовагітних до 40% після трьох або більше випадків [11,30,33]. Доведеними факторами ризику ЗНВ є вік жінки, анамнез попередніх втрат, батьківські структурні хромосомні аномалії, аномалії матки, ендокринні порушення, антифосфоліпідний синдром (АФС) та спадкова тромбофілія [23,28,30,36,37]. Навіть після всебічного обстеження причину ЗНВ вдається ідентифікувати менш ніж у 50% пар [3]. Отже, більшість випадків залишаються без факторів ризику, що піддаються модифікації (C.R. Jaslow та співавт., 2010) [19]. Тільки вік жінки та кількість попередніх втрат незмінно виступають значущими прогностичними факторами для більшості пацієнток (ESHRE, 2017) [16]. Тести, які проводяться на сьогодні, часто є високовартісними, потребують багато часу та мають суперечливу прогностичну цінність [18,29–32]. Крім того, наразі відсутня єдина думка щодо того, яку кількість втрат повинна пережити пара, перш ніж обстеження буде клінічно виправданим, що зумовлює існування численних визначень ЗНВ [2,12–14,23].

Однак сьогодні не викликає сумнівів той факт, що повторні викидні становлять серйозну загрозу для подальшої фертильності. Кожен викидень може призводити до пошкодження сли-

зової оболонки матки та погіршення загального стану репродуктивного здоров'я жінки, тим самим зменшуючи шанси на наступне зачаття [4,13,14,30,35]. Повторні мимовільні викидні негативно впливають на ментальне здоров'я, провокуючи розвиток тривожних розладів, депресії та хронічного емоційного стресу [5]. Крім того, кожна втрата вагітності підвищує ризики для наступних гестацій через можливе формування внутрішньоматкових синехій, розвиток істміко-цервікальної недостатності, а також прогресування ендометріозу та міоми матки [6,14,19]. Більше того, це негативно впливає на подружні та сімейні стосунки, оскільки психоемоційна травма та труднощі з реалізацією репродуктивної функції часто призводять до напруження та конфліктів у парі [7]. Нарешті, ЗНВ призводить до збільшення медичних витрат, особливо у випадках, що потребують повторних хірургічних втручань або дорогівартісних методів лікування [9,10,30].

Діагностика ранньої втрати вагітності є відносно простою, проте прогнозування та запобігання звичним викидням ускладнюються відсутністю стандартизованих визначень, невизначеністю патогенезу та значною варіабельністю клінічної картини.

Зважаючи на вищезазначене, можна стверджувати, що репродуктивна функція людини характеризується відносно низькою ефективністю навіть у сучасних умовах. Втрати вагітності трапляються у 10–30% клінічно підтверджених випадків. При цьому від 3 до 5% пар стикаються зі ЗНВ, причому у понад 50% випадків основний діагноз залишається невстановленим [38].

Перегляд критеріїв RPL у 2022–2023 роках відображає зміну парадигми: від очікувальної тактики до більш раннього та структурованого підходу, спрямованого на оптимізацію репродуктивного прогнозу. Ключовим положенням сучасних рекомендацій ESHRE є визнання гетерогенності RPL як складного клінічного синдрому. Акцентується увага на вирішальній ролі імунної толерантності та збалансованої активації системи гемостазу в забезпеченні успішної імплантації та розвитку вагітності [6,22,24,27,38].

**Мета** дослідження – проаналізувати клінічну ефективність патогенетично обґрунтованого методу вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із поліморфізмом гена *PAI-1*.

## Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети роботи на базі гінекологічних відділень Регіонального медичного центру родинного здоров'я (м. Дніпро) відібрано 115 жінок із втратою вагітності в I триместрі віком від 20 до 43 років.

Згідно поставленій меті, усіх пацієнок ( $n=115$ ) розподілено на 3 групи: I клінічну групу (контрольну) склали 20 пацієнок із наявністю генотипу дикого типу гена *PAI-1* ( $675\ 5G>5G$ ); II групу – 53 жінки із гетерозиготним поліморфізмом гена *PAI-1* ( $675\ 5G>4G$ ), III групу – 42 жінки із гомозиготним патологічним поліморфізмом гена *PAI-1* ( $675\ 4G>4G$ ).

*Критеріями залучення* вагітних до груп спостереження були: наявність поліморфізму гена *PAI-1*, втрата вагітності в I триместрі за умови виключення патологічного каріотипу плода, репродуктивний вік.

*Критеріями виключення* були: вік понад 45 років; гестаційний вік понад 12 тижнів на момент втрати вагітності; аномальний каріотип плода; підтверджена наявність інших «критеріальних» тромбофілій (уроджених та набутих); ожиріння.

Під час виконання дослідження застосовано бібліосемантичний аналіз. Для визначення поліморфізмів генів тромбофілії використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Рівні тканинного інгібітору активатора плазміногену-1 (*PAI-1*), ФНП- $\alpha$ , IL-4, IL-6 та IL-10 досліджували методом імуноферментного аналізу (ІФА). Рівні природних антикоагулянтів (антитромбіну, протейну С та S) визначали клотинговим методом.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою ліцензійного пакету прикладних програм STATISTICA v.6.1 (StatSoft, США) (серійний номер AGAR909E415822FA) із застосуванням параметричних і непараметричних методів. Для кількісних даних із нормальним розподілом розраховували середню арифметичну ( $M$ ), її стандартну похибку ( $m$ ) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ). При аномальному розподілі використовували медіану ( $Me$ ) та інтерквартильний розмах (25%; 75%). Для множинного порівняння показників у трьох групах застосовували однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA ( $F$ ) або критерій Краскела–Уолліса ( $H$ ) з подальшим використанням критеріїв Дункана або Данна для попарних зіставлень. По-

рівняння відносних показників проводили за критерієм  $\chi^2$  Пірсона та двостороннім точним критерієм Фішера (FET). Взаємозв'язки оцінювали за коефіцієнтами кореляції Крамера ( $r_v$ ) та Спірмена ( $r_s$ ). Критичний рівень значущості ( $p$ ) прийнято як  $\leq 0,05$ , при  $0,05 < p < 0,10$  результати розцінювали як тенденцію.

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету «Діагностика та превентивне лікування акушерських та гінекологічних захворювань при екстрагенітальній патології» та «Сучасні методи діагностики і лікування акушерської патології та профілактики перинатальних втрат». Дослідження виконане відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації, методологічно побудовано на застосуванні системного підходу до комплексу досліджень, проведених у вагітних жінок, і визначено окресленою метою й конкретними завданнями. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнок.

## Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік жінок тематичних груп складав  $32,5 \pm 0,9$  (95% ДІ: 30,6–34,4) років,  $33,9 \pm 0,7$  (95% ДІ: 32,5–35,3) та  $33,6 \pm 0,7$  (95% ДІ: 32,2–35,0) років відповідно по групах без достовірних відмінностей між ними ( $p_F=0,525$  за ANOVA), що свідчило про статистичну однорідність клінічних груп.

Середній гестаційний вік на момент переривання вагітності становив 8 (7; 9) тижнів, 8 (6; 10) і 7 (6; 8) тижнів в I, II та III групах. За цим показником відзначено тенденцію до його зменшення у пацієнок III групи порівняно з I-ю клінічною групою ( $p_H=0,086$ ,  $p_{1,3}=0,092$  за критеріями Краскела–Уолліса та Данна).

Не виявлено достовірних відмінностей між клінічними групами за паритетом вагітності: 2,0 (1,5; 3,0) вагітності в I групі, 2,0 (1,0; 3,0) – у II групі проти 2,0 (1,0; 3,0) вагітностей у III групі ( $p_H=0,430$ ).

Спорадичний викидень спостерігався у 5 (25%), 12 (22,6%) і 14 (33,2%) жінок відповідно за групами ( $p_{\chi^2}=0,588$ ) на момент початку спостереження. Водночас вагітність закінчувалася пологами в анамнезі дещо частіше у жінок I клінічної групи 9 осіб; 45,0%) порівняно з жінками II групи (13 пацієнок; 24,5%) та III групи (10 жі-

Таблиця 1

## Структура невиношування вагітності у жінок тематичних груп

Група спостереження	Тип ЗНВ		р між групами	
	первинне	вторинне	первинне	вторинне
I – поліморфізм <i>PAI-1</i> (675 5G>5G)	3 (15,0%)	12 (60,0%)	$p_{\chi^2}=0,224$ $p_{1:3}=0,083$	$p_{\chi^2}<0,001$ , $p_{1:2}=0,089$ , $p_{1:3}=0,069$ $p_{2:3}<0,001$
II – поліморфізм <i>PAI-1</i> (675 5G>4G)	13 (24,5%)	40 (75,5%)		
III – поліморфізм <i>PAI-1</i> (675 4G>4G)	15 (35,7%)	13 (30,95%)		

Примітки:  $p_{\chi^2}$  – рівень статистичної значущості розбіжності між групами в цілому за критерієм  $\chi^2$ ;  $p_{1,2,3}$  – рівень значущості розбіжностей при попарному порівнянні відповідних груп (1,2 та 3) за критерієм  $\chi^2$ .

нок; 23,8%) ( $p_{\chi^2}=0,169$  у цілому; зокрема  $p_{1:2}=0,089$  та  $p_{1:3}=0,091$  за критерієм  $\chi^2$ ).

Упродовж перших місяців спостереження на етапі дообстеження, попри рекомендації щодо відтермінування планування вагітності у зв'язку з необхідністю проведення вторинної профілактики її переривання, вагітність настала повторно в 12 (22,6%) випадках серед жінок II групи. У 5 з 12 випадків це була повторна спроба бласто-трансферу з максимальним підйомом рівня хоріонічного гонадотропіну людини до 250 мМО/мл та подальшим його зниженням. Усі вагітності повторно перервалися на надмалих термінах за типом реєстрації вагітності неясної локалізації. Цей факт змінив опис акушерсько-гінекологічного анамнезу в групі II наприкінці виконання роботи. Було виявлено вірогідні розбіжності щодо варіанту ЗНВ у групах. Первинне ЗНВ спостерігалось у 3 (15,0%), 13 (24,5%) та 15 (35,7%) жінок відповідно за групами ( $p_{\chi^2}=0,224$  у цілому, зокрема  $p_{1:3}=0,083$ ); вторинне – у 12 (60,0%), 40 (75,5%) та 13 (30,95%) жінок відповідно ( $p_{\chi^2}<0,001$ , зокрема  $p_{1:2}=0,089$ ,  $p_{1:3}=0,069$  та  $p_{2:3}<0,001$  за  $\chi^2$ ) (табл. 1).

Завмерлу вагітність до 12 тижнів мали 10 (50,0%), 38 (71,7%) та 35 (83,3%) жінок відповідно за групами ( $p_{\chi^2}=0,023$ ); втрати вагітності після 12 тижнів – 3 (15,0%), 3 (5,7%) та 2 (4,8%) пацієнтки відповідно ( $p_{\chi^2}=0,294$ ). Для жінок із поліморфізмами *PAI-1* (675 5G>4G) та (675 4G>4G) були характерними саме втрати вагітності до 12 тижнів гестації порівняно з пацієнтками з гомозиготним поліморфізмом за диким типом ( $p_{\chi^2}=0,023$ ;  $p_{1:2}=0,081$ ,  $p_{1:3}=0,006$  та  $p_{2:3}=0,182$  за  $\chi^2$ ) [15,33,35,39,36].

Найчастіше завмерла вагітність виявлялася під час проведення чергового ультразвукового дослідження (УЗД) і напередодні не мала жодних

клінічних проявів. Усі пацієнтки наголошували на тому, що попередня вагітність перебігала без ускладнень. Саме тому втрати після попереднього успішного виношування дуже дивували жінок.

Показники системи гемостазу під час дослідження не залежали від лікування, оскільки жінки тематичних груп до моменту забору крові не отримували антикоагулянтну та антиагрегантну терапію [15,33].

Асоціативні зв'язки між показниками виявлено в таких парах: підвищений рівень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) та мимовільні аборти в анамнезі –  $r_s=0,228$  ( $p=0,014$ ); підвищений рівень протромбіну за Квіком (ПТІ) та затримка росту плода (ЗРП) –  $r_s=0,189$  ( $p=0,043$ ); прееклампсія (ПЕ) в анамнезі –  $r_s=0,159$  ( $p=0,089$ ); а також збільшений ПТІ та поліморфізм гена *PAI-1* –  $r_v=0,273$  ( $p=0,014$ ). Укорочений протромбіновий час (ПЧ) розведення корелював із ранніми втратами вагітності (до 12 тижнів) –  $r_s=-0,252$  ( $p=0,007$ ), а також із більш раннім терміном гестації на момент переривання –  $r_s=0,199$  ( $p=0,033$ ). Подовження активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) асоціювалося з ранніми втратами вагітності –  $r_s=0,176$  ( $p=0,060$ ) та поліморфізмом гена *PAI-1* –  $r_s=0,164$  ( $p=0,079$ ). Збільшення тромбінового часу (ТЧ) розведення було пов'язане з втратами вагітності як у ранні ( $r_s=0,190$ ;  $p=0,042$ ), так і в пізні терміни ( $r_s=0,238$ ;  $p=0,010$ ). Зниження рівня фібриногену в сироватці крові корелювало з поліморфізмом гена *PAI-1* –  $r_s=-0,185$  ( $p=0,048$ ) [15, 33].

