

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПАНОВ ВОЛОДИМИР ВІТАЛІЙОВИЧ

УДК 618.39-06-092-07-084:575.2:57.088.7(043.3/.5)

ДИСЕРТАЦІЯ

ПРОФІЛАКТИКА РАННІХ ВИКИДНІВ У ЖІНОК ІЗ ПОЛІМОРФІЗМОМ

ГЕНА PAI-1 (-675 5G>4G)

Спеціальність 222 – «Медицина»

Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Володимир ПАНОВ

Науковий керівник – **Дука Юлія Михайлівна**, доктор медичних наук, доцент

Дніпро – 2026

АНОТАЦІЯ

Панов В. В. Профілактика ранніх викиднів у жінок із поліморфізмом гена PAI-1 (-675 5G>4G) – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 – «Охорона здоров'я») – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2026.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти.

Дисертаційна робота присвячена вивченню ролі поліморфізму гена PAI-1 у патогенезі ранніх репродуктивних втрат (PPB), а також розробці патогенетично обґрунтованого методу їх вторинної профілактики на етапі прегравідарної підготовки.

Для досягнення поставленої мети до дослідження було відібрано 115 жінок із спонтанним абортom, який відбувся в терміні гестації до 12 тижнів. Усіх відібраних пацієнток (n=115) було поділено на 3 групи: I групу становили 20 пацієнток із поліморфізмом гена PAI-1 за диким типом (675 5G>5G) – група контролю, II групу – 53 жінки з поліморфізмом гена PAI-1 (675 5G>4G), III групу – 42 жінки із поліморфізмом гена PAI-1 (675 4G>4G). Всі пацієнтки спостерігалися проспективно.

Такий розподіл груп був обґрунтований необхідністю оцінити вплив різних варіантів поліморфізму гена PAI-1 (-675 5G/4G) на патогенез PPB із урахуванням генетично детермінованої експресії PAI-1. Саме такий підхід наприкінці наукового дослідження дозволив проаналізувати градієнт ефекту поліморфізму PAI-1 на показники гемостазу, імунні та метаболічні зміни, а також оцінити клінічні наслідки, що є критично важливим для встановлення причинно-наслідкових зв'язків і обґрунтування патогенетичної терапії.

Критеріями залучення вагітних до груп спостереження були: наявність поліморфізму гена PAI-1, втрата вагітності в I триместрі з обов'язковим виключенням патологічного каріотипу плода, репродуктивний вік жінок.

Критерієм залучення вагітних до I групи (група контролю) був поліморфізм гена PAI-1 (-675 5G/5G) та аналогічні вищезазначені вимоги. Це дозволило робити акцент на значущість саме різновиду поліморфізму цього гену впливати на ранні етапи гестаційного процесу.

Критерії вилучення пацієток із дослідження були: вік жінки старше 45 років; гестаційний вік більше 12 тижнів на момент втрати вагітності, аномальний каріотип плода, підтвердження наявності «критеріальних» тромбофілій, ожиріння, аномалії розвитку статевих органів.

Середній вік жінок груп спостереження варіював в межах 26 – 41, 20 – 45, 25 – 43 років та в середньому становив $32,5 \pm 0,9$ (95% ДІ: 30,6 – 34,4), $33,9 \pm 0,7$ (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).

Середній гестаційний вік на момент госпіталізації не відрізнявся між групами та становив $7,8 \pm 0,5$; $8,2 \pm 0,4$ і $7,4 \pm 0,4$ тижнів відповідно. Середній гестаційний вік на момент переривання вагітності становив 8 [7; 9], 8 [6; 10] і 7 [6; 8] тижнів в I, II та III групах. За цим показником відзначено тенденцію до його зменшення у пацієток III групи порівняно з I-ою ($p_H=0,086$, $p_{1:3}=0,092$ за критеріями Краскела-Уоліса та Данна). Не виявлено достовірних відмінностей між групами за паритетом вагітності – 2,0 [1,5; 3,0] вагітності в I групі, 2,0 [1,0; 3,0] - в II групі проти 2,0 [1,0; 3,0] - у III групі ($p_H=0,430$), з них першовагітними були 5 (25%), 12 (22,6%) і 14 (33,2%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,588$). Вагітність закінчувалася пологами дещо частіше у жінок I групи ($n=9$ – 45%) порівняно з жінками в групі II ($n=13$ – 24,5%) та III ($n=10$ – 23,8%) ($p_{\chi^2}=0,169$ в цілому, з них $p_{1:2}=0,089$ та $p_{1:3}=0,091$ за критерієм χ^2).

Оцінюючи акушерсько-гінекологічний анамнез було встановлено, що первинне звичне невиношування вагітності (ЗНВ) спостерігалось у 3 (15,0%), 13 (24,5%) та 15 (35,7%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,224$ в цілому, з них $p_{1:3}=0,083$); вторинне – у 12 (60,0%), 40 (75,5%) та 13 (30,95%) жінок ($p_{\chi^2}<0,001$, з них $p_{1:2}=0,089$, $p_{1:3}=0,069$ та $p_{2:3}<0,001$ за χ^2). Спонтанні термінові пологи в

анамнезі мали 9 (45%), 13 (24,5%) та 10 (23,8%) пацієток ($p_{\chi^2}=0,169$, з них $p_{1:2}=0,089$, $p_{1:3}=0,091$ за χ^2).

Завмерлі вагітності до 12 тижнів мали 10 (50%), 38 (71,7%) та 35 (83,3%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,023$); втрати вагітності після 12 тижнів – 3 (15%), 3 (5,7%) та 2 (4,8%) пацієток відповідно ($p_{\chi^2}=0,294$).

В ході дослідження було виявлено, що для жінок із поліморфізмами гена PAI-1 (675 5G>4G) та (675 4G>4G) були характерні саме втрати вагітності до 12 тижнів гестації порівняно із пацієтками 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 χ^2).

Показники гемостазіограми при дослідженні не залежали від лікування, оскільки тематичні жінки до моменту забору крові не отримували антикоагулянтну й антиагрегантну терапію. Взаємозв'язок показників гемостазіограми у жінок тематичних груп визначався в парах: підвищений рівень міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) і мимовільні аборти в анамнезі – $rs=0,228$ ($p=0,014$); підвищений рівень протромбінового індексу (ПТІ) і затримка росту плода (ЗРП) – $rs=0,189$ ($p=0,043$) та прееклампсія (ПЕ) в анамнезі – $rs=0,159$ ($p=0,089$), а також в парі – збільшений ПТІ і поліморфізм гена PAI-1 – $rv=0,273$ ($p=0,014$); укорочений протромбіновий час (ПЧ) розведення і ранні втрати вагітності (до 12 тижнів) – $rs= -0,252$ ($p=0,007$), а також з більш раннім терміном гестації на момент переривання вагітності – $rs=0,199$ ($p=0,033$); подовження активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) і ранні втрати вагітності (до 12 тижнів) – $rs=0,176$ ($p=0,060$) та поліморфізм гена PAI-1 – $rs=0,164$ ($p=0,079$); збільшення ТЧ розведення і втрати вагітності як в ранні (до 12 тижнів) – $rs= 0,190$ ($p=0,042$), так й в пізні терміни (після 12 тижнів) – $rs= 0,238$ ($p=0,010$); зниження рівня фібриногену у сироватці крові і поліморфізм гена PAI-1 – $rs= -0,185$ ($p=0,048$).

Аналіз рівнів інгібітору тканинного активатора плазміногену 1 типу (PAI-1) у сироватці крові залежно від варіанту поліморфізму виявив достовірні відмінності між групами. У пацієток з поліморфізмом гена PAI-1 (675 5G>5G) рівень PAI-1 був значно нижчим порівняно з II та III групами: 2,76–

6,32 нг/мл проти 97,85–189,55 та 62,80–192,45 нг/мл відповідно. Виявлені кореляційні зв'язки в парах: рівень PAI-1 та наявність поліморфізму цього гена ($r_s=0,736$, $p<0,0001$), переривання вагітності до 12 тижнів ($r_s=0,244$, $p=0,021$); зворотній кореляційний зв'язок між рівнем PAI-1 та показником протромбінового часу (ПЧ) ($r_s=-0,254$, $p=0,016$), частотою анембріогенії ($r_s=-0,229$, $p=0,031$). Нами не виявлено достовірних відмінностей між клінічними групами за середніми рівнями активності природніх антикоагулянтів.

Аналіз патогістологічного дослідження довів, що вираженість морфологічних порушень зростає залежно від варіанту поліморфізму PAI-1: від мінімальних змін при поліморфізмі - 675 5G>5G до глибоких порушень плацентації при варіанті - 675 4G>4G. Патологічні варіанти гена PAI-1 асоціювалися з судинними, запальними та коагуляційними змінами, що лежать в основі дефектів імплантації. У цих пацієток спостерігалось зниження рівня апоптозу трофобласту порівняно із поліморфізмом - 675 5G>5G ($p<0,05$). Відсутність різниці між гетеро- та гомозиготами свідчить про те, що навіть наявність однієї мутантної алелі вже суттєво впливає на клітинні процеси.

При оцінці ліпідного профілю гіперхолестеринемію виявили в 7 (35,0%), 36 (67,9%) і 31 (73,8%) пацієток відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,009$, з них $p_{1:2}=0,011$, $p_{1:3}=0,003$ і $p_{2:3}=0,532$ за χ^2). Підвищені рівні загального холестерину (ЗХС) та ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) прямо асоціювалися як із концентрацією PAI-1 ($r=0,268$, $p=0,011$; $r=0,289$, $p=0,006$), так і з наявністю його поліморфізмів ($r_s=0,217$, $p=0,020$; $r_s=0,279$, $p=0,003$).

При комплексній імунологічній оцінці найбільш вираженими були відхилення у вигляді гіперпродукції прозапальних цитокінів (фактору некроза пухлини- α (TNF- α), інтерлейкіну (IL) -6 та Th2-асоційованого цитокіну IL-4), які спостерігалися у жінок із патологічними варіантами поліморфізму гена PAI-1, особливо при гомозиготному носійстві алеля 4G. Кореляційний аналіз виявив тісні зв'язки між підвищеним рівнем IL-4 та рівнем PAI-1 ($r_s=0,601$; $p<0,001$), а також поліморфізмом цього гена ($r_s=0,647$; $p<0,001$). Підвищений

рівень IL-4 достовірно асоціювався з ранніми втратами вагітності ($rs=0,296$; $p=0,002$) і більш раннім терміном її переривання ($rs=-0,244$; $p=0,012$). Підвищений рівень IL-6 достовірно асоціювався з високою частотою мимовільних абортів в анамнезі у жінок з НВ – $rs=0,318$ ($p<0,001$). Аналіз характеристик гуморальної ланки імунітету не виявив достовірних розбіжностей між показниками жінок трьох груп. Відхилення субпопуляцій лімфоцитів мали різну частоту та спрямованість залежно від групи. Найменша кількість відхилень виявлена у жінок I групи, тоді як у II та особливо у III групах відзначалося зростання частоти порушень клітинної та гуморальної ланок імунітету, насамперед за рахунок змін Т-цитотоксичних клітин, клітин-кіллерів (NK-клітин), цитотоксичних $CD3^+CD56^+$ -клітин та В-лімфоцитів.

Отже, у жінок із патологічними варіантами поліморфізму гена PAI-1 формується прозапальний імунний дисбаланс, що корелює з рівнем PAI-1 та асоціюється з РРВ, підтверджуючи роль імунних порушень у їх патогенезі.

Встановлені взаємозв'язки між генетичними, коагуляційними та метаболічними порушеннями обґрунтували необхідність розробки патогенетично спрямованого підходу до вторинної профілактики, який включав: стратегію покращення показників внутрішньоматкової гемодинаміки та вплив на прояви ендотеліопатії; корекцію змін в обміні ліпідів; зниження впливу окисного пошкодження та прогресуючої мітохондріальної дисфункції в ооциті.

Був призначений сулодексид на етапі прегравідарної підготовки по 250 ЛЄ 2 рази на добу з 5-го дня менструального циклу до початку менструації протягом 3-6 циклів. У I групі терапію застосовували лише за наявності показань, зокрема при зниженні активності протеїнів С і S (8 (40%)), тоді як у II та III групах її отримували 21 (39,6%) та 23 (54,8%) жінок відповідно. З урахуванням змін венозного русла пацієнткам до програми профілактики було включено діосмін дозою 600 мг/добу: в 100% випадків разом із сулодексидом, як монотерапію – у 14 (70%), 18 (33,96%) та 11 (26,2%) пацієнток відповідно по групах.

Езетиміб призначали 7 (35,0%), 36 (67,9%) і 31 (73,8%) пацієнткам I, II та III групи відповідно по 10 мг на день з метою пригнічення абсорбції ЗХС без впливу на абсорбцію тригліцеридів (ТГ), жирних кислот, етинілестрадіолу та прогестерону, жиророзчинних вітамінів А і D.

Комплексне призначення сулодексиду та езетимібу призводило до нормалізації показників доплерометрії маткових артерій (МА) вже на другому місяці прийому та призводило до поліпшення показників ендометрія на третьому місяці терапії.

З метою зниження оксидативного стресу, покращення функції мітохондрій і якості ооцитів, призначався ресвератрол у дозуванні 500 мг на день протягом 3 місяців; проводилася прегравідарна кофакторна вітамінотерапія фолієвою кислотою, вітаміном D, вітамінами B₆ та B₁₂, застосовували міо-інозитол та D-кіро-інозитол у співвідношенні 40:1.