Кількість досліджень (К) серед жінок трьох тематичних груп становила 20 (100%), 37 (69,8%) та 32 (76,2%) проб відповідно. При дослідженні рівня *PAI-1* виявлені певні відмінності по групах (табл. 2).

Таблиця 2

## Рівень PAI-1 (нг/мл) у сироватці крові пацієнток тематичних груп

Група	Статистичні характеристики				Відмінності між групами*
	К	min – max	M±m	95% ДІ	
Усі групи	89	2,76 – 192,45	101,52±6,07	89,47–113,57	p <sub>F</sub> <0,001, p <sub>1,2</sub> <0,001, p <sub>1,3</sub> <0,001, p <sub>2,3</sub> =0,003
I – поліморфізм PAI-1 (675 5G>5G) (n=20)	20	2,76 – 6,32	4,44±0,24	3,93–4,94	
II – поліморфізм PAI-1 (675 5G>4G) (n=53)	37	97,85 – 189,55	121,36±3,71	113,85–128,88	
III – поліморфізм PAI-1 (675 4G>4G) (n=42)	32	62,80 – 192,45	139,26±4,62	129,83–148,68	

Примітки: \* – рівні статистичної значущості розбіжностей між групами в цілому за ANOVA (p<sub>F</sub>) та між парами груп (p<sub>1,2</sub>, p<sub>1,3</sub>, p<sub>2,3</sub>) за критерієм Дункана; К – кількість досліджень.

Таблиця 3

## Показники активності природних антикоагулянтів у жінок тематичних груп, M±m (95% ДІ)

Показник	I група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>5G) (n=20)	II група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>4G) (n=53)	III група – поліморфізм PAI-1 (675 4G>4G) (n=42)	Відмінності між групами*
Антитромбін, активність (%)	92,8±2,0 (88,6–97,0)	93,6±1,8 (89,9–97,2)	94,7±1,2 (92,4–97,0)	p <sub>F</sub> =0,766, p <sub>1,2</sub> =0,748, p <sub>1,3</sub> =0,485, p <sub>2,3</sub> =0,671
Протеїн С, активність (%)	108,6±3,5 (101,3–115,8)	105,4±2,6 (100,2–110,7)	101,8±2,1 (97,6–106,1)	p <sub>F</sub> =0,284, p <sub>1,2</sub> =0,440, p <sub>1,3</sub> =0,120, p <sub>2,3</sub> =0,380
Протеїн S, активність (%)	53,9±5,2 (43,1–64,7)	49,8±3,4 (43,1–56,6)	51,2±3,5 (44,1–58,3)	p <sub>F</sub> =0,800, p <sub>1,2</sub> =0,511, p <sub>1,3</sub> =0,646, p <sub>2,3</sub> =0,808

Примітка: \* – вказано рівні статистичної значущості розбіжностей між групами в цілому (p<sub>F</sub>) за ANOVA та між парами груп (p<sub>1,2</sub>, p<sub>1,3</sub>, p<sub>2,3</sub>) за критерієм Дункана.

Під час аналізу отриманих результатів виявлено кореляційні зв'язки у таких парах: рівень PAI-1 та наявність поліморфізму гена *PAI-1* (rs=0,736, p<0,0001); переривання вагітності до 12 тижнів (rs=0,244, p=0,021). Також встановлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем PAI-1 у сироватці крові та показником ПЧ (rs=-0,254, p=0,016), а також частотою анембріогенії (rs=-0,229, p=0,031).

Нами не виявлено достовірних відмінностей між клінічними групами за середніми рівнями активності природних антикоагулянтів (табл. 3), а також не встановлено асоціативних зв'язків між наявністю поліморфізму гена *PAI-1* та активністю природних антикоагулянтів у жінок із «некритеріальними» тромбофіліями. Проте, ми вважаємо, що їх дослідження є необхідним, оскільки рівень їхньої активності може додатково впливати на результативність вагітності у пацієнток із поліморфізмом цього гена [15,33].

Враховуючи вплив фактору некрозу пухлини-альфа (TNF-α) й інтерлейкін-6 (IL-6), що продукуються класично активованими макрофагами

(тип M1) на процеси ендотеліальної мімікрії трофобласта та імплантації ембріона проведено аналіз рівнів цих цитокинів та їхніх асоціативних зв'язків. Додаткове дослідження рівнів IL-4, який безпосередньо індукує активацію альтернативно активованих макрофагів (тип M2), та IL-10 дозволило оцінити імуносупресивні властивості, що забезпечують імунотолерантне середовище для плода протягом усієї вагітності. Це дало змогу проаналізувати баланс макрофагів M1 та M2, який сприяє успішній імплантації та фізіологічному розвитку ембріона (табл. 4) [35].

Підвищений рівень IL-6 достовірно асоціювався з високою частотою мимовільних абортів в анамнезі у жінок із НВ, про що свідчив позитивний кореляційний зв'язок середньої сили (rs=0,318; p<0,001). Це пояснює формування стійкого прозапального фону в децидуальній тканині та підтверджує доцільність розгляду IL-6 як інтегративного маркера повторних гестаційних втрат. IL-6 виступає потенційним медіатором взаємодії між імунними та гемостатичними порушеннями у жінок із поліморфізмом гена *PAI-1*,

Таблиця 4

## Характеристика гуморальної ланки імунітету, Me (25%; 75%)

Показник	I група – поліморфізм <i>PAI-1</i> (675 5G>5G) (n=20)	II група – поліморфізм <i>PAI-1</i> (675 5G>4G) (n=53)	III група – поліморфізм <i>PAI-1</i> (675 4G>4G) (n=42)	Референтний інтервал	Відмінності між групами*
TNF-α, пг/мл	6,42 (5,44; 6,96)	6,15 (4,10; 7,95)	6,02 (5,06; 6,90)	0,1–8,1	pH=0,601, p <sub>1,2</sub> =1,00, p <sub>1,3</sub> =1,00, p <sub>2,3</sub> =1,00
IL-6, пг/мл	2,40 (1,60; 3,55)	3,60 (1,90; 5,90)	2,90 (1,90; 3,62)	до 6	pH=0,058, p <sub>1,2</sub> =0,045, p <sub>1,3</sub> =1,00, p <sub>2,3</sub> =0,102
IL-4, пг/мл	35,8 (27,80; 41,30)	72,6 (65,30; 89,00)	112,3 (65,30; 133,90)	<65,18	pH<0,001, p <sub>1,2</sub> <0,001, p <sub>1,3</sub> <0,001, p <sub>2,3</sub> =0,042
IL-10, пг/мл	5,44 (5,00; 6,01)	6,49 (6,12; 7,15)	6,15 (5,75; 6,93)	<9,1	pH<0,001, p <sub>1,2</sub> <0,001, p <sub>1,3</sub> =0,025, p <sub>2,3</sub> =0,432

Примітка: \* – вказано рівні статистичної значущості розбіжностей між групами в цілому за дисперсійним аналізом Краскела-Уолліса (pH) та між парами груп (p<sub>1,2</sub>, p<sub>1,3</sub>, p<sub>2,3</sub>) за критерієм Данна.

Таблиця 5

## Характеристика ліпідного обміну в жінок тематичних груп, M±m (95% ДІ)

Показник	Клінічна група			Відмінності між групами*
	I – поліморфізм <i>PAI-1</i> (675 5G>5G) (n=20)	II – поліморфізм <i>PAI-1</i> (675 5G>4G) (n=53)	III – поліморфізм <i>PAI-1</i> (675 4G>4G) (n=42)	
Загальний холестерин (ХС), ммоль/л	4,92±0,19 (4,54–5,31)	5,51±0,11 (5,29–5,73)	5,61±0,13 (5,35–5,87)	p <sub>F</sub> =0,008, p <sub>1,2</sub> =0,005, p <sub>1,3</sub> =0,002, p <sub>2,3</sub> =0,638
ТГ, ммоль/л	0,83±0,09 (0,65–1,01)	1,0±0,07 (0,85–1,14)	0,85±0,05 (0,75–0,94)	p <sub>F</sub> =0,163, p <sub>1,2</sub> =0,147, p <sub>1,3</sub> =0,873, p <sub>2,3</sub> =0,167
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,73±0,14 (2,44–3,02)	3,17±0,10 (2,97–3,36)	3,31±0,11 (3,09–3,53)	p <sub>F</sub> =0,010, p <sub>1,2</sub> =0,013, p <sub>1,3</sub> =0,002, p <sub>2,3</sub> =0,404
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,51±0,06 (0,39–0,63)	0,57±0,04 (0,49–0,65)	0,57±0,04 (0,50–0,65)	p <sub>F</sub> =0,640, p <sub>1,2</sub> =0,375, p <sub>1,3</sub> =0,362, p <sub>2,3</sub> =0,972
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,64±0,09 (1,45–1,83)	1,65±0,05 (1,55–1,75)	1,72±0,06 (1,60–1,84)	p <sub>F</sub> =0,609, p <sub>1,2</sub> =0,880, p <sub>1,3</sub> =0,412, p <sub>2,3</sub> =0,468
Індекс атерогенності	2,12±0,16 (1,79–2,45)	2,47±0,11 (2,24–2,70)	2,40±0,13 (2,15–2,66)	p <sub>F</sub> =0,246, p <sub>1,2</sub> =0,097, p <sub>1,3</sub> =0,156, p <sub>2,3</sub> =0,735

Примітка: \* – вказано рівні статистичної значущості розбіжностей між групами в цілому за ANOVA (p<sub>F</sub>) та між парами груп (p<sub>1,2</sub>, p<sub>1,3</sub>, p<sub>2,3</sub>) за критерієм Данна.

оскільки він стимулює експресію *PAI-1* у ендотеліальних клітинах і моноцитах, посилюючи інгібування фібринолізу та сприяючи формуванню протромботичного і прозапального мікросередовища [15, 35].

За даними кореляційного аналізу встановлено тісні зв'язки підвищеного рівня IL-4 з вмістом *PAI-1* у сироватці крові (rs=0,601; p<0,001) та поліморфізмом гена *PAI-1* (rs=0,647; p<0,001). Збільшений рівень IL-4 достовірно асоціювався з ранніми втратами вагітності в анамнезі (до 12 тижнів) – rs=0,296 (p=0,002), а також із більш раннім терміном гестації на момент перериван-

ня – rs=-0,244 (p=0,012). Менш виражені, але достовірні асоціативні зв'язки встановлено між підвищеним рівнем IL-10 та рівнем *PAI-1* (rs=0,255; p=0,009) і поліморфізмом гена *PAI-1* (rs=0,196; p=0,046), а також з рівнем IL-4 (rs=0,193; p=0,049). Отримані асоціативні зв'язки довели, що важливою патогенетичною ланкою є імунопосередкована регуляція експресії *PAI-1*. У пацієнток із ранніми втратами вагітності підвищення *PAI-1* часто співіснує з Th2/регуляторним цитокіновим профілем (IL-4, IL-10). Аналіз асоціативних зв'язків між клітинно-гуморальними показниками імунітету, профілем про-

протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) та рівнем PAI-1 з урахуванням поліморфізму *PAI-1* 675 4G/5G дозволив нам розглядати втрату вагітності в першому триместрі як результат комплексної взаємодії генетичних, імунних і гемостатичних чинників, а не як ізольовану тромбофілічну або імунологічну патологію [16,17,29,30].

Враховуючи залежність регуляції продукції PAI-1 від ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), а також його здатність впливати на рівень тригліцеридів (ТГ), було оцінено ліпідний профіль у жінок тематичних груп (табл. 5) [36].

Дослідження асоціативних зв'язків концентрації PAI-1 у плазмі крові, поліморфізмів гена *PAI-1* і показників ліпідного профілю у вагітних тематичних груп підтвердило наявність достовірних кореляцій між ними. Підвищені рівні ХС та його фракції ХС ЛПНЩ прямо корелювали як із високою концентрацією PAI-I ( $r=0,268$ ,  $p=0,011$  та  $r=0,289$ ,  $p=0,006$ ), так і з поліморфізмами гена *PAI-1* ( $rs=0,217$ ,  $p=0,020$  та  $rs=0,279$ ,  $p=0,003$ ).

Таким чином, результати досліджень, отримані безпосередньо після переривання вагітності в першому триместрі, виявили асоціативні зв'язки між анамнезом пацієнок, варіантами поліморфізму гена *PAI-1*, показниками системи гемостазу, імунологічними зсувами та ліпідним обміном. Це довело, що втрата вагітності в першому триместрі є результатом комплексної взаємодії генетичних, імунних, метаболічних і гемостатичних чинників, що призводить до дисбалансу між системою гемостазу та імунно-супресією.

Виявлений взаємозв'язок між показниками системи гемостазу (підвищений рівень МНВ, ПТІ та укорочення ПЧ) і наявністю мимовільних викиднів в анамнезі (зокрема ранніх репродуктивних втрат), розвитком плацента-асоційованих ускладнень (ПЕ, ЗРП), а також безпосередній вплив поліморфізму гена *PAI-1* на підвищення показника ПТІ як маркера гіперкоагуляційних змін, визначили необхідність корекції порушень у системі гемостазу. Це також зумовило розробку напрямів щодо покращення показників внутрішньоматкової гемодинаміки та корекції проявів ендотеліальної дисфункції [33, 39].