Результатом проведення вторинної профілактики стало настання вагітності у 48 (41,74%) пацієток: 7 (35%), 20 (37,7%) та 21 (50%) пацієток відповідно по групах. Самостійна вагітність настала у 6 (30%), 16 (30,19%) та 16 (38,09%) жінок відповідно по групах. Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) застосовувалися в 1 (5%), 4 (7,51%) та 5 (11,9%) випадках в I, II та III групі.

З урахуванням анамнезу та зниження активності антитромбіну, протеїнів С і S з моменту реєстрації вагітності призначали еноксапарин натрію у профілактичних дозах під контролем коагулограми. У I групі низькомолекулярні гепарини (НМГ) отримували 4 із 7 (57,1%) пацієнтки, тоді як у II та III групах - в 100% випадків. Особливо ретельно підходили до спостереження вагітних жінок, в яких в анамнезі мала місце ПЕ: 2 із 20 (10%) та 1 із 21 (4,8%) пацієнтка в II та III групі відповідно. Цим жінкам призначали ацетилсаліцилову кислоту (АСК) дозою 50 мг на день раніше 12 тижнів - з моменту реєстрації внутрішньоматкової вагітності.

Моніторинг за перебігом вагітності тривав до проведення першого скринінгу з оцінкою ризиків розвитку ПЕ. Перебіг I триместру поточної

вагітності ускладнився утворенням ретрохоріальної гематоми (РХГ) у 2 (28,6%) та 4 (20%) пацієнток I та II груп відповідно. У жодному випадку в жінок III групи РХГ не спостерігалася, незважаючи на профілактичне застосування НМГ (між групами $p_{\chi^2}=0,058$, $p_{1:3}=0,056$, $p_{2:3}=0,048$ за FET). В II групі у 2 (10%) пацієнток відзначено вагітність неясної локалізації з підвищенням ХГЛ, а в III групі в одному (5%) випадку відбулось завмирання вагітності на 6-му тижні з виявленою трисомією 13 та 21 пар хромосом. Оцінка результатів наприкінці I триместру проводилася у 18 (33,96%) та 20 (47,6%) пацієнток II та III груп відповідно, при цьому у I групі повторних втрат не зафіксовано.

При проведенні УЗС в I триместрі середній рівень пульсаційних індексів (PI) в МА становив 1,500 (1,250; 1,625), 1,660 (1,505; 1,975) та 1,410 (1,261; 1,550) ум. од. відповідно по групах ($p_H=0,034$, $p_{2:3}=0,029$). При розрахунку ризиків виникнення хромосомних аномалій (ХА) плода та розвитку ПЕ програмним комплексом Astraia в 11–13 тижнів⁺⁶ в усіх випадках встановлений низький ризик виникнення ХА плода. Високим ризик розвитку ПЕ був у 1 (14,28%), 4 (22,2%) та 5 (25%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,842$). Надалі, цим жінкам призначали АСК дозою 100-150 мг до 36 тижнів вагітності.

Всі дослідження проведені відповідно до принципів біоетики та морально-етичних норм Гельсінської декларації.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на основі комплексного клініко-лабораторного, морфологічного, імунологічного та метаболічного аналізу встановлено багаторівневу роль поліморфізму гена PAI-1 у патогенезі ранніх репродуктивних втрат. Доведено, що поліморфізм гена PAI-1 (-675 5G/4G) визначає градієнт порушень фібринолітичної системи з формуванням гіпофібринолізу, що супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції, активацією коагуляційного каскаду та порушенням процесів імплантації.

Розширені наукові уявлення про наявність асоціативних зв'язків між рівнем PAI-1, показниками ліпідного обміну та різними ланками імунної системи, що обґрунтовує концепцію інтеграції тромботичних, метаболічних та імунних механізмів у розвитку невиношування вагітності.

Обґрунтовано взаємозв'язок між дисліпідемією та експресією PAI-1, що визначає додатковий механізм розвитку ендотеліальної дисфункції та порушення неоангіогенезу в хоріоні. Поглиблено наукові уявлення про морфогенез плацентарної дисфункції у носіїв патологічних варіантів PAI-1, яка супроводжується характерними змінами ворсин хоріона (дизморфізм, аваскуляризація, фібриноїдний некроз, мікротромбоз), що відображають глибокі порушення інвазії трофобласта та ранньої плацентації. Встановлено вплив наявності поліморфізмом гена PAI-1 675 5G>4G та 675 4G>4G на зниження рівня апоптозу трофобласту, що свідчить про порушення фізіологічного ремоделювання трофобласту та є новим патогенетичним механізмом невиношування вагітності.

Теоретична та практична цінність роботи. Науково обґрунтовано та розроблено новий патогенетично орієнтований підхід до вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат, який базується на корекції порушень гемостазу, ендотеліальної функції, ліпідного обміну та імунного гомеостазу.

Доведено, що застосування комплексної терапії (сулодексид, діосмін, езетиміб, ресвератрол, НМГ) сприяє нормалізації показників гемостазу, покращенню матково-плацентарної перфузії, зниженню рівня запалення та оптимізації метаболічних процесів, що супроводжується зменшенням частоти ранніх репродуктивних втрат.

Ключові слова: вагітність, ускладнення, невиношування вагітності, самовільний викидень, поліморфізм генів, гемостаз, тромбоз, ендотеліальна дисфункція, плацентарна дисфункція, макрофаги, цитокіни, ліпіди, прегравідарна підготовка, профілактика.

ABSTRACT

Panov V. V. Prevention of early miscarriages in women with a polymorphism in PAI-I gene (-675 5G>4G) – Qualifying scientific thesis in manuscript form.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 “Medicine” (22 – “Healthcare”). – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2026.

This thesis was completed at the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Faculty of Postgraduate Education.

The thesis is devoted to studying the role of PAI-1 gene polymorphism in the pathogenesis of early reproductive losses (ERL), as well as to developing a pathogenetically grounded method for their secondary prevention during pre-pregnancy preparation.

115 women with spontaneous abortion, which occurred in gestation up to 12 weeks, were selected for the study to achieve the set goal.

All selected patients (n=115) were divided into three groups: Group I comprised 20 patients with the wild-type PAI-1 gene polymorphism (675 5G>5G) – the control group; Group II comprised 53 women with PAI-1 gene polymorphism (675 5G>4G), and Group III comprised 42 women with PAI-1 gene polymorphism (675 4G>4G). All patients were observed prospectively.

This distribution of groups was grounded by the need to evaluate the effect of different variants of PAI-1 gene polymorphism (-675 5G/4G) on the pathogenesis of PRV taking into account the genetically determined expression of PAI-1. At the end of the scientific study it was the approach that allowed to analyze the gradient of the effect of the PAI-1 polymorphism on hemostatic indicators, immune and metabolic alterations, as well as to evaluate the clinical consequences, which is critical for establishing causal relationships and justifying pathogenetic therapy.

The criteria for the involvement of pregnant women in the observation groups were: presence of polymorphism of PAI-1 gene, loss of pregnancy in the first trimester with mandatory denial of the pathological karyotype of the fetus, women’s reproductive age. The criterion for the involvement of pregnant women in the I group

(control group) was polymorphism of PAI-1 gene (-675 5G/5G) and similar above-mentioned requirements. This made it possible to emphasize the importance of the type of this gene polymorphism to influence on the early stages of the gestational process.

The criteria for removing patients from the study were: age of a woman over 45 years; gestational age is more than 12 weeks at the time of pregnancy loss, abnormal fetal karyotype, confirmation of the presence of «criterion» thrombophilia, obesity, anomalies in the development of genitals.

The average age of women of the observation groups varied within 26 – 41, 20 – 45, 25 – 43 years and averaged 32.5 ± 0.9 (95% CI: 30.6 – 34.4), 33.9 ± 0.7 (95% CI: 32.5 – 35.3) and 33.6 ± 0.7 (95% CI: 32.2 – 35.0) years, respectively, by groups with no significant differences between them ($p_F=0.525$ by ANOVA).

The average gestational age at admission did not differ between groups and was 7.8 ± 0.5 ; 8.2 ± 0.4 and 7.4 ± 0.4 weeks, respectively. The average gestational age at termination of pregnancy was 8 [7; 9], 8 [6; 10] and 7 [6; 8] weeks in groups I, II and III. According to this indicator, a tendency to decrease it was noted in the patients of the III group compared to the I group ($p_H=0.086$, $p_{1:3}=0.092$ according to the Kruskal-Wallis and Dunn criteria). No significant differences were found between the groups according to pregnancy parity – 2.0 [1.5; 3.0] pregnancy in Group I, 2.0 [1.0; 3.0] – in Group II versus 2.0 [1.0; 3.0] - in Group III ($p_H=0.430$), of which 5 (25%), 12 (22.6%) and 14 (33.2%) women were primopregnant, respectively, in the groups ($p_{\chi^2}=0.588$). Pregnancy ended with childbirth somewhat more often in the women of group I (($n=9$ – 45%) compared to women in group II ($n=13$ – 24.5%) and III ($n=10$ – 23.8%) ($p_{\chi^2}=0.169$ overall, of which $p_{1:2}=0.089$ and $p_{1:3}=0.091$ by the criterion χ^2).

Evaluating the obstetric and gynecological case history, it was established that primary habitual miscarriage (MNV) was observed in 3 (15.0%), 13 (24.5%) and 15 (35.7%) women, respectively, by groups ($p_{\chi^2}=0.224$ as a whole, of which $p_{1:3}=0.083$); secondary – in 12 (60.0%), 40 (75.5%) and 13 (30.95%) women ($p_{\chi^2}<0.001$, of which $p_{1:2}=0.089$, $p_{1:3}=0.069$ and $p_{2:3}<0.001$ by the criterion χ^2). The

history of spontaneous urgent delivery was experienced by 9 (45%), 13 (24.5%) and 10 (23.8%) patients ($p_{\chi^2}=0.169$, of which $p_{1:2}=0.089$, $p_{1:3}=0.091$ per χ^2).

10 (50%), 38 (71.7%) and 35 (83.3%) women were diagnosed with a missed miscarriage before 12 weeks, respectively, by group ($p_{\chi^2}=0.023$); pregnancy losses after 12 weeks – 3 (15%), 3 (5.7%) and 2 (4.8%) patients, respectively ($p_{\chi^2}=0.294$).

The study found that women with PAI-1 gene polymorphisms (675 5G>4G) and (675 4G>4G) were characterized by pregnancy losses up to 12 weeks of gestation compared to patients with wild-type homozygous polymorphisms ($p_{\chi^2}=0.023$; $p_{1:2}=0.081$, $p_{1:3}=0.006$ and $p_{2:3}=0.182$ for χ^2).

The hemostasiogram indicators during the study did not depend on the treatment, since the thematic women did not receive anticoagulant and antiplatelet therapy until the time of blood collection. The relationship of hemostasiogram indicators in the women's thematic groups was determined in pairs: increased level of international normalized ratio (INR) and history of involuntary abortions – $r_s=0.228$ ($p=0.014$); elevated prothrombin index (PTI) and fetal growth retardation (RRP) – $r_s=0.189$ ($p=0.043$) and preeclampsia (PE) history of – $r_s=0.159$ ($p=0.089$), and in the pairs – increased PTI and PAI-1 gene polymorphism – $r_v=0.273$ ($p=0.014$); shortened prothrombin time (PT) dilution and early pregnancy losses (up to 12 weeks) 24.5%) and III ($n=10$ – 23.8%) ($p_{\chi^2}=0.169$ overall, of which $p_{1:2}=0.089$ and $p_{1:3}=0.091$ by the χ^2 criterion – $r_s= -0.252$ ($p=0.007$), as well as with an earlier gestational age at the time of termination of pregnancy – $r_s=0.199$ ($p=0.033$); prolongation of activated partial thromboplastin time (APTT) and early pregnancy losses (up to 12 weeks) – $r_s=0.176$ ($p=0.060$) and PAI-1 gene polymorphism – $r_s=0.164$ ($p=0.079$); increase in PM dilution and pregnancy losses as in early (up to 12 weeks) – $r_s=0.190$ ($p=0.042$), so in the late stages (after 12 weeks) – $r_s= 0.238$ ($p=0.010$); decrease in serum fibrinogen and polymorphism of the PAI-1 gene – $r_s= -0.185$ ($p=0.048$).

Analysis of serum levels of tissue plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) depending on the polymorphism variant revealed significant differences between the groups. In patients with PAI-1 gene polymorphism (675 5G>5G), PAI-1 levels

were significantly lower compared to groups II and III: 2.76–6.32 ng/ml versus 97.85–189.55 and 62.80–192.45 ng/ml, respectively. Correlation relationships in pairs were found: PAI-1 level and presence of polymorphism of this gene ($r_s=0.736$, $p<0.0001$), termination of pregnancy up to 12 weeks ($r_s=0.244$, $p=0.021$); inverse correlation between PAI-1 level and prothrombin time score (PT) ($r_s=-0.254$, $p=0.016$), anembryogeny rate ($r_s=-0.229$, $p=0.031$). No significant differences between clinical groups according to average levels of activity of natural anticoagulants were found.

The analysis of the pathohistological study proved that the severity of morphological disorders increases depending on PAI-1 polymorphism variant: from minimal changes in polymorphism - 675 5G>5G to deep placental disorders in the variant - 675 4G>4G. Pathological variants of the PAI-1 gene have been associated with vascular, inflammatory and coagulation changes underlying implantation defects. In these patients, there was a decrease in the level of trophoblast apoptosis compared to the polymorphism - 675 5G>5G ($p<0.05$). The lack of difference between hetero - and homozygotes suggests about the fact that even the presence of one mutant allele already significantly affects cellular processes.