Зважаючи на те, що збільшення рівня PAI-1 і зниження рівня тканинного активатора плазміногену можуть розглядатися як маркерні зрушення, що відображають ступінь ендотеліопатії при ЗНВ, на етапі прегравідарної підготовки пацієнткам

призначали сулодексид перорально по 250 ЛЕ двічі на день з 5-го дня менструального циклу до моменту початку менструальної кровотечі.

Сулодексид має п'ять основних ефектів, що дозволяє йому впливати на різні ланки патогенезу та чинити комплексну дію. Гепариноподібна фракція діє як антикоагулянт: інактивує фактори згортання крові (особливо X фактор, або фактор Стюарта–Прауера), знижує концентрацію фібриногену та інгібіторів плазміногену, водночас підвищуючи концентрацію самого плазміногену. Дія препарату не обмежується лише антикоагулянтним ефектом; він додатково виявляє антиагрегантні, ангіопротекторні та фібринолітичні властивості [8,23,25]. Крім того, сулодексид пригнічує активацію лейкоцитів та їхню адгезію до ендотеліальних клітин, зменшує вивільнення цитокінів, TNF- $\alpha$  і фактора агрегації тромбоцитів [8,23]. Препарат посилює вивільнення розчинного ендогліну з моноцитів, що забезпечує важливу протизапальну дію [25], та пригнічує активність макрофагів [37]. Це стало ключовим патогенетичним напрямом при розробці методу вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат, оскільки під час дослідження ми виявили асоціативні зв'язки між маркерами активності макрофагів та втратою вагітності. Основна роль сулодексида полягає в захисті та відновленні ендотелію, який є необхідним для гомеостазу коагуляційної системи, модуляції місцевого запалення та регуляції тону судин. Ангіопротекторний ефект забезпечується високою тропністю препарату до ендотелію. Згідно з попередніми дослідженнями, відзначено здатність препарату знижувати рівень ліпідів плазми [25]. Це було вагомим фактором для пацієнок із ранніми втратами вагітності, адже нами встановлено вірогідні асоціативні зв'язки між концентрацією PAI-1 у плазмі крові, поліморфізмом гена *PAI-1* та показниками ліпідного профілю.

Завдяки наявності пероральних форм препарат можна використовувати як в амбулаторних умовах, так і в стаціонарі. На відміну від інших антикоагулянтів, сулодексид має сприятливий профіль безпеки з низьким ризиком розвитку кровотеч [21,25,30,34,37]. При призначенні препарату ми уникали комбінації з іншими фармакологічними засобами, що впливають на систему згортання крові [39].

Жінкам I групи згадана терапія не призначалася за відсутності обґрунтування. Проте

у 8 (40,0%) випадках спостерігалось зниження активності протеїнів С та S, тому навіть за відсутності патологічного поліморфізму гена *PAI-1* ми призначали сулодексид. Серед жінок II та III клінічних груп таку терапію отримували 21 (39,6%) та 23 (54,8%) особи відповідно. При призначенні ми орієнтувалися на показники активності природних антикоагулянтів, значення ПТІ та АЧТЧ. У жодному випадку побічних ефектів препарату не спостерігалось.

Терапія тривала від 3 до 6 менструальних циклів. Протягом застосування відстежували показники системи гемостазу в динаміці. Додатково оцінювали зміни з боку товщини ендометрія та його структурні характеристики.

Зважаючи на зміни вен малого таза та нижніх кінцівок у пацієнок із носійством поліморфізмів генів тромбофілії та репродуктивними втратами в анамнезі (зокрема неодноразовими), що впливають на стан венозної стінки через коливання рівнів ендогенного та вживання екзогенного прогестерону (іноді у високих дозах), ми вважали доцільним включення до програми вторинної профілактики діосміну в дозі 600 мг зранку після їди. Цей біофлавоноїд має ангіопротекторну та капіляростабілізуювальну дію, сприяє поліпшенню венозного відтоку та підвищенню резистентності судин із паралельним зниженням їхньої проникності. Завдяки синергізму цих ефектів забезпечувалася протинабрякова та протизапальна дія препарату. Важливим є те, що судинозвужувальний вплив діосміну стосується лише венозного та лімфатичного русла. Саме ці властивості призводили до значного покращення трофіки тканин і мікроциркуляції. Крім того, препарат виявляє помірну антиагрегантну дію. Такий вплив є значущим, оскільки під час дослідження ми спостерігали активацію прозапального компонента у пацієнок. Багатокомпонентний механізм поєднання сулодексиду та діосміну сприяв покращенню показників маткового кровотоку.

Діосмін отримували 100% жінок, яким призначено сулодексид. Як монотерапію його додатково отримували 14 (70,0%), 18 (34,0%) та 11 (26,2%) пацієнок відповідно за групами.

Наступним акцентом при розробці патогенетично обґрунтованого методу вторинної профілактики було корегування ліпідів, які, за результатами нашої роботи, мали асоціативні зв'язки з виникненням ендотеліальної дисфункції. Комплексна терапія на етапі прегравідарної підготовки

включала додаткове призначення езетимібу у зв'язку з підвищенням рівнів загального ХС та ХС ЛПНЩ [36,37].

Езетиміб – представник класу ліпідознижувальних речовин, що селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію ХС та відповідних рослинних стеролів. Він вважається препаратом другої лінії, який застосовується як додаток до статинів або як альтернатива, якщо статини не можуть бути призначені. Монотерапія езетимібом знижує рівень ХС ЛПНЩ приблизно на 18%, що було прийнятним для наших пацієнок, оскільки результати дослідження довели, що гіперхолестеринемія була більш характерною для жінок старшої вікової групи та мала помірний ступінь ризику [1,32].

Додатково ми враховували той факт, що результати кількох рандомізованих клінічних випробувань та довгострокових спостережних досліджень свідчать про підвищений ризик порушення толерантності до глюкози при застосуванні статинів. Це було критично важливим, оскільки жінки планували наступну вагітність [26,29,31].

Езетиміб призначали 7 (35,0%), 36 (67,9%) і 31 (73,8%) пацієнкам I, II та III груп відповідно в дозі 10 мг на добу. Вибір препарату був зумовлений тим, що він пригнічує абсорбцію холестерину без впливу на всмоктування тригліцеридів, жирних кислот, етинілестріадіолу, прогестерону, а також жиророзчинних вітамінів А і D, що для жінок із невиношуванням вагітності є актуальним питанням. Таким чином, ми вважали недоцільним застосування статинів у наших пацієнок, тому для корекції порушень ліпідного обміну був обраний саме езетиміб [39].

З огляду на середній вік жінок у групах спостереження, важливим було розуміння основних клітинних механізмів репродуктивного старіння та виснаження яєчників. Після 35 років шанси на успішне запліднення зменшуються через прискорення процесу атрезії фолікулів. Погіршення якості ооцитів призводить до зниження якості ембріонів, що надалі може спричинити завмирання вагітності внаслідок анеуплоїдії (генетичних аномалій).

Процес дозрівання ооцита потребує збільшення кількості та функціональності мітохондрій для забезпечення енергетичних витрат, пов'язаних із мейозом, заплідненням та ранніми стадіями ембріонального розвитку. Порушення

механізму вироблення АТФ в ооциті негативно впливає на імплантаційний потенціал майбутнього ембріона. Старіння яєчників нерозривно пов'язане з накопиченням окисних пошкоджень та прогресуючою мітохондріальною дисфункцією, що розпочинається ще на етапі фолікулярного розвитку [33].

Саме тому на етапі прегравідарної підготовки ми в усіх клінічних групах (100% випадків) застосовували ресвератрол у дозі 500 мг на добу протягом 3 місяців. Цей природний поліфенол здатен стимулювати мітохондріальний біогенез у гранульозних клітинах (ГК), які відіграють ключову роль у регуляції розвитку яєчників та забезпечують енергетичну підтримку ооцита. Наслідком цього є підвищення внутрішньоклітинного рівня АТФ.

Обов'язковим було проведення прегравідарної кофакторної вітамінотерапії з дотриманням рекомендованих доз та активних форм фолієвої кислоти, вітаміну D, вітамінів B<sub>6</sub> та B<sub>12</sub>. Також застосовували препарати, що містять міо-інозитол та D-хіро-інозитол у співвідношенні 40:1.

Результатом проведення вторинної профілактики стало настання вагітності у 48 (41,7%) пацієнток: 7 (35,0%), 20 (37,7%) та 21 (50,0%) осіб відповідно за групами ( $p_{\chi^2}=0,387$ ).

Самостійна вагітність настала у 6 (30,0%), 16 (30,2%) та 16 (38,1%) жінок відповідно за гру-

пами ( $p_{\chi^2}=683$ ). Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) застосовувалися в 1 (5%), 4 (7,5%) та 5 (11,9%) випадках у I, II та III групах відповідно ( $p_{\chi^2}=0,614$ ). Вагітність двійнею спостерігалася у 1 жінки II групи (1,9% – монохоріальна діамніотична двійня) та у 1 жінки III групи (2,4% – ди-хоріальна діамніотична двійня). В обох випадках двійня була отримана без застосування ДРТ.

У разі настання вагітності терапія сулодексимом припинялася. З огляду на анамнез пацієнток та зниження активності антитромбіну, протеїнів С та S, призначалася терапія еноксапарином натрію у профілактичному дозуванні залежно від маси тіла під контролем показників коагулограми. Серед жінок I групи терапію низькомолекулярними гепаринами (НМГ) отримували 4 із 7 (57,1%) пацієнток у зв'язку зі зниженням активності природних антикоагулянтів, що було встановлено на етапі спостереження. Вагітних пацієнток II та III груп терапія НМГ охоплювала у 100% випадків.

Особливо ретельно підходили до спостереження вагітних, які мали ПЕ в анамнезі: 2 із 20 (10%) та 1 із 21 (4,8%) пацієнтка в II та III клінічних групах відповідно. Враховуючі високі стартові ризики її рецидиву призначення ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у дозі 50 мг на день відбувалося раніше 12 тижнів – з моменту реєстрації внутрішньоматкової вагітності.

Таблиця 6

**Середні рівні показників подвійного біохімічного тесту та рівнів плацентарного фактора росту (PIGF) у вагітних жінок тематичних груп, Me (25%; 75%)**

Показник	Клінічна група			Відмінності між групами*
	I – поліморфізм <i>PAI-1</i> (675 5G>5G) (n=7)	II – поліморфізм <i>PAI-1</i> (675 5G>4G) (n=18)	III – поліморфізм <i>PAI-1</i> (675 4G>4G) (n=20)	
ХГЛ, нг/мл	36,0 (9,0; 69,0)	42,0 (31,0; 70,0)	29,5 (25,0; 52,4)	$p_{H}=0,326$ , $p_{1,2}=1,0$ , $p_{1,3}=1,0$ , $p_{2,3}=0,403$
ХГЛ, МоМ	1,130 (0,969; 1,851)	1,051 (0,825; 1,800)	0,815 (0,635; 1,578)	$p_{H}=0,416$ , $p_{1,2}=1,0$ , $p_{1,3}=0,862$ , $p_{2,3}=0,800$
Протеїн-А плазми, асоційований з вагітністю (РАРР-А), МО/мл	4,21 (3,89; 7,70)	3,57 (2,34; 4,87)	4,40 (2,67; 5,03)	$p_{H}=0,505$ , $p_{1,2}=0,787$ , $p_{1,3}=1,0$ , $p_{2,3}=1,0$
РАРР-А, МоМ	1,415 (0,987; 1,820)	0,972 (0,810; 1,567)	1,433 (0,899; 1,870)	$p_{H}=0,377$ , $p_{1,2}=0,755$ , $p_{1,3}=1,0$ , $p_{2,3}=0,716$
PIGF, пг/мл	48,3 (30,2; 50,2)	33,9 (28,6; 39,6)	36,0 (32,0; 40,4)	$p_{H}=0,178$ , $p_{1,2}=0,192$ , $p_{1,3}=0,464$ , $p_{2,3}=1,0$
PIGF, МоМ	0,850 (0,728; 1,023)	0,787 (0,652; 0,909)	0,795 (0,705; 0,874)	$p_{H}=0,502$ , $p_{1,2}=0,762$ , $p_{1,3}=0,923$ , $p_{2,3}=1,0$

Примітка: \* – вказано рівні статистичної значущості розбіжностей між групами в цілому за критерієм Крускала-Уолліса ( $p_H$ ) та між парами груп ( $p_{1,2}$ ,  $p_{1,3}$ ,  $p_{2,3}$ ) за критерієм Данна.

Дизайном дослідження передбачалося спостереження вагітності до проведення першого скринінгу з оцінкою ризиків розвитку ПЕ.

Перебіг першого триместру поточної вагітності ускладнився утворенням ретрохоріальної гематоми у 2 (28,6%) та 4 (20,0%) пацієнток I та II груп відповідно. У жодному випадку в жінок III групи зазначене ускладнення не спостерігалося, попри профілактичне застосування НМГ (між групами  $p_{1,2}=0,058$ ,  $p_{1,3}=0,056$ ,  $p_{2,3}=0,048$  за FET).