When assessing the lipid profile, hypercholesterolemia was found in 7 (35.0%), 36 (67.9%) and 31 (73.8%) patients, respectively, by groups ($p_{\chi^2}=0.009$, of which $p_{1:2}=0.011$, $p_{1:3}=0.003$ and $p_{2:3}=0.532$). Elevated levels of total cholesterol (TCH) and low-density lipoprotein (LDL-C) were directly associated with both the PAI-1 concentration ($r=0.268$, $p=0.011$; $r=0.289$, $p=0.006$) and the presence of its polymorphisms ($r_s=0.217$, $p=0.020$; $r_s=0.279$, $p=0.003$).

In the complex immunological assessment, the most pronounced deviations were in the form of hyperproduction of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6) and Th2-associated cytokine IL-4), which were observed in women with pathological variants of the polymorphism of PAI-1 gene, especially in homozygous carrier of the 4G allele. Correlation analysis revealed strong associations between elevated IL-4 and PAI-1 levels ($r_s=0.601$; $p<0.001$), as well as polymorphisms of this gene ($r_s=0.647$; $p<0.001$).

Elevated IL-4 levels were reliably associated with early pregnancy losses ($r_s=0.296$; $p=0.002$) and the earlier term of its termination ($r_s=-0.244$; $p=0.012$). Elevated IL-6 levels were reliably associated with high rates of involuntary abortions in the women's anamnesis with miscarriage – $r_s=0.318$ ($p<0.001$).

Analysis of the characteristics of the humoral link of immunity did not reveal any significant differences between the indicators of women of the three groups. Deviations of lymphocyte subpopulations had different frequency and directionality depending on the group. The smallest number of deviations was found in women of the I group, while in the II and especially in the III groups there was the increase in the frequency of violations of the cellular and humoral links of immunity, primarily due to changes in T-cytotoxic cells, killer cells (NK cells), cytotoxic $CD3^+CD56^+$ cells and B lymphocytes.

Therefore, in women with pathological variants of the PAI-1 gene polymorphism, the pro-inflammatory immune imbalance is formed, which correlates with the level of PAI-1 and is associated with recurrent reproductive loss, confirming the role of immune disorders in their pathogenesis.

The established relationships between genetic, coagulation and metabolic disorders justified the need to develop the pathogenetically directed approach to secondary prevention, which included: a strategy to improve intrauterine hemodynamic performance and influence on the manifestations of endotheliopathy; correction of changes in lipid metabolism; reduction of the effect of oxidative damage and progressive mitochondrial dysfunction in the oocyte.

Sulodexide was prescribed at the stage of pre-pregnancy preparation at 250 LE 2 times a day from the 5th day of the menstrual cycle to the beginning of menstruation for 3-6 cycles. In the I group, therapy was used only in the presence of indications, in particular, when the activity of proteins C and S decreased (8 (40%)), while in the II and III groups it was received by 21 (39.6%) and 23 (54.8%) women, respectively. Taking into account the changes in the venous channel, diosmin with a dose of 600 mg/day was included in the prevention program for patients: in 100%

of cases together with sulodexide, as monotherapy – in 12 (60%), 18 (33.96%) and 11 (26.2%) patients, respectively, by groups.

Ezetimibe was prescribed to 7 (35.0%), 36 (67.9%) and 31 (73.8%) patients of groups I, II and III, respectively, at 10 mg per day in order to inhibit the absorption of total cholesterol without affecting the absorption of triglycerides (TG), fatty acids, ethinyl estradiol and progesterone, fat-soluble vitamins A and D.

The complex appointment of sulodexide and ezetimibe led to the normalization of uterine artery dopplerometry (MA) indicators already in the second month of administration and led to an improvement in endometrial indicators in the third month of therapy.

In order to reduce oxidative stress, improve mitochondrial function and the quality of oocytes, resveratrol was prescribed in a dosage of 500 mg per day for 3 months; pregravidal cofactor vitamin therapy with folic acid, vitamin D, vitamins B6 and B12 was carried out, myo-inositol and D-kyro-inositol were used in a ratio of 40:1.

The result of secondary prevention was the onset of pregnancy in 48 (41.74%) patients: 7 (35%), 20 (37.7%) and 21 (50%) patients, respectively, by groups. Spontaneous pregnancy occurred in 6 (30 per cent), 16 (30.19 per cent) and 16 (38.09 per cent) women, respectively, by group. Assisted reproductive technologies (ART) were used in 1 (5%), 4 (7.51%) and 5 (11.9%) cases in group I, II and III.

Taking into account the history and decrease in the activity of antithrombin, proteins C and S, since the registration of pregnancy, enoxaparin sodium was prescribed in prophylactic doses under the control of the coagulogram. In the I group, low molecular weight heparins (LMWH) were received by 4 out of 7 (57.1%) patients, while in the II and III groups - in 100% of cases. The observation of pregnant women with the history of pre-eclampsia (PE) was especially carefully approached: 2 out of 20 (10%) and 1 out of 21 (4.8%) patients in the II and III groups, respectively. These women were prescribed acetylsalicylic acid (ASA) with the dose of 50 mg per day earlier than 12 weeks - from the moment of registration of intrauterine pregnancy.

Monitoring of the course of pregnancy continued until the first screening was carried out with an assessment of the risks of PE development. The course of the first trimester of the current pregnancy was complicated by the formation of retrochorial hematoma (RCH) in 2 (28.6%) and 4 (20%) patients of groups I and II, respectively.

LCH was observed in women of group III in no case, despite prophylactic use of LMWH (between groups $p_{\chi^2}=0.058$, $p_{1:3}=0.056$, $p_{2:3}=0.048$ by FET). In the II group, 2 (10%) patients had the pregnancy of unclear localization with the increase in HCG, and in the III group, in one (5%) case, pregnancy died out at the 6th week with trisomy of the 13th and 21st pairs of chromosomes. Evaluation of the results at the end of the first trimester was carried out in 18 (33.96%) and 20 (47.6%) patients of groups II and III, respectively, while repeated losses were not recorded in group I.

When performing USS in the first trimester, the average level of pulsation indices (PI) in the MA was 1.500 (1.250; 1.625), 1.660 (1.505; 1.975) and 1.410 (1.261; 1.550) um, respectively, by group ($p_H=0.034$, $p_{2:3}=0.029$). When calculating the risks of chromosomal abnormalities (XA) of the fetus and the development of PE by the Astraia software complex at 11-13⁺⁶ weeks, the low risk of fetal XA was established in all cases. 1 (14.28%), 4 (22.2%) and 5 (25%) women were at high risk of developing PE, respectively, by group ($p_{\chi^2}=0.842$). In the future, these women were prescribed ASA with the dose of 100-150 mg until 36 weeks of pregnancy.

All research was conducted in accordance with the principles of bioethics and moral and ethical norms of the Helsinki Declaration.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, on the basis of complex clinical-laboratory, morphological, immunological and metabolic analysis, the multi-level role of PAI-1 gene polymorphism in the pathogenesis of early reproductive losses was established. It has been proven that the polymorphism of PAI-1 gene (-675 5G/4G) determines the gradient of disorders of the fibrinolytic system with the formation of pituitary fibrinolysis, which is accompanied by the

development of endothelial dysfunction, activation of the coagulation cascade and disruption of implantation processes.

Scientific insights into the existence of associative relationships between PAI-1 levels, lipid metabolism measures and different links of the immune system were extended, which justifies the concept of integrating thrombotic, metabolic and immune mechanisms in the development of miscarriage.

The relationship between dyslipidemia and PAI-1 expression is substantiated, which determines the additional mechanism for the development of endothelial dysfunction and impaired neoangiogenesis in the chorion. Scientific ideas about

(47.6%) of patients in groups II and III, respectively, while in group I no repeated losses were recorded.

Morphogenesis of placental dysfunction in carriers of pathological variants of PAI-1, which is accompanied by characteristic changes in chorionic villi (dysmorphism, avascularization, fibrinoid necrosis, microthrombosis), reflecting deep disorders of trophoblast invasion and early placentation. The influence of the presence of the PAI-1 gene polymorphisms of 675 5G>4G and 675 4G>4G on the decrease in the level of trophoblast apoptosis was established, which indicates the violation of the physiological remodeling of trophoblast and is a new pathogenetic mechanism of miscarriage.

Theoretical and practical value of the work. The new pathogenetically oriented approach to the secondary prevention of early reproductive losses has been scientifically substantiated and developed, which is based on the correction of disorders of hemostasis, endothelial function, lipid metabolism and immune homeostasis.

It has been proven that the use of complex therapy (sulodexide, diosmin, ezetimibe, resveratrol, LMWH) contributes to the normalization of hemostasis indicators, improvement of uteroplacental perfusion, reduction of the level of inflammation and optimization of metabolic processes, which is accompanied by a decrease in the frequency of early reproductive losses.

Key words: pregnancy, complications, miscarriage, spontaneous abortion, gene polymorphism, hemostasis, thrombosis, endothelial dysfunction, placental dysfunction, macrophages, cytokines, lipids, pre-pregnancy preparation, prevention.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Панов В. В., Дука Ю. М. Особливості функціонування імунологічної толерантності під час вагітності (огляд літератури). Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023. 1 (93): 76-86. DOI: 10.15574/PP.2023.93.76 (*Особистий внесок – аналіз сучасної літератури з приводу проблематики, яка вивчалася, оформлення висновків, написання статті*).
2. Панов В. В., Дука Ю. М. Комплексне оцінювання системи гемостазу в жінок із поліморфізмом гена PAI-1 та втратами вагітності в першому триместрі. Український журнал Здоров'я жінки. 2024. 6 (175): 43-49. DOI: 10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2152-2165 (*Особистий внесок – аналіз сучасної літератури з приводу проблематики, яка вивчалася, оформлення висновків, написання статті*).
3. Дука Ю. М., Панов В. В. Характеристика активності природніх антикоагулянтів у жінок із невиношуванням вагітності залежно від виявленого поліморфізму гена PAI-1 (675 5G/4G). Перспективи та інновації науки (Серія «Психологія», Серія «Педагогіка», Серія «Медицина»). 2025. 1 (47): 2152-2165. DOI: 10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2152-2165 (*Особистий внесок – аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження*).
4. Панов В. В., Дука Ю. М. Патогенетично обґрунтовані напрямки вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із невиношуванням вагітності та носійством поліморфізму гена PAI-1 (675 5G/4G). Перспективи та інновації науки (Серія «Психологія», Серія «Педагогіка», Серія «Медицина»). 2025. 5 (51): 3048-3066. DOI: 10.52058/2786-4952-2025-5(51)-3048-3066 (*Особистий внесок – аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження*).

5. Панов В. В., Дука Ю. М. Аналіз асоціативних зв'язків показників ліпідного профілю в жінок із втратою вагітності в першому триместрі залежно від поліморфізму гена PAI-1. Український журнал Здоров'я жінки. 2025. 2 (177): 4-10. DOI: 10.15574/HW.2025.2(177).410 (*Особистий внесок – аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження*).
6. Панов В. В., Дука Ю. М. Комплексний аналіз асоціативних зв'язків між показниками клітинно-гуморального імунітету, про- і протизапальних цитокінів у жінок із втратою вагітності в першому триместрі залежно від поліморфізму гена PAI-1. Український журнал Здоров'я жінки. 2025. 4 (179): 28-38. DOI: 10.15574/HW.2025.4(179).2838 (*Особистий внесок – аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження*).
7. Дука Ю. М., Панов В. В. Аналіз клінічної ефективності проведення патогенетично обґрунтованої вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із поліморфізмом гену PAI-1. Український журнал Здоров'я жінки. 2025. 6 (181): 44-55. doi: 10.15574/HW.2025.6(181).4455 (*Особистий внесок – аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Дука Ю. М., Панов В. В. Роль поліморфізму гену PAI-1 (-675 5G> 4G) в структурі ранніх репродуктивних втрат. The 2nd International scientific and practical conference “Innovations in education: prospects and challenges of today”(January 16-19, 2024) Sofia, Bulgaria. International Science Group. (*Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез*).
2. Панов В. В., Дука Ю. М. Оцінка впливу поліморфізму гена PAI-1 на систему гемостазу у жінок із втратами вагітності в першому триместрі. VII

International Scientific and Theoretical Conference «Modernization of today's science: experience and trends». (January, 24, 2025). Singapore, Singapore. *(Особистий внесок – планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

3. Панов В. В., Дука Ю. М. Оцінка впливу поліморфізму гена PAI-1 на активність системи природних антикоагулянтів при невиношуванні вагітності на ранніх термінах гестації. VII International Scientific and Theoretical Conference «Scientific forum: theory and practice of research». (January 31, 2025). Valencia, Spain. *(Особистий внесок – планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
4. Панов В. В. Застосування езетимібу у жінок із поліморфізмом гену PAI-1: патогенетичне обґрунтування та клінічні аспекти. V Correspondence international Scientific and Practical Conference «Open science nowadays: main mission, trends and instruments, path and its development» (December, 12, 2025). Vienna, Austria. *(Особистий внесок – планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*
5. Панов В.В., Дука Ю. М. Застосування сулодекстиду у жінок із поліморфізмом гена PAI-1, як метод профілактики ранніх репродуктивних втрат. X міжнародна наукова конференція «Глобальні виклики та інновації: шляхи розвитку сучасної науки». (Січень, 16, 2026). м. Одеса, Україна. *(Особистий внесок – планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Дука Ю. М., Ющенко М. І., Панов В. В. Спосіб комплексної прегравідарної підготовки у пацієнток із ретрохоріальними гематомами та втратами вагітності у першому триместрі. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у

- сферу охорони здоров'я (випуск 10). Київ. 2024. Реєстр. № 6/10/24. 12-13. *(Особистий внесок – збір даних, оформлення заявки)*.
2. Дука Ю. М., Ющенко М. І., Панов В. В. Спосіб зниження ризиків розвитку преєклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами у І триместрі вагітності. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 10). Київ. 2024. Реєстр. № 7/10/24. 13-15. *(Особистий внесок – збір даних, оформлення заявки)*.
 3. Дука Ю. М., Панов В. В. Спосіб вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із невиношуванням вагітності та носійством поліморфізму гена PAI-1 (675 5G/4G). Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 12). Київ. 2026. Реєстр. № 3/12/26. 6-7. *(Особистий внесок – збір даних, оформлення заявки)*.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	26
ВСТУП	31
РОЗДІЛ 1. НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	40
1.1 Сучасне розуміння невиношування вагітності та роль імунно- гемостатичних механізмів у світлі міжнародних рекомендацій.....	40
1.2 Контраверсійні питання щодо значущості спадкової тромбофілії в генезі звичного невиношування вагітності.....	47
1.3 Особливості функціонування імунологічної толерантності під час вагітності.....	60
1.4 Вплив порушень ліпідного обміну на виникнення ранніх репродуктивних втрат.....	81
РОЗДІЛ 2. НАУКОВИЙ НАПРЯМОК, МЕТОДОЛОГІЯ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	90
2.1 Матеріали та дизайн дослідження.....	90
2.2 Загальна характеристика клініко-функціональних спостережень.....	99
2.3 Методи дослідження	101
2.3.1 Оцінка анамнестичних даних шляхом анкетування	101
2.3.2 Визначення генетичних поліморфізмів	102
2.3.3 Імунологічні дослідження	103
2.3.4 Дослідження показників системи гемостазу	104
2.3.5 Дослідження показників ліпідного статусу.....	107
2.3.6 Патоморфологічні та імуногістохімічні методи	108
2.3.7 Комплексний пренатальний скринінг першого триместру	111
2.4 Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	113

РОЗДІЛ 3. ЗАГАЛЬНА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА	114
ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ	
ВАГІТНОСТІ В І ТРИМЕСТРІ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ	
ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА PAI-1.....	
3.1 Загальна клінічна характеристика хворих, що спостерігалися.....	114
3.2 Аналіз комплексного оцінювання системи гемостазу в жінок із	122
поліморфізмом гена PAI-1 та втратами вагітності в першому триместрі	
3.3 Аналіз асоціативних зв'язків показників ліпідного профілю в жінок	132
із втратою вагітності в першому триместрі залежно від поліморфізму	
гена PAI-1.....	
3.4 Комплексний аналіз асоціативних зв'язків між показниками	138
клітино-гуморального імунітету, про- та протизапальних цитокінів в	
жінок із втратою вагітності в першому триместрі залежно від	
встановленого поліморфізму гена PAI-1.....	
РОЗДІЛ 4. РЕЗУЛЬТАТИ ПАТОГІСТОЛОГІЧНИХ ТА	154
ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЛОГІЧНОГО	
МАТЕРІАЛУ ТА ЇХ ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА У ЖІНОК	
ІЗ РАННІМИ РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ ЗАЛЕЖНО ВІД	
ВАРІАНТУ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА PAI-1	
4.1 Аналіз результатів патогістологічних досліджень порушеної /	154
перерваної вагітності протягом I триместру залежно від варіанті	
поліморфізма PAI-1.....	
4.2 Аналіз щільності розташування капілярів у стромі ворсин за	164
результатами імуногістохімічної експресії маркера CD34.....	
4.3 Характеристика проліферативного індексу клітин трофобласту за	165
результатами морфометричної оцінки експресії маркера Ki 67 з	
використанням імуногістохімічного дослідження у жінок із ранніми	
репродуктивними втратами залежно від варіанту поліморфізму гена	
PAI-1.....	

4.4. Показник індекса апоптозу клітин трофобласту за результатами морфометричної оцінки експресії маркера TUNEL з використанням імуногістохімічного дослідження та флуоресцентної мікроскопії	167
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОВЕДЕННЯ ВТОРИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ РАННІХ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ У ЖІНОК З НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА PAI-1	170
5.1. Патогенетичне обґрунтування підходів до діагностики та вторинної профілактики повторних ранніх репродуктивних втрат у жінок із поліморфізмом гена PAI-1	170
5.2. Характеристика динаміки змін показників системи гемостаза у жінок з невиношуванням вагітності залежно від поліморфізма гена PAI-1	189
5.3. Характеристика закономірностей змін показників ліпідного обміну у пацієток з невиношуванням вагітності в ранніх термінах після проведення вторинної профілактики втрат вагітності залежно від поліморфізму гена PAI-1	194
5.4. Клінічний аналіз перебігу першого триместру вагітності у жінок тематичних груп, яка настала після проведення вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат	198
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	202
ВИСНОВКИ	225
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	228
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	229
ДОДАТКИ	272

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЗП	–	антенатальна загибель плода
АЧР	–	активований час рекальцифікації
АСК	–	ацетілсаліцилова кислота
АЧТЧ	–	активований частковий тромбопластиновий час
АФС	–	антифосфоліпідний синдром
АФП	–	альфа-фетопротеїн
ВООЗ	–	Всесвітньої організації охорони здоров'я
ВТЕ	–	венозна тромбоемболія
ВТЕУ	–	венозні тромбо-емболічні ускладнення
ВР	–	відносний ризик
ДДМУ	–	Дніпровський державний медичний університет
ДІ	–	довірливий інтервал
ДОР	–	Дніпровська обласна рада
ДРТ	–	допоміжні репродуктивні технології
ЕКЗ	–	екстракорпоральне запліднення
ЕВТ	–	екстравільозний трофобласт
ЗНВ	–	звичне невиношування вагітності
ЗРП	–	затримка росту плода
ІМТ	–	Індекс маси тіла
ІР	–	інсулінорезистентність
КП	–	Комунальне підприємство
ЛПВЩ	–	ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ	–	ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ	–	ліпопротеїди низької щільності
МА	–	маткова артерія
МС	–	метаболічний синдром
НДР	–	науково-дослідна робота
НМГ	–	низькомолекулярні гепарини

ОС	–	об'єм стегон
ОТ	–	об'єм талії
ПВНРП	–	передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
ПЕ	–	пreekлампсія
ПД	–	плацентарна дисфункція
ПІ	–	пульсаційний індекс
ПМВ	–	повторні мимовільні викидні
ПНІ	–	повторні невдачі імплантації
ПП	–	передчасні пологи
ПРПО	–	передчасний розрив плодових оболонок
ПТІ	–	протромбіновий індекс
РМЦРЗ	–	Регіональний медичний центр родинного здоров'я
РФМК	–	розчинні комплекси мономерів фібрину
РРВ	–	ранні репродуктивні втрати
РХГ	–	ретрохоріальна гематома
СМР	–	Северодонецька міська рада
ССЗ	–	серцево-судинні захворювання
ТГ	–	тригліцериди
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ФПО	–	факультет післядипломної освіти
ХА	–	хромосомні анеуплоїдії
ХЕ	–	хронічний ендометрит
ХС	–	холестерин
ХГЛ	–	хоріонічний гонадотропін людини
ЦД	–	цукровий діабет
ASRM	–	Американське товариство репродуктивної медицини
bFGF	–	fibroblast growth factor (укр. фактор росту фібробластів)

DGGG	–	Німецьке товариство гінекології та акушерства
ESHRE	–	Європейське товариство репродукції людини та ембріології
eNOS	–	Endothelial nitric oxide synthase (укр. ендотеліальна синтаза оксиду азоту)
EVT	–	extravillous trophoblast (укр. екстравільозний трофобласт)
F	–	відносний показник (частота) у %; критерій однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA
FMF	–	Fetal medicine foundation
H	–	Kruskal-Wallis test (укр. непараметричний дисперсійний аналіз Краскела-Уоліса)
IFN-γ		gamma interferon (укр. інтерферон гама)
IL	–	Interleukins (інтерлейкіни)
ISUOG	–	The International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
IQR	–	інтерквартильний розмах
KDR	–	рецептор домену кіназної вставки
LP	–	латентний період
M	–	середнє арифметичне
m	–	стандартна похибка
Max	–	максимум
Min	–	мінімум
Me	–	медіана
MMT	–	matrix metalloproteinase (укр. матрична металопротеїназа)
MoM	–	multiple of the median (укр. різноманіття медіани)
MTHFR	–	метилентетрагідрофолатредуктаза
NK	–	natural killer (укр. клітини кілери)

NO	–	оксид азоту
OR	–	відношення шансів
ÖGGG	–	Австрійське товариство гінекології та акушерства
P	–	імовірність події (мертвонародження)
p	–	рівень статистичної значущості
PAI-1	–	інгібітор активатора плазміногену
PAPP-A	–	pregnancy-associated plasma protein A (укр. протеїн-А плазми, асоційований з вагітністю)
PI	–	pulsatility index (укр. пульсаційний індекс)
PLGF	–	placental growth factor (укр. плацентарний фактор росту)
RCOG	–	Королівський коледж акушерів і гінекологів
RI	–	resistance index (укр. індекс резистентності)
RPL	–	повторні викидні
rs	–	Spearman's coefficient (укр. коефіцієнти рангової кореляції Спірмена)
SD	–	стандартне відхилення
S/D	–	systolic-diastolic ratio (укр. систоло-діастолічного співвідношення)
SGGG	–	Швейцарське товариство гінекології та акушерства
sFLT-1	–	soluble fms-like tyrosine kinase-1 (укр. водорозчинна тирозинкіназа 1)
t	–	T-test (укр. критерій Стьюдента)
t-PA	–	tissue-type plasminogen activator (укр. активатор плазміногена тканинного типу)
TNF-α	–	tumor necrosis factor (укр. фактор некрозу пухлини- α)
TGF-β	–	transforming growth factor- β (укр. трансформуючий фактор росту- β)
U	–	Mann-Whitney test (укр. критерій Манна-Уїтні)

- u-PA** – urokinase-type plasminogen activator (укр. активатор плазміногена урокиназного типу)
- VEGF** – Vascular endothelial growth factor (укр. (судинно-ендотеліальний фактор росту)
- χ^2 – Chi-squared test (укр. Хі-квадрат Пірсона)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Невиношування вагітності та репродуктивні втрати, які включають безпліддя (у тому числі неясного генезу), багаторазові невдачі ЕКЗ та множинні імплантаційні втрати (як одноразове мимовільне переривання вагітності, так і звичну втрату плоду, незалежно від шляху отримання вагітності – в природньому циклі або після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ)) залишаються, як і раніше, найважливішою та актуальною проблемою практичного акушерства. Вивчаються та вдосконалюються методи діагностики загрози переривання вагітності, дискутуються та оспорується напрями у лікуванні та профілактики втрат вагітності, але частота даного ускладнення не має тенденції до зниження [55, 238]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та міжнародних досліджень, близько 10-15% клінічно підтверджених вагітностей завершуються мимовільним абортom, тоді як із урахуванням біохімічних вагітностей цей показник може досягати 30% [39, 50, 173, 182, 210, 238].

Відповідно до рекомендацій European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), повторна втрата вагітності визначається як втрата двох і більше клінічно підтверджених вагітностей і зустрічається у 1-3% пар репродуктивного віку [74]. Незважаючи на значні досягнення сучасної медицини, до 50% випадків етіологія ранніх репродуктивних втрат (РРВ) залишається невизначеною [10, 210, 290].

Сучасні наукові уявлення розглядають невіношування вагітності (НВ) як мультифакторний процес, у якому ключову роль відіграють порушення гемостазу, імунної регуляції, ендотеліальної функції та метаболічного гомеостазу [208, 215]. З урахуванням особливостей характеру РРВ, триває активний пошук додаткових маркерів, зокрема генетичних та біохімічних. Ці предиктори дозволили б ідентифікувати жінок із високим ризиком порушення імплантації та НВ, зокрема на ранніх термінах гестації.

На сучасному етапі вивчення цієї проблеми особливе значення мають генетично детерміновані форми тромбофілії. Певні їх форми асоціюються з підвищеним ризиком порушення імплантації та розвитку плацента-асоційованих ускладнень. У цьому контексті особливу увагу привертають молекулярні регулятори фібринолізу, зокрема інгібітор активатора плазміногену-1 (РАІ-1), який відіграє ключову роль у підтриманні гемостатичної рівноваги. Встановлено, що поліморфізм гена РАІ-1 (-675 5G/4G) впливає на рівень його експресії, а носійство алеля 4G асоціюється з розвитком гіпофібринолізу та як наслідок - гіперкоагуляційного стану та порушенням мікроциркуляції. Це створює додаткові перешкоди для адекватної інвазії трофобласта та ремоделювання спіральних артерій, що підсилює ризик розвитку ранніх репродуктивних втрат [228].

Порушення матково-плацентарної перфузії розглядається як один із ключових патогенетичних механізмів розвитку ранніх репродуктивних втрат. Саме адекватна інвазія ворсин трофобласта та ремоделювання спіральних артерій забезпечують формування низькорезистентного матково-плацентарного кровотоку, необхідного для нормального розвитку та перебігу вагітності. Доведено, що підвищення показників судинного опору в маткових артеріях, зокрема індексу резистентності (RI), пульсаційного індексу (PI) та систоло-діастолічного співвідношення (S/D), асоціюється з підвищеним ризиком ранніх втрат вагітності [140, 296]. При цьому зазначені гемодинамічні порушення виявляються у пацієток із різною етіологією невиношування, включаючи тромбофілію, ендокринні та імунні порушення.

Зниження маткового кровотоку на ранніх етапах гестації створює умови для гіпоксії трофобласта, порушення ангиогенезу та формування плацентарної дисфункції (ПД). Визначено, що своєчасна корекція гемодинамічних порушень сприяє зниженню судинного опору в маткових артеріях, покращенню перфузії та підвищенню ймовірності пролонгації вагітності [296].

Останніми роками активно вивчається роль метаболічних факторів у патогенезі невиношування вагітності. Дисліпідемія, зокрема підвищення

рівнів холестерину та його атерогенних фракцій, сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції та активації запальних механізмів. Крім того, встановлено взаємозв'язок між рівнем PAI-1 та показниками ліпідного обміну, що свідчить про їх патогенетичну взаємодію [95, 164, 310, 311].

Фізіологічний перебіг вагітності супроводжується складною імунною перебудовою з переважанням регуляторних та толерантних механізмів, які забезпечують прийняття напівалогенного плода. Зсув у бік прозапальної імунної відповіді, з підвищенням рівнів цитокінів, таких як TNF- α , IL-6 та IL-4, асоціюється з порушенням взаємодії між трофобластом і материнським ендометрієм, що може призводити до дефектної імплантації та переривання вагітності. Крім того, важливу роль відіграють клітинні ланки імунітету, зокрема uNK-клітини, Т-цитотоксичні лімфоцити та В-клітини, які беруть участь у регуляції інвазії трофобласта, ремоделюванні спіральних артерій та формуванні плацентарного ложа. Дисбаланс цих клітинних популяцій супроводжується порушенням імунної толерантності та активацією запальних реакцій, що створює несприятливі умови для розвитку вагітності [187, 293].

Порушення перебігу вагітності та механізмів регуляції в I триместрі розглядається як відправна точка подальших ускладнень. Саме тому ранні терміни вагітності перебувають у центрі уваги наукової спільноти у всьому світі [29]. Первинна ПД починає розвиватися саме у ранні терміни вагітності (до 14-18 тижнів) на ранніх етапах розвитку плаценти та ембріогенезу. Велике значення в розвитку первинної ПД грають ферментативна недостатність децидуальної тканини (при недостатності лютеїнової фази), порушення структури та локалізації плаценти, а також дефекти васкуляризації й порушення морфології хоріона.

Таким чином, для нормального розвитку та функціонування плаценти необхідна рівновага між ангіогенезом та апоптозом, яке має підтримуватися співвідношенням проангіогенних та антиангіогенних факторів, що секретуються ендотеліальними клітинами.

Складність проблеми ранніх репродуктивних втрат та її актуальність, що не втрачається з роками, певною мірою пояснюються багатофакторним характером захворювання.

Отже, ранні репродуктивні втрати є результатом складної взаємодії генетичних, коагуляційних, метаболічних та імунологічних факторів, серед яких поліморфізм гена PAI-1 може відігравати ключову роль. Разом з тим, на сьогодні відсутні чіткі алгоритми комплексної оцінки зазначених порушень та їх інтеграції у клінічну практику для проведення ефективної вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат.

З огляду на вище зазначене, вважаємо актуальним створення алгоритму вторинної профілактики їх виникнення з урахуванням генетичної детермінованості та комплексної оцінки всіх ланок патогенетичних змін, які відбуваються у жінок з поліморфізмом гена PAI-1.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Дніпровського державного медичного університету (ФПО ДДМУ).

Дисертація виконана в межах науково-дослідних робіт кафедри «Діагностика та превентивне лікування акушерських та гінекологічних захворювань при екстрагенітальній патології» (державний реєстраційний номер 0120U101467; термін виконання – 2020-2023 рр.) та «Сучасні методи діагностики і лікування акушерської патології та профілактики перинатальних втрат» (державний реєстраційний номер 0124U000038; термін виконання – 2024-2027 рр.).

Мета дослідження. Підвищити результативність виношування вагітності у жінок з ранніми репродуктивними втратами та поліморфізмом гена PAI-1 шляхом розробки патогенетично обґрунтованого методу вторинної профілактики з урахуванням клінічних, біохімічних, патогістологічних та імуногістохімічних змін.

Завдання дослідження:

Виходячи з поставленої мети, вирішувалися наступні завдання:

1. Визначити частоту виникнення ранніх репродуктивних втрат та акушерських ускладнень у жінок із поліморфізмом гена PAI-1 шляхом аналізу даних акушерсько-гінекологічного анамнезу.
2. Вивчити можливі корелятивні зв'язки між показниками системи гемостазу, рівнем природних антикоагулянтів і рівнем PAI-1 у сироватці крові залежно від варіанта поліморфізму гена PAI-1 у жінок із ранніми репродуктивними втратами.
3. Проаналізувати рівні показників обміну ліпідів, як маркерів індукції запальної відповіді, та їх асоціативні зв'язки залежно від варіанту поліморфізму гена PAI-1.
4. Вивчити кореляційні залежності показників клітинно-гуморального імунітету, про- та протизапальних цитокинів залежно від варіанту поліморфізму у жінок із ранніми репродуктивними втратами.
5. Проаналізувати результати патогістологічних та імуногістохімічних досліджень порушеної / перерваної вагітності протягом I триместру для оцінки стану мікроциркуляторного русла, проліферативної активності трофобласту та оцінки рівня апоптозу залежно від варіанту поліморфізма гена PAI-1.
6. Розробити патогенетично обґрунтований метод вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із поліморфізмом гена PAI-1 та проаналізувати його клінічну ефективність.

Об'єкт дослідження – ранні репродуктивні втрати у жінок із поліморфізмом гена PAI-1 та невиношуванням вагітності.

Предмет дослідження – спадковий та акушерсько-гінекологічний анамнез, показники системи гемостазу та ліпідного обміну, активність клітинної та гуморальної ланки імунітету, експресія імуногістохімічних маркерів з метою оцінки проліферативного індексу та індексу апоптозу клітин трофобласту, що характеризують розвиток вагітності.

Методи дослідження – антропометричні; клінічні; імуноферментні – для дослідження рівнів гормонів, протеїну, що асоційований з вагітністю – А (РАРР-А), плацентарного фактору росту (PIGF), рівню інгібітора активатора тканинного плазміногену типу 1 (PAI-1) та інтерлейкінів (IL-4, IL-6, IL-10); імунологічні – з визначенням відносної й абсолютної кількості різних субпопуляцій імунних клітин, вмісту сироваткових імуноглобулінів А, G, М, Е, оцінювання фагоцитарної ланки імунної системи (DHR-тест); ферментативно-колориметричний метод для кількісного визначення ліпопротеїдів крові: холестерин, ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ, HDL), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ, LDL), тригліцериди; ліпопротеїди дуже низької щільності (VLDL), коефіцієнт атерогенності (КА); коагулометричний метод для визначення активності природніх антикоагулянтів (антитромбіну, протеїнів С та S); полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – для визначення поліморфізмів генів тромбофілії; патоморфологічні та імуногістохімічні методи; інструментальні – ультразвукова діагностика з доплерометрією маткових артерій; статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на основі комплексного клініко-лабораторного, морфологічного, імунологічного та метаболічного аналізу встановлено багаторівневу роль поліморфізму гена PAI-1 у патогенезі ранніх втрат вагітності. Доведено, що поліморфізм гена PAI-1 (-675 5G/4G) визначає градієнт порушень фібринолітичної системи з формуванням гіпофібринолізу, що супроводжується розвитком ендотеліальної дисфункції, активацією коагуляційного каскаду та порушенням процесів імплантації.

Розширені наукові уявлення про наявність асоціативних зв'язків між рівнем PAI-1, показниками ліпідного обміну та різними ланками імунної системи, що обґрунтовує концепцію інтеграції тромботичних, метаболічних та імунних механізмів у розвитку невиношування вагітності.

Обґрунтовано взаємозв'язок між дисліпідемією та експресією PAI-1, що визначає додатковий механізм розвитку ендотеліальної дисфункції та

порушення неоангіогенезу в хоріоні. Поглиблено наукові уявлення про морфогенез плацентарної недостатності у носіїв патологічних варіантів PAI-1, яка супроводжується характерними змінами ворсин хоріона (дизморфізм, аваскуляризація, фібриноїдний некроз, мікротромбоз), що відображають глибокі порушення інвазії трофобласта та ранньої плацентації. Встановлено вплив наявності поліморфізму гена PAI-1 675 5G>4G та 675 4G>4G на зниження рівня апоптозу трофобласту, що свідчить про порушення фізіологічного ремоделювання трофобласту та є новим патогенетичним механізмом невиношування вагітності.

Теоретична та практична цінність роботи. Науково обґрунтовано та розроблено новий патогенетично орієнтований підхід до вторинної профілактики ранніх втрат вагітності, який базується на корекції порушень в системі гемостазу, ендотеліальної функції, ліпідного обміну та імунного гомеостазу.

Доведено, що застосування комплексної терапії (сулодексид, діосмін, езетиміб, ресвератрол, низькомолекулярні гепарини) сприяє нормалізації показників гемостазу, покращенню матково-плацентарної перфузії, зниженню рівня запалення та оптимізації метаболічних процесів, що супроводжується зменшенням частоти ранніх репродуктивних втрат.

Результати дослідження впроваджено у акушерських та гінекологічних відділеннях Комунального некомерційного товариства «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпровської обласної ради та в Комунальному некомерційному підприємстві "Консультативно-діагностичний центр" Северодонецької міської ради.

Особистий внесок дисертанта. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Сумісно з науковим керівником, д.мед.н., доцентом Дукою Ю.М. обрана тема дисертації, чітко сформульовані мета і завдання дослідження. Дисертантом проведені інформаційно-патентний пошук і аналіз наукової літератури за темою роботи, особисто сформовані групи пацієнтів та пари порівняння. Автором особисто проведений клініко-

статистичний аналіз отриманих результатів, написані розділи дисертаційної роботи. Опрацьовано алгоритм обстеження вагітних жінок із втратами вагітності в I триместрі та різними формами поліморфізму гена PAI-1; розроблений алгоритм вторинної профілактики виникнення ранніх втрат вагітності у цих жінок на основі оцінки анамнестичних даних, дослідження біохімічних маркерів, аналізу генетичної детермінованості, даних патогістологічного та імуногістохімічного досліджень, показників інструментальних методів дослідження. Створено базу даних для проведення статистичного аналізу, проаналізовані та інтерпретовані отримані результати. За результатами дослідження самостійно написані статті та тези доповідей, підготовлені стендові та усні доповіді на науково-практичних конференціях. Спільно з науковим керівником сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та висновки дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання репродуктивного здоров'я України» (30 червня 2023 р., м. Дніпро: усна та стендові доповіді); The 2nd International scientific and practical conference “Innovations in education: prospects and challenges of today” (January 16 – 19, 2024, Sofia, Bulgaria: тези доповіді); всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання репродуктивної медицини в Україні» (28-29 березня 2024 р., м. Дніпро: усна доповідь); VII International Scientific and Theoretical Conference «Modernization of today's science: experience and trends». (January 24, 2025, Singapore, Singapore: тези доповіді); VII International Scientific and Theoretical Conference «Scientific forum: theory and practice of research» (January 31, 2025, Valencia, Spain: тези доповіді); V Correspondence international Scientific and Practical Conference «Open science nowadays: main mission, trends and instruments, path and its development» (December 12, 2025, Vienna, Austria: тези доповіді); X міжнародній науковій конференції «Глобальні виклики та інновації: шляхи розвитку сучасної науки» (Січень, 16, 2026, м. Одеса,

Україна: тези доповіді); майстер-класі «Клінічні рішення в репродуктивній медицині: планування вагітності при патологіях» (21 лютого 2026 р., м.Дніпро: усна доповідь).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, з яких: 5 статей у журналах, що проіндексовані у наукометричній базі даних Scopus (усі у співавторстві); 2 статті – у фахових журналах України (у співавторстві); 5 тез наукових доповідей у збірниках наукових праць. Додатково опубліковано 3 нововведення в реєстрі галузевих нововведень.

Обсяг дисертації і структура. Дисертація викладена на 277 сторінках друкованого тексту (основного тексту – 198 сторінок) і складається з: анотацій українською та англійською мовами, списку наукових праць, опублікованих здобувачем за темою дисертації, вступу, огляду літератури, характеристики обстежених пацієнтів та методів дослідження, трьох розділів результатів власних досліджень, узагальнення та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список використаної літератури містить 333 джерел, з яких 19 – кирилицею та 314 – латиницею. Дисертаційна робота містить 17 таблиць та 20 рисунків, а також додаток А та Б.

РОЗДІЛ 1

НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасне розуміння невиношування вагітності та роль імунно-гемостатичних механізмів у світлі міжнародних рекомендацій

Невиношування вагітності залишається однією з найбільш складних та дискусійних проблем сучасної репродуктивної медицини, що зумовлено багатофакторністю його патогенезу та значною часткою ідіопатичних випадків. Майже 10-15% клінічних вагітностей і 30% усіх вагітностей закінчуються мимовільним абортom, що робить його найчастішим ускладненням вагітності [13, 75, 60, 106, 142, 154, 156]. Більшість спорадичних втрат вагітності до 10 тижнів гестації є результатом хромосомних аберацій (моносомія, трисомія і поліплоїдія) [56, 75].

Відмінності та розбіжності у визначеннях рецидивуючих викиднів призводять до труднощів в оцінці реальної поширеності [27, 119]. Більш того, культурні та традиційні відносини можуть перешкоджати жінкам відкрито обговорювати свої викидні через можливе засудження з боку суспільства, в якому вони живуть [86, 89, 105, 119]. Крім того, частота рецидивуючих викиднів може бути занижена, оскільки не в багатьох країнах необхідно реєструвати втрати вагітності як окремий показник у національних базах даних охорони здоров'я [119]. Всі ці фактори сприяють недооцінці поширеності рецидивуючих викиднів у деяких регіонах світу.

На підставі наявних джерел передбачається, що близько 5% жінок можуть перенести два або більше послідовних викиднів, і тільки 0,4-1% - три або більше [32, 92]. Як зазначено в керівництві RCOG щодо рецидивуючих викиднів, попередні успішні пологи не виключають можливості повторних викиднів [220]. Однак в одному з недавніх досліджень повідомлялося, що

народження живої дитини у жінок з вторинними рецидивуючими викиднями може пом'якшити негативний прогностичний вплив попередніх викиднів [66]. Таким чином, для підтвердження цих суперечливих результатів необхідні подальші дослідження.

Згідно з оновленими рекомендаціями European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), повторна втрата вагітності (recurrent pregnancy loss, RPL) визначається як втрата двох або більше клінічно підтверджених вагітностей, що підкреслює необхідність раннього виявлення та ведення таких пацієнок [73].

Звичне невиношування вагітності (ЗНВ), яке визначається як дві втрати вагітності до 20 тижнів з моменту останньої менструації, зустрічається у 1-3% усіх пар, які намагаються завагітніти (ESHRE, 2017). На підставі наявних даних існує консенсус, що жінкам не слід проходити велике обстеження після одноразової втрати вагітності в першому триместрі або на початку другого триместру, враховуючи, що це відносно часті та спорадичні події з лише помірно підвищеним ризиком рецидиву (Knudsen et al., 1991) [147]. У проспективних дослідженнях ризик втрати вагітності збільшується з кожною втратою приблизно з 11% серед невагітних до приблизно 40% після трьох або більше втрат (Magnus et al., 2019) [175]. Відомими факторами ризику ЗНВ є жіночий вік, попередні втрати вагітності, батьківські структурні хромосомні аномалії, аномалії матки, ендокринні порушення, антифосфоліпідний синдром (АФС) та спадкова тромбофілія (Jauniaux et al., 2006) [131]. Навіть після всебічних досліджень причина ЗНВ ідентифікується менш ніж у 50% пар (Alijotas-Reig and Garrido-Gimenez, 2013) [10]. Отже, більшість випадків залишаються без факторів ризику, що модифікуються (Jaslow et al., 2010) [130]. Тільки жіночий вік та кількість попередніх втрат вагітності незмінно виявляються прогностичними факторами для більшості пацієнок (ESHRE, 2017) [260]. Тести, які проводяться, часто є дорогими, вимагають багато часу і мають невизначену прогностичну цінність (Christiansen et al., 2005) [45]. Крім того, немає єдиної думки про те, скільки втрат вагітності повинна пережити

пара, перш ніж буде виправдано оцінку, що призводить до безлічі визначень ЗНВ.

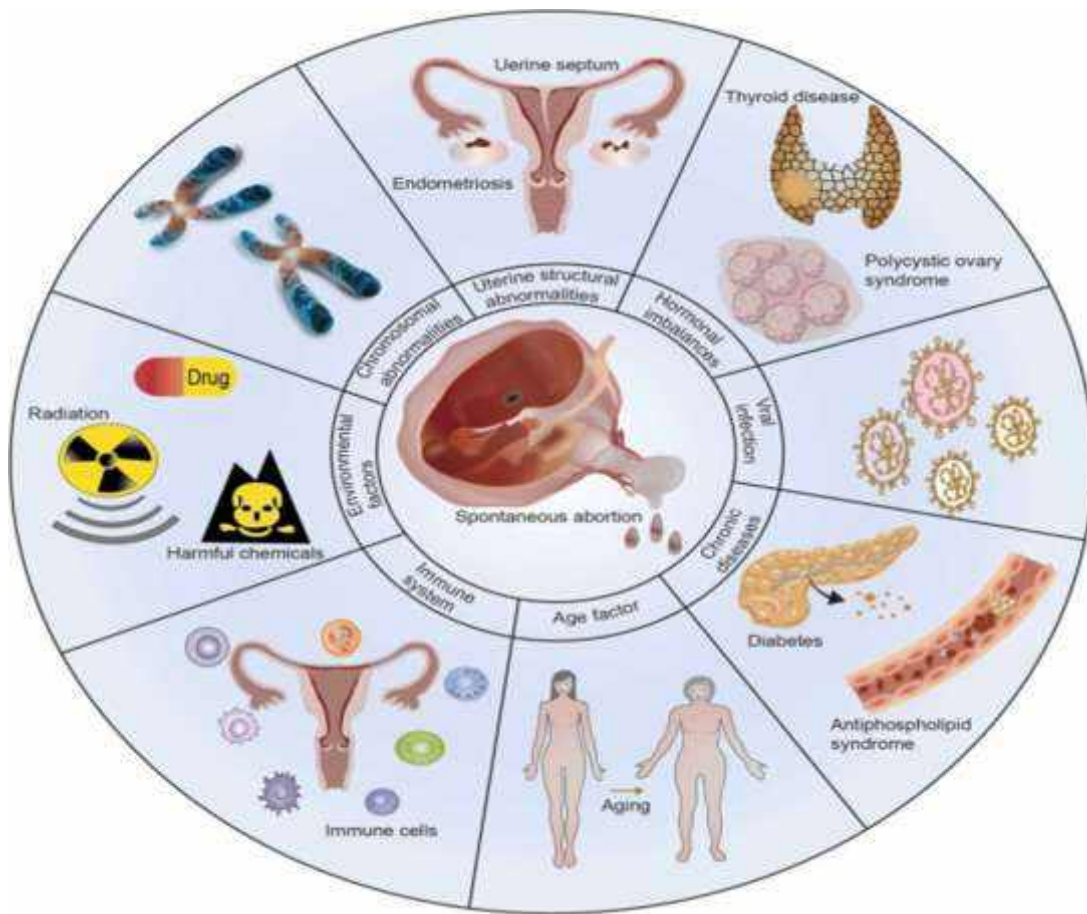


Рис. 1.1. Потенційні фактори, що сприяють ЗНВ [103].

Однак сьогодні не викликає сумнівів той факт, що багаторазові викидні становлять серйозний ризик для подальшої фертильності, оскільки кожен викидень може пошкодити слизову оболонку матки та здоров'я жінки, тим самим зменшуючи шанси на наступне зачаття [72, 216, 262, 318, 319, 320]. Вони негативно впливають на психічне здоров'я жінок і викликають тривогу, депресію та емоційний стрес [22]. Повторні мимовільні викидні збільшують ризики для здоров'я майбутніх вагітностей через можливість утворення внутрішньоматкових сінехій, істміко-цервікальної недостатності, прогресування ендометріозу та міоми матки [22, 130]. Більше того, це тисне на

подружні та сімейні стосунки, оскільки емоційний біль та проблеми з фертильністю можуть призвести до напруги та конфліктів між подружжям [41]. Нарешті, ЗНВ призводить до збільшення медичних витрат, особливо якщо потрібні багаторазові операції або інші види лікування [58, 59, 216].

Досі існують певні протиріччя у визначенні ЗНВ. Королівський коледж акушерів та гінекологів визначає ЗНВ як три або більше послідовних втрат вагітності (RCOG, 2011) [219]. Комітет з практики Американського товариства репродуктивної медицини визначає ЗНВ як дві або більше втрати вагітності, підтверджені при ультразвуковому дослідженні (УЗД) або гістологією, не обов'язково послідовні, з одним і тим же партнером, з оціночною частотою 1 % від усіх вагітностей (Комітет з практики ASRM, 2012) [206].

Рекомендації ESHRE стосовно ЗНВ у 2017 році дали визначення після значних дебатів. У них говориться, що ЗНВ може розглядатися після втрати двох або більше вагітностей, і наголошується на важливості необхідності подальших наукових досліджень, включаючи епідеміологічні дослідження впливу різних визначень ЗНВ на діагностику, прогноз та лікування (ESHRE, 2017) [260]. Існує очевидна необхідність науково обґрунтованих рекомендацій щодо термінів початку обстеження при ЗНВ.

Діагностика ранньої втрати вагітності є відносно простою, але прогнозування та запобігання звичним викидням ускладнюється відсутністю стандартизованих визначень, невизначеностями щодо патогенезу та дуже варіабельною клінічною картиною.

Виходячи із вище названого, можна стверджувати, що репродукція людини є надзвичайно неефективною навіть в сучасних умовах. Втрати вагітності трапляються у 10-30% клінічно підтверджених вагітностях. З них від 3 до 5% пар стикаються зі ЗНВ, понад 50% з яких ніколи не буде встановлено основного діагнозу [290].

Втрата вагітності визначається як спонтанна загибель вагітності від моменту зачаття до 24 тижнів вагітності у світі, в Україні до 22 тижнів, що трапляється приблизно в 10-25% випадків [260, 325]. На сьогоднішній день

встановлено кілька факторів, які є причинами невиношування вагітності. Вони включають, але не обмежуються, пізнім репродуктивним віком матері, хромосомними аномаліями батьків та плода, гормональними та метаболічними дисфункціями, спадковими та/або набутими тромбофіліями, наявністю материнських аутоантитіла, певними аномаліями матки, інфекціями, якістю сперми та ін.[73, 264, 287, 302]

Захворювання щитовидної залози є одними з найбільш чітко з'ясованих і добре підтверджених аутоімунних механізмів, пов'язаних зі ЗНВ [272]. Експериментальні результати вказали на значну незалежну асоціацію між аутоімунністю щитовидної залози та високим ризиком повторних мимовільних викидней (ПМВ) [122]. Поширеність аутоімунності щитовидної залози помітно підвищена у пацієнтів з рецидивуючими викиднями [21]. Рівень гормонів щитоподібної залози відіграє важливу роль у якості ембріона, а лікування тетраодтирозином може поліпшити якість ембріона у жінок з субклінічним гіпотиреозом [23]. Недостатня кількість трийодтироніну в трофобластах плацентарних ворсинок призводить до зниження експресії MMP-2, MMP-3, фетального фібронектину та інтегрину $\alpha 5\beta 1 T3$, що значно зменшує інвазивну здатність EVT [197]. Підсумовуючи, гіпотиреоз та наявність аутоантитіл до щитоподібної залози негативно впливають на показники запліднення та якість ембріонів. Також, гіпотиреоз значно впливає на розмір яєчок, рухливість сперматозоїдів та об'єм еякуляту у чоловіків, тим самим впливаючи на якість сперми та репродуктивну здатність чоловіків [150]. Він пов'язаний з аномальною рухливістю сперматозоїдів та пошкодженням ДНК, що негативно впливає на репродуктивну здатність чоловіків [181, 277].

Хронічні запальні процеси, що вражають ендометрій, як це спостерігається при ендометріозі, аденоміозі та хронічному ендометриті, змінюють рецептивність ендометрію. Таким чином ці розлади також пов'язані з ранніми втратами вагітності [204].

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 клінічного синдрому, в основі якого можуть лежати анатомічні, генетичні, ендокринні, імунологічні та гемостатичні чинники. При цьому наголошується, що відсутність ідентифікованої причини невиношування не повинна трактуватися як несприятливий прогностичний фактор, а оцінка шансів на живонародження має базуватися на комплексному аналізі віку жінки, кількості попередніх втрат та загального репродуктивного анамнезу. Такий підхід підкреслює важливість не лише пошуку «очевидних» причин, але й вивчення субклінічних механізмів, які можуть порушувати ранні етапи імплантації та плацентації.

Особливу увагу в гайдлайні ESHRE приділено питанню доцільності рутинного застосування розширених діагностичних тестів. Зокрема, підкреслюється, що більшість імунологічних та тромбофілічних досліджень не рекомендовані до широкого використання в клінічній практиці через обмежену доказову базу їхнього впливу на кінцеві репродуктивні результати. Водночас експертами ESHRE визнається, що імунна та гемостатична дисрегуляція можуть відігравати роль у визначених підгрупах пацієток, особливо за умов виключення анатомічних, хромосомних та ендокринних причин RPL. Тобто, в медицині, як і в будь-якій науці є версії та контрверсії. Саме цей аспект відкриває перспективи для наукових досліджень, спрямованих на поглиблений аналіз взаємодії імунної системи та системи гемостазу в контексті ранньої вагітності.

Слід підкреслити, що відсутність рекомендацій щодо рутинного застосування імунологічних та тромбофілічних досліджень у клінічній практиці, на чому наголошує ESHRE, не означає заперечення їхньої потенційної ролі в патогенезі невиношування вагітності. Така позиція ґрунтується насамперед на принципах доказової медицини, відповідно до яких

тест або втручання повинні демонструвати доведений вплив на клінічно значущі кінцеві точки, зокрема частоту живонародження. Разом з тим, у рекомендаціях ESHRE прямо зазначається, що обмежена доказова база не є тотожною відсутності біологічної значущості, а відображає складність дослідження багатофакторних і субклінічних механізмів, які можуть реалізовувати свій вплив лише у певних підгрупах пацієток.

У цьому контексті імунологічні та гемостатичні порушення слід розглядати не як універсальні причини невиношування, а як потенційні модифікуючі чинники, здатні впливати на перебіг ранніх етапів імплантації та плацентації за наявності інших сприятливих або несприятливих умов. Саме гетерогенність популяції жінок із RPL, різна комбінація патогенетичних механізмів та відсутність стандартизованих біомаркерів ускладнюють отримання однозначних результатів у великих рандомізованих дослідженнях, що й зумовлює обережну позицію гайдлайнів щодо їх клінічного застосування.

Таким чином, сучасні рекомендації ESHRE фактично окреслюють межу між клінічною доцільністю та науковим пошуком: відмова від рутинного використання не виключає необхідності подальших досліджень, спрямованих на ідентифікацію патогенетично значущих підгруп пацієток та уточнення ролі імунних і гемостатичних факторів у розвитку невиношування вагітності. У цьому аспекті проведення комплексних досліджень у чітко визначених клінічних групах є методологічно виправданим і відповідає сучасній концепції персоналізованої репродуктивної медицини [75].

Паралельно, у переглянutoму гайдлайні ESHRE з ендометріозу (2022) ендометріоз розглядається як хронічне запальне захворювання з системними проявами, що виходять за межі локального ураження органів малого таза. У документі наголошується, що ендометріоз асоціюється не лише зі зниженням фертильності, але й з підвищеним ризиком ускладнень вагітності та її втрати, що зумовлено поєднанням локального запалення, змін імунної відповіді, порушень ангіогенезу та локального гемостазу. Таким чином, ендометріоз і

невиношування вагітності розглядаються як стани, що можуть мати спільні патогенетичні ланки [71].

Сучасні уявлення, відображені в рекомендаціях ESHRE, підкреслюють ключову роль імунної толерантності та збалансованої активації системи гемостазу у забезпеченні успішної імплантації та розвитку вагітності. Порушення взаємодії між клітинами трофобласта, ендометрію та імунними клітинами, а також надмірна активація коагуляційного каскаду можуть призводити до формування мікротромбозів, недостатньої інвазії трофобласта та дефектів плацентації. У цьому контексті особливу увагу привертають неklasичні фактори ризику, зокрема поліморфізми генів системи фібринолізу, які можуть реалізовувати свій вплив не лише через тромботичні, але й через імунно-регуляторні механізми.

Отже, інтеграція положень двох ключових гайдлайнів ESHRE дозволяє сформуванню цілісного уявлення про невиношування вагітності як складний багатокомпонентний процес, у якому тісно переплітаються імунні, запальні та гемостатичні механізми. Саме такий підхід створює наукове підґрунтя для проведення комплексних досліджень, спрямованих на вивчення клітинних субпопуляцій імунної системи, показників гемостазу та їх взаємозв'язку у жінок із репродуктивними втратами, що повністю відповідає сучасним науковим пріоритетам, окресленим у рекомендаціях ESHRE.

1.2. Контраверсійні питання щодо значущості спадкової тромбофілії в генезі звичного невиношування вагітності

Внесок спадкової тромбофілії, спричиненої генетичними мутаціями в генах, що кодують або регулюють фактори згортання крові, також є дискусійним питанням. Тяжкість цих захворювань часто залежить від того, чи є людина носієм гомозиготного варіанту алельного поліморфізму за цими мутаціями або гетерозиготного [287].

Спадкова тромбофілія, яка збільшує ризик утворення венозної або артеріальної тромбоемболії, може бути однією з можливих причин нез'ясованого ЗНВ у жінок. До них включають наявність фактора V Лейдена та мутації протромбіну G20210A (G>A), дефіцит антитромбіну та протеїнів C і S – так звані «критеріальні» тромбофілії [6, 287]. Але, щодо «некритеріальних» тромбофілій й досі існують протиріччя.

Імплантація – це перший етап подолання різноманітних перешкод між ембріоном та ендометрієм, що є ключовим моментом для успішної вагітності. Процес імплантації включає в себе прикріплення, адгезію та інвазію [317]. Успішна імплантація визначається, як візуалізація гестаційного мішка в порожнині матки за допомогою УЗД. Особливу роль в успішності імплантації відіграє децидуальна оболонка. Децидуальна оболонка є перехідною, але важливою платформою в тканині матки, яка складається з термінально диференційованих стромальних клітин ендометрія, новоутворених материнських судинних клітин та клітин крові матері всередині та поза судинами. Розвиток децидуальної оболонки після прикріплення бластоцисти до стінки матки – це радикальне ремоделювання тканини, що включає фізичні та гуморальні зміни в резидентних та рекрутованих імунних клітинах [317]. Децидуальні паренхіматозні клітини походять від фібробластоподібних клітин стромати матки в ендометрії. Це великі, круглі та багатоядерні поліплоїдні клітини, багаті на глікоген та ліпіди, які продукують різноманітні функціональні маркери, такі як пролактин та споріднені з ним білки, а також інсуліноподібні білки, що зв'язують фактор росту. Супутній ангиогенез в децидуальному ендометрії і ремоделювання спіральних артерій на ранніх термінах вагітності як у людини, так і у гризунів, переконливо свідчить про те, що живлення, яке надходить з материнських кровоносних судин, має важливе значення для раннього ембріонального розвитку ще до з'єднання з плацентою [317]. Порушення цих складних, паралельних процесів може привести до невдач імплантації, мимовільних абортів та завмерлих вагітностей.

Невдача імплантації може статися під час процесу прикріплення та міграції. Тоді на клінічній практиці ми можемо бачити незначну затримку менструації при негативному тесті на наявність хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ). Якщо це відбувається трохи пізніше, внаслідок нездатності сформувати внутрішньоматковий плодовий мішок, ми спостерігаємо затримку менструації, але тоді вже при позитивному ХГЛ [172].

Мимовільні аборти та завмерлі вагітності на ранніх термінах пов'язані з порушенням інших механізмів. І одним з найнедооцінених механізмів є порушення системи гемостазу, яка прямо або опосередковано може впливати на багато ланок ранньої плацентації, імплантації та ремоделювання спіральних артерій. Патогенетичні механізми переривання вагітності ранніх термінів обумовлені переважно активацією системи гемостазу і реалізуються, зазвичай, через патологію судинної стінки, розвиток інфарктів плаценти, що проявляється симптомами відшарування трофобласта або хоріона [101].

Нормальний ріст і розвиток плода залежить від адекватного кровопостачання в плацентарному кровообігу. Під час нормального перебігу вагітності в організмі матері відбувається перехід системи гемостазу до гіперкоагуляційного стану, спричиненого впливом гормональної секреції. Навіть незначні зміни у фібринолітичній системі здатні викликати порушення систему гемостазу, що може впливати на процес імплантації плодового яйця, розвиток трофобласту та формування плаценти. Це, у свою чергу, підвищує ризик несприятливих наслідків вагітності [1, 6, 43].

На думку дослідників, у 80% пацієнток із втратою вагітності ранніх термінів виявляються гемостазіологічні зміни, що сприяють гіперкоагуляції. При цьому, є дані, що при вагітності, яка не розвивається, явища гіперкоагуляції характерні в 100% випадків. Порушення адаптаційних процесів під час вагітності пов'язані з високим ризиком венозного, артеріального і плацентарного тромбозу. Формування цієї патології з ранніх термінів гестації призводить до ускладнень гестаційного процесу, зокрема до невиношування вагітності [63, 118].

Тромбофілії – це генетичні або набуті стани, які призводять до неадекватного та неправильного тромбоутворення. Тромбофілії пов'язані з RPL, але зв'язок між тромбофілією та RPL залишається не з'ясованим і потребує подальших досліджень. Вважається, що тромбофілії впливають на імплантацію шляхом погіршення васкуляризації ембріона та порушення кровотоку до децидуальних судин [5, 22, 33].

Система гемостазу відіграє важливу роль у підтримці нормальної діяльності фетоплацентарного комплексу. Фізіологічні зміни в системі гемостазу під час вагітності – це реакція пристосування організму вагітної до компенсаторних затрат для розвитку плода та до можливої крововтрати під час пологів. Функціонування системи гемостазу забезпечується тісною взаємодією судинно-тромбоцитарної, прокоагулянтної, фібринолітичної ланок цієї системи та ланки інгібіторів згортання та фібринолізу. Під час вагітності відбуваються зміни, які спрямовані на підтримку рівноваги в системі гемостазу [241, 298]. Зміни в системі гемостазу полягають у постійному збільшенні гемостатичного потенціалу крові та адгезивної активності тромбоцитів, які сприяють зменшенню крововтрати під час пологів та у післяпологовому періоді. Збільшення потенціалу зсідання крові є фактором підвищеного ризику тромбоемболічних ускладнень вдвічі протягом вагітності та у 5,5 разів після пологів. Найбільш важливим є зростання концентрації фібриногену, починаючи з 3 місяця вагітності та досягаючи максимальних значень перед пологами [107, 241, 298]. Гіперкоагуляційний стан під час вагітності є адаптивним перехідним механізмом підготовки до гемостазу під час пологів, є результатом прогресуючого підвищення рівнів факторів VII, VIII, X і фібриногену протягом вагітності з піком під час пологів, а також зниженням рівня протромбіну S, антитромбіну і фібринолізу. Так, наприклад, рівень фібриногену (фактор I) зростає з 2,6 до 4-5 г/л, що зумовлює збільшення вмісту в крові продуктів його деградації і факторів VII – X. Фібринолітична активність плазми прогресивно знижується. Концентрація протромбіну (фактор II) на початку вагітності не змінюється. В кінці III

триместру відзначається підвищення протромбінового індексу, що свідчить про активацію зовнішнього шляху згортання крові. Значення протромбінового індексу (ПТІ) та міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у вагітних складає 85-115% та 0,8-1,2. Паралельне підвищення концентрації фібриногену та активності зовнішнього шляху коагуляції підвищує активність внутрішнього механізму згортання крові, що відображається у скороченні таких параметрів, як: активований час рекальцифікації (АЧР) та активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ). Нормальне значення АЧТЧ у вагітних – 28-38 сек. Наприкінці вагітності відбувається різке зниження фібринолітичної активності плазми за рахунок підвищення в плазмі основного фактору фібринолізу – плазміногена [107, 241, 298]. Наприкінці III триместру вагітності в сироватці крові підвищується концентрація дериватів фібриногену – продуктів деградації фібрину та фібриногену, розчинних комплексів мономерів фібрину (РФМК), що вказує на інтенсифікацію процесів внутрішньосудинного згортання крові. Зміни в ланках інгібіторів згортання та фібринолізу відображають всі процеси, які відбуваються в інших ланках системи гемостазу. До основних інгібіторів належать антитромбін III, С1-інактиватор, а-антиплазмін, а-антитрипсін, протеїн С. Всі інгібітори є білками, які мають здатність пригнічувати два або більше факторів згортання фібринолізу та систему комплементу [107, 241, 298]. Набута активована резистентність до протеїну С може бути виявлена у 40% вагітних жінок. Рівень D-димеру з пороговим значенням 1,0 мг/л до 30-го тижня вагітності і, відповідно, 2,0 мг/л безпосередньо перед пологами досягає піку в першу добу після пологів, а потім знижується, вказуючи на те, що коагуляційна і фібринолітична системи починають повертатися до вихідного рівня [99]. Найбільшу активність має антитромбін III. При прогресуванні вагітності відбувається поступове зниження активності антитромбіну III. Активність антитромбіну III у вагітних 80-120%. Показники факторів V і XII, а також час кровотечі не зазнають змін протягом нормальної вагітності. Кількість тромбоцитів може дещо знижуватись. Нормальне значення тромбоцитів у

вагітних $140-400 \times 10^9/\text{л}$ [107, 241, 298]. Але, сама плацента, також, має прокоагулянтні властивості з високим рівнем тканинного фактора, що експресується в клітинах трофобласту. Однак, існують, також, інгібуючі механізми, такі, як: ендотеліальний рецептор протеїну С, тромбомодулін, аннексин V та інгібітор шляху тканинного фактора, кількість яких зростає з 10-го тижня вагітності [107, 241, 298]. Усі ці особливості є компенсаторно-приспосовними і потрібні як для нормального формування фетоплацентарного комплексу, так і для обмеження крововтрати під час пологів.

Постійні аномальні гіперкоагуляційні стани у жінок із спадковою тромбофілією та фізіологічне зміщення гемостатичного балансу в бік гіперкоагуляції у вагітних жінок призводять до схильності до утворення тромбів, що порушує кровопостачання та перешкоджає росту і розвитку ембріонів.

Таким чином тромбофілії клінічно маніфестують саме протягом гестаційного процесу. Тому оцінювати вплив саме «некритеріальних» тромбофілій поза вагітністю вважаємо не досить коректним, оскільки за межами залишається саме стан вагітності та зміни, які відбуваються під час неї [1, 6, 43, 287, 320].

Оскільки вагітність ускладнює як діагностику, так і лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ), прийняті рекомендації щодо невагітних популяцій часто не підходять для вагітних. Внаслідок недостатності даних про результати лікування під час вагітності, рекомендації з лікування часто екстраполюються з літератури з невагітних.

Під час вагітності тромбогенний потенціал спадкових розладів, що зумовлені генетичною тромбофілією, підвищується через гіперкоагуляційний стан, зумовлений фізіологічними змінами в організмі жінки під час вагітності. Найкраще задокументованими наслідками такого стану є тромбоз глибоких вен та легеневої артерії, тромбоз інших артерій зустрічається нечасто. Припускається помірна асоціація з деякими несприятливими результатами вагітності (як-от: звичний викидень, мертвонародження, тощо), але дані

суперечливі. Хоча зміни гемостазу під час вагітності є фізіологічними і готують вагітну жінку в перинатальному періоді до крововтрати, оскільки фізіологічна система гемостазу переходить у гіперкоагуляційний стан, вони, також, можуть сприяти виникненню ускладнень під час вагітності, як у матері та плоду, так і у новонародженого щонайменше протягом 12 тижнів після пологів [5, 12, 298]

Преєклампсія, відшарування плаценти, затримка росту плода (ЗРП), викидень або повторна втрата вагітності (ПВВ), внутрішньоутробна загибель плода і мертвонародження - все це потенційні наслідки небезпек для системи мати-плід, які несуть в собі тромбофілії [14, 22]. Не глядячи на той факт, що ризики венозних тромбо-емболічних ускладнень (ВТЕУ) принципово вищі у жінок з набутою або спадковою тромбофілією, систематичний скринінг на ці захворювання, зазвичай, не пропонується за відсутності венозної тромбоемболії в анамнезі або відсутності тромботичних ускладнень у родичів першої лінії. Важко визначити чи є корисним скринінг жінок, які мали ускладнення під час вагітності, через прогалини в нашому розумінні факторів, що сприяють виникненню цих ускладнень під час вагітності, та відсутність доказових даних, що підтверджують ефективність втручань [14, 22].

Найбільш досліджені і найбільш впливові на розвиток ВТЕ є тромбофілії, які сприяють дефіциту інгібіторів (дефіцит антитромбіну, протеїну С і протеїну S), активованій резистентності до протеїну С на основі мутації фактору V Leiden і мутацію гена протромбіну (G20210A). Частота цих мутацій у світі відрізняється між етнічними групами, що призводить до відмінностей у схильності до тромбогенності. На основі епідеміологічних досліджень припускають, що до 15% європеїдної популяції мають одне з вищезгаданих тромбофілічних порушень, з яких гетерозиготна мутація фактора V Leiden є найпоширенішою і становить 5%. Гетерозиготна мутація гена протромбіну (G20210A) є другою за поширеністю мутацією і зустрічається приблизно у 2-4% європеїдної популяції [87].

Результати досліджень, що вивчали зв'язок між спадковою тромбофілією та ЗНВ, були й досі залишаються суперечливими. Liu et al. нещодавно провели ретельну та всебічну оцінку взаємозв'язку між ЗНВ та двома поширеними поліморфізмами фактора V Лейдена та гена протромбіну(G20210A). Але досі немає єдиної думки щодо інших поліморфізмів, включаючи метилентетрагідрофолатредуктазу (MTHFR) C677T, MTHFR A1298C, PAI-1 4G/5G, ACE I/D, фактор V R2, фактор XIII V34L та β -фібриноген-455G/A. Це група «некритеріальних» тромбофілій – форми, що ще не накопичили потрібного обсягу доказовості для переходу до групи «критеріальних». До них відносять спадкові форми поліморфізмів генів основних ланок гемостазу, поєднання яких може мати ефект, що є тотожним до критеріальних мутацій [168].

Менш впливові на ВТЕ та менш досліджувані в плані ризику різноманітних ускладнень під час вагітності, в першу чергу мимовільних викиднів та завмерлих вагітностей у ранньому терміні вагітності, є мутації факторів фібринолізу (активатору плазміногена тканинного типу (t-PA), PAI-1 та активаторної протеази фактора VII [FSAP]), пов'язана з ними гіпергомоцистеїнемія, яка спричинена мутацією MTHFR C677T [12, 174, 225]. Незважаючи на це, система активаторів / інгібіторів плазміногену відіграє ключову роль у підтримці балансу коагуляції в організмі вагітної жінки. Специфічні серинові білки – активатори плазміногену – перетворюють неактивний плазміноген в активний плазмін, що сприяє позаклітинному протеолізу. Коагуляційна активність, антикоагуляційна активність, фібринолітична та антифібринолітична активність підвищуються при нормальній вагітності, але ці активності збалансовані, незважаючи на значні зміни в крові рівнів активаторів та інгібіторів плазміногену [298]. Системна протеолітична активність повинна перебувати під ретельним контролем, щоб уникнути серйозних ускладнень, які можуть супроводжувати порушення цієї системи. Існують два типи активатору плазміногена – тканинного типу (t-PA) та урокіназного (u-PA). Каскад активаторів плазміногена контролюється на

різних рівнях, одним з яких є пригнічення їх активності інгібіторами. Перший тип інгібіторів - це інгібітор активатора плазміногену типу 1 (РАІ-1), який виробляється клітинами гладких м'язів судин, тромбоцитами та гепатоцитами. Другий тип інгібіторів - це інгібітор активатора плазміногену типу 2 (РАІ-2), який в основному виробляється трофобластом і відіграє важливу роль в інгібуванні активаторів плазміногена під час вагітності [169, 298]. Нормальний перебіг вагітності супроводжується суттєвими змінами у всіх аспектах гемостазу – збільшенням концентрації більшості факторів згортання, зниженням концентрації деяких природних антикоагулянтів та зменшенням активності фібринолізу.

Помірний гіпофібриноліз під час вагітності, що перебігає фізіологічно, необхідний для запобігання геморагії під час інвазії трофобласту. Отже, екстра- та інтраваскулярне відкладення фібрину є частиною фізіологічного процесу. Це пояснює підвищену секрецію ендометрієм інгібітора активатора плазміногена – 1 (РАІ-1) і зниження рівня активаторів плазміногена тканинного та урокіназного типів (t-РА, u-РА) [1,327].

Інгібітор активатора плазміногену-1 (РАІ-1), підвищена концентрація якого є наслідком патологічного поліморфізму у кодуєчому гені, пригнічує каскад фібринолізу та може призводити до порушення інвазії трофобласта та розвитку плодового яйця [3, 162, 165, 287, 308].

У людини РАІ-1 – це ген, розташований на 7-й хромосомі. Мутація РАІ-1 4G/5G призводить до поширеного вставлення/видалення гуанозину 675 вище від початкового місця трансляції. Частота поліморфізму РАІ-1 у загальній популяції досягає 20% [145, 162, 328].

РАІ-1 в основному утворюється в тромбоцитах периферичної крові, а вироблення РАІ-1 також відбувається в інших клітинах, включаючи клітини плаценти.

Наявність поліморфізмів гену РАІ-1 4G/4G та 4G/5G зумовлює гіперпродукцію інгібітора активатора плазміногену та призводить до підвищення ризиків переривання вагітності в ранні терміни гестації. Люди з

генотипом 4 G/4 G демонструють пікові рівні PAI-1 у плазмі, тоді як проміжні гетерозиготи та гомозиготи 5 G демонструють мінімальні рівні PAI-1. Гомозиготність 4 G збільшувала експресію PAI-1 у крові в три-п'ять разів, що супроводжувалося зниженням фібринолітичної активності. За варіанта 4G/4G рівень PAI-1 підвищується на 25%

Але плазмовий рівень PAI-1 визначається не лише генетичними, а й метаболічними (дисліпідемія), ендокринними, дієтичними чинниками та фізичною активністю [308, 320, 328].

PAI-1 експресується численними типами клітин, включаючи мегакаріоцити та тромбоцити, адипоцити, ендотеліальні клітини, гепатоцити та гладком'язові клітини. У кровообігу PAI-1 існує у двох пулах: у самій плазмі та в α -гранулах тромбоцитів. Тромбоцитарний PAI-1 секретується після активації з утриманням інгібітора на активованій мембрані тромбоцитів. Крім того, ці без'ядерні клітини містять рибонуклеїнову кислоту-месенджер PAI-1, що дозволяє синтез *de novo* [189].

Активация тромбоцитів призводить до вивільнення PAI-1 з подальшим частковим затриманням PAI-1 на мембрані тромбоцитів, що сприяє резистентності тромбу до тромболізу. PAI-1 також може взаємодіяти з непротеїназними лігандами, включаючи вітронектин та члени родини рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Вітронектин у великій кількості присутній у плазмі (~300 мкг/мл) та позаклітинному матриксі і відіграє ключову роль у ремоделюванні тканин, диференціації та міграції клітин, а також запаленні. [47, 190]

В умовах гіпофібринолізу відбувається десинхронізація локальних процесів фібринолізу та фібриноутворення при імплантації. У такій ситуації протеаз, що синтезуються бластоцистою, стає відносно недостатньо, щоб зруйнувати екстрацелюлярний матрикс в ендометрії та впровадитися на достатню глибину, що призводить до дефектного ангиогенезу [112, 162].

Доведено, що жінки з тромбофілічними дефектами мають підвищений ризик не лише тромбоемболії, пов'язаної з вагітністю, але й інших ускладнень

вагітності, зокрема прееклампсії (ПЕ) та синдрому ЗРП. У свою чергу поліморфізми 4G/4G і 4G/5G гену PAI-1 доречно розглядати як один із факторів ризиків ЗНВ, адже PAI-1 запобігає інвазії трофобласта, пригнічуючи деградацію позаклітинного матриксу, що призводить до накопичення фібрину в материнській частині. За результатами нових досліджень встановлено, що під час процесу інвазії трофобласту PAI-1 є критичним регулятором, який контролює протеоліз та ремоделювання материнських тканин [44,174].

Дані про зв'язок між поліморфізмом 4G/5G гена інгібітору активатора плазміногену-1 (PAI-1) та ризиком ЗНВ залишаються суперечливими.

J. Wang та співавтори у 2014 році було проаналізовано 34 дослідження з 3561 випадком та 5693 контрольними групами. Загалом, спостерігався значний зв'язок між варіантом PAI-1 4G/5G та ризиком ВТЕ у загальній популяції (домінуюча модель: ОШ=1,32, 95%ДІ: 1,13–1,54). І цей варіант також був пов'язаний з ризиком тромбозу глибоких вен (домінуюча модель: ОШ=1,60, 95%ДІ: 1,24–2,06, $p=0,0003$). В аналізах підгруп з етнічної приналежності значні результати були отримані як у азіатів (домінуюча модель: ОШ=2,08, 95%ДІ: 1,29–3,35, $P=0,003$), так і у європеїдів (домінуюча модель: ОШ=1,31,5 $P = 0,003$). Однак значущого зв'язку у пацієнтів із провокованою ВТЕ не виявлено. У підгруповому аналізі супутніх факторів ризику тромбозу поліморфізм PAI-1 4G/5G був достовірно пов'язаний з ризиком ВТЕ у пацієнтів з мутацією фактора V Лейден (домінантна модель: ОШ=1,72, 95% ДІ: 1,17–2,53), але не у пацієнтів з онкологічними захворюваннями або які перенесли хірургічне втручання. Таким чином, результати демонстрували роль поліморфізму PAI-1 4G/5G як локусу-кандидата ризику сприйнятливості до ВТЕ, особливо у пацієнтів з іншими генетичними тромбофілічними захворюваннями [283].

Метааналіз, який був опублікований Хуеїао Лі та співавторами у 2015 році та містив 22 дослідження, що включали 4306 випадків та 3076 контрольних пацієнтів. Було виявлено, що поліморфізм PAI-1 4G/5G був достовірно пов'язаний із підвищеним ризиком ЗНВ (ОШ=1,89; 95% ДІ 1,34–

2,67; $p=0,0003$). В аналізі підгруп за расою поліморфізм PAI-1 4G/5G був достовірно пов'язаний з підвищеним ризиком ЗНВ у представників європеїдної раси (ОШ=2,23; 95% ДІ 1,44–3,46; $p=0,0003$). Однак у представників азійської раси значущого зв'язку не спостерігалось (ОШ = 1,47; 95% ДІ 0,84-2,59; $p = 0,18$) [162].

Результати проведеного метааналізу дозволили припустити, що поліморфізм PAI-1 4G/5G може бути пов'язаний з розвитком ЗНВ у представників європеїдної раси.

Huang Z. та співавт. у 2017 році провели оновлений метааналіз, заснований на 31 дослідженні (5617 випадків та 3952 контрольних) стосовно рецидивуючого спонтанного викидня (PCB). Отримані результати дозволили зробити висновок, що поліморфізм PAI-1 4G/5G може обумовлювати підвищений ризик PCB. Більше того, аналіз підгруп виявив значно підвищену сприйнятливості до PCB у азійців, європеїдів та африканців. Таким чином, дане дослідження продемонструвало, що поліморфізм PAI-1 4G/5G, ймовірно, робить генетичний внесок у розвиток PCB [114].

Zhang Q. та співавтори опублікували у 2020 році результати проведеного метааналізу та систематичного огляду про вплив поліморфізмів промотору PAI-1 (4G/5G) на ризик венозної тромбоемболії [309]. Усього було включено 27 досліджень за участю 3135 пацієнтів та 5346 осіб контрольної групи. В цілому, варіанти PAI-1 4G/4G та PAI-1 4G/5G були пов'язані з ризиком венозної тромбоемболії порівняно з алелем PAI-1 5G/5G у популяціях, включених до аналізу. Стратифікований аналіз показав, що генотипи PAI-1 4G/4G та PAI-1 4G/5G були пов'язані з підвищеним ризиком ВТЕ серед азійських популяцій у всіх п'яти генетичних моделях. Був зроблений висновок про те, що поліморфізм PAI-1 4G/5G може бути потенційним біомаркером ризику ВТЕ, особливо в азійських популяціях. Для подальшої оцінки асоціації між поліморфізмами PAI-1 4G/4G та ризиком ВТЕ необхідні