У 2 (10,0%) пацієнток II групи вагітність перервалася до візуалізації плідного яйця (рівні хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) 890 та 710 МО/мл), тобто мова йшла про вагітність неясної локалізації. Також у однієї (4,8%) жінки III групи відбулося замирання вагітності на терміні 6 тижнів. При проведенні каріотипування абортусу виявлено трисомію за 13-ю та 21-ю парами хромосом. Таким чином, оцінювання результатів наприкінці I триместру проводили у 18 (34,0%) пацієнток II групи та 20 (47,6%) III групи. Повторних втрат вагітності у жінок I групи не відбувалося.

При проведенні УЗД в I триместрі середній рівень пульсаційного індексу (PI) в маткових артеріях (МА) становив 1,500 (1,250; 1,625), 1,660 (1,505; 1,975) та 1,410 (1,261; 1,550) ум. од. відповідно за групами ( $p_H=0,034$ ,  $p_{2,3}=0,029$ ).

Результати біохімічного скринінгу в першому триместрі вагітності з розрахунком ризиків *Astraia* наведені в таблиці 6.

При розрахунку ризиків виникнення хромосомних аномалій (ХА) плода та розвитку ПЕ спеціалізованим міжнародним програмним комплексом *Astraia* для пренатального скринінгу I триместру (11–13<sup>+6</sup> тижнів), розробленим за стандартами Fetal Medicine Foundation (FME, Лондон), в усіх випадках встановлено низький ризик виникнення ХА плода. Високий ризик розвитку ПЕ виявлено в 1 (14,3%), 4 (22,2%) та 5 (25%) жінок відповідно по групах ( $p_{1,2}=0,842$ ).

Надалі, жінкам із високим ризиком розвитку ПЕ призначали АСК у дозі 100–150 мг до 36 тижнів вагітності.

Цікавим виявився той факт, що жінки з ПЕ в анамнезі, які почали отримувати терапію АСК з моменту реєстрації внутрішньоматкової вагітності на тлі терапії НМГ, за результатами дослідження *Astraia* були віднесені до групи низького ризику її розвитку.

Ми пов'язуємо це саме з впливом НМГ на перебіг вагітності та їхньою здатністю регулювати біологічну функцію людського трофобласта. НМГ здатні відновлювати функції інвазії та диференціювання трофобласта, що було експериментально доведено *in vitro* [10, 24, 27]. Ці дослідження підтвердили прямий вплив НМГ на трофобласт. Проліферація трофобласта людини – фізіологічний процес, важливий для ремоделювання тканин на межі матері та плода. Результати експериментів *in vitro* довели, що НМГ мають двофазний вплив на проліферацію трофобласта: стимуляція проліферації клітин спостерігається при низьких концентраціях (0,25–2,5 МО/мл), тоді як при високих (25–250 МО/мл) відбувається її інгібування.

Наші дослідження [39] також підтвердили ефективність впливу профілактичних доз НМГ на інвазію, проліферацію та імплантацію плідного яйця. Це сприяє запобіганню рецидивним втратам вагітності на ранніх термінах. На ефекти НМГ можуть впливати різні фактори, зокрема концентрація препарату та час початку застосування. Тому раннє своєчасне використання НМГ покращує перинатальні результати.

## Висновки

Втрату вагітності в першому триместрі необхідно розглядати як результат комплексної взаємодії генетичних, імунних, метаболічних і гемостатичних чинників.

Генетична детермінованість рівня PAI-1 значною мірою пов'язана з функціональним поліморфізмом його гена, який впливає на транскрипційну активність промотора. Найвність алеля 4G асоціюється з підвищеним базальним та індукованим рівнем PAI-1 і розглядається як фактор ризику повторних втрат вагітності.

Збільшення рівня PAI-1 і зниження рівня тканинного активатора плазміногену є маркерними зрушеннями, що відображають ступінь ендотеліопатії при ЗНВ.

PAI-1 виступає не лише ключовим антифібринолітичним фактором, а й білком гострої фази та медіатором імунозапальних реакцій, що впливає на клітинну міграцію, ремоделювання позаклітинного матриксу та тканинну інвазію.

Своєчасна діагностика патології, що супроводжується ендотеліальною дисфункцією та призначення на прегравідарному етапі комплексної терапії (сулодексид та езитиміб) є перспектив-

ним напрямом мінімізації ускладнень вагітності завдяки здатності цих препаратів відновлювати ендотелій та нормалізувати продукцію PAI-1.

Раннє призначення низькомолекулярних гепаринів жінкам із втратами вагітності в ранні тер-

міни призводить до покращення проліферації, інвазії та диференціації трофобласту завдяки їхній цитопротекторній дії.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al. (2017). Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 27: 315-389.
- Alijotas-Reig J, Garrido-Gimenez C. (2013). Current concepts and new trends in the diagnosis and management of recurrent miscarriage. *Obstet Gynecol Surv*. 68(6): 445-466.
- Arachchillage DRJ, Makris M. (2019). Inherited thrombophilia and pregnancy complications: should we test? *Semin. Thromb. Hemost.* 45: 50-60.
- Bender AR, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S et al. (2018). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum. Reprod. Open*. 2018: y4. doi: 10.1093/hropen/hoy004.
- Bender AR, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Sheena L, Middeldorp S et al. (2023). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum. Reprod. Open*. 2023(1): hoad002. doi: 10.1093/hropen/hoad002.
- Cavalcante MB, Costa F da S, Araujo Junior E, Barini R. (2015). Risk factors associated with a new pregnancy loss and perinatal outcomes in cases of recurrent miscarriage treated with lymphocyte immunotherapy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 28: 1082-1086.
- Chester MR, Tirlapur A, Jayaprakasan K. (2022). Current management of recurrent pregnancy loss. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 24: 260-271. doi: 10.1111/tog.12832.
- Christiansen CH, Baum CM, Bass JD. (2011). The Person-Environment-Occupational Performance (PEOP) Model. In E. Duncan (Ed.), *Foundations for practice in occupational therapy*. 5th ed. Elsevier: 93-104.
- Dobson SJA, Jayaprakasan KM. (2018). Aetiology of recurrent miscarriage and the role of adjuvant treatment in its management: a retrospective cohort review. *J Obstet Gynaecol*. 38: 967-974. doi: 10.1080/01443615.2018.1424811.
- Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. (2020). Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril*. 113(3): 587-600.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.003.
- Du Fosse NA, van der Hoorn MP, van Lith JMM, le Cessie S, Lashley E. (2020). Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 26: 650-669. doi: 10.1093/humupd/dmaa010.
- Duka YuM. (2016). Patohenetychno obhruntuvannia diahnozyky, likuvalnoi taktyky ta profilaktyky vynykennia systemnykh porushen u vahitnykh zhinok z nadmirnoiu masoiu tila. *Dys. ... d-ra med. nauk*. Dnipro: 339.
- Duka YuM. (2018). Materynska trombofilia yak predyktor vynykennia akusherskykh uskladnen ta perynatalnykh vtrat u zhinok iz nevnoshuvanniam vahitnosti zalezno vid masy tila. *Reproduktyvna endokrynolohiya*. 42: 68-74. doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.68-74.-.
- Duka YuM, Panov VV. (2025). Kharakterystyka aktyvnosti pryrodnikh antykoahuliantiv u zhinok iz nevnoshuvanniam vahitnosti zalezno vid vyjavlenoho polimorfizmu hena PAI-1 (675 5G/4G). *Perspektyvy ta innovatsii nauky (Serii «Psykhohohia», Serii «Pedahohika», Serii «Medytsyna»)*. (1): 2152-2165. doi: 10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2152-2165.
- Duncan EAS. (Ed.). (2006). *Foundations for practice in occupational therapy*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier.
- European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). (2017). *Recurrent pregnancy loss*. Strombeek-Bever: ESHRE; URL: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>.
- Hennessy M, Dennehy R, Meaney S, Devane D, O'Donoghue K. (2020). A protocol for a systematic review of clinical practice guidelines for recurrent miscarriage. *HRB Open Res*. 2; 3: 12. eCollection 2020. doi: 10.12688/hrbopenres.13024.3.
- Hong LY, Marren A. (2018). Recurrent pregnancy loss: a summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust. J. Gen. Pract*. 47: 432-436. doi: 10.31128/AJGP-01-18-4459.
- Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. (2010, Mar 1). Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*. 93(4): 1234-1243. Epub 2009 Mar 31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.166. PMID: 19338986.
- Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. (2006). Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum. Reprod Sep*; 21(9): 2216-2222. doi: 10.1093/humrep/del150.
- Jews M, Tan J, Taskin O, Alfaraj S, AbdelHafez FF et al. (2018). Does preimplantation genetic diagnosis improve reproductive outcome in couples with recurrent pregnancy loss owing to structural chromosomal rearrangement? A systematic review. *Reprod Biomed Online*. 36: 677-685. Epub 2018 Mar 15. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.03.005.
- Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Haberg SE. (2019). Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 19; 364: l869. doi: 10.1136/bmj.l869.
- Panov VV, Duka YuM. (2024). Comprehensive assessment of the hemostatic system in women with PAI-1 gene polymorphism and first trimester pregnancy loss. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 6(175): 43-49. doi: 10.15574/HW.2024.6(175).4349.
- Panov VV, Duka YuM. (2025). Analysis of the association of lipid profile parameters in women with first trimester pregnancy loss depending on PAI-1 gene polymorphism. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2(177): 4-10. doi: 10.15574/HW.2025.2(177).410.
- Panov VV, Duka YuM. (2025). Comprehensive analysis of associative relationships between indicators of cellular-humoral immunity, pro- and anti-inflammatory cytokines in women with first trimester pregnancy loss depending on PAI-1 gene polymorphism. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 4(179): 28-38. doi: 10.15574/HW.2025.4(179).2838.
- Panov VV, Duka YuM. (2025). Patohenetychno obgruntovani nariamyk vtorynnoi profilaktyky rannikh reproduktyvnykh vtrat u zhinok iz nevnoshuvanniam vahitnosti ta nosiistvom polimorfizmu

- hena PAI-1 (675 5G/4G). Perspektyvy ta innovatsii nauky (Seriiia «Psykhohihiia», Seriiia «Pedahohika», Seriiia «Medytsyna»). 5(51): 3048-3066. doi: 10.52058/2786-4952-2025-5(51)-3048-3066.
27. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2012). Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 98: 1103-1111.
  28. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2020). Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.* 113: 533-535. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.025.
  29. Rasmak RE, Christiansen OB, Kallen K, Hansson SR. (2021). Women with a history of recurrent pregnancy loss are a high-risk population for adverse obstetrical outcome: a retrospective cohort study. *J. Clin. Med.* 10: 179. doi: 10.3390/jcm10020179.
  30. Rimmer MP, Fishwick K, Henderson I, Chinn D, Al Wattar BH, Quenby S. (2021). Quantifying CD138+ cells in the endometrium to assess chronic endometritis in women at risk of recurrent pregnancy loss: A prospective cohort study and rapid review. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 47(2): 689-697. doi: 10.1111/jog.14585.
  31. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). (2011). The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Green-top guideline No. 17. London: RCOG. URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg17/>.
  32. Shargorodska E, Melenchuk L. (2022). Miscarriage: a modern perspective. *Current issues in modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy.* 22(2)L 116-121. doi: 10.31718/2077-1096.22.2.116.
  33. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. (2019, Mar 14). Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3(3): CD007411. doi: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
  34. Supramaniam PR, Mittal M, McVeigh E, Lim LN. (2018, Feb 27). The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence. *Reprod Health.* 15(1): 34. doi: 10.1186/s12978-018-0481-z.
  35. Ticconi C, Pietropolli A, Specchia M, Nicastrì E, Chiamonte C, Piccione E et al. (2020). Pregnancy-related complications in women with recurrent pregnancy loss: a prospective cohort study. *J. Clin. Med.* 9: 2833. doi: 10.3390/jcm9092833.
  36. Van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, van Wely M et al. (2020). Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 26: 356-367. doi: 10.1093/humupd/dmz048.
  37. Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH et al. (2012, Jul). Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 18(4): 360-373. doi: 10.1093/humupd/dms007.
  38. Woolner AMF, Nagdeve P, Raja EA, Bhattacharya S, Bhattacharya S. (2020, Dec). Family history and risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 99(12): 1584-1594. doi: 10.1111/aogs.13940.
  39. Yushchenko MI, Duka YuM. (2023). Assessment of genetic susceptibility to the occurrence of placenta-associated complications in pregnant women with retrochorial hematomas in the trimester I of pregnancy. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 1(93): 12-18. doi: 10.15574/PP.2023.93.12.

**Відомості про авторів:**

**Дука Юлія Михайлівна** – д.мед.н., доц. каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0003-1558-9850>.

**Панов Володимир Віталійович** – очний денний аспірант каф. акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДДМУ. Адреса: м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. <https://orcid.org/0000-0001-5528-1186>.

Стаття надійшла до редакції 06.10.2025 р.; прийнята до друку 20.11.2025 р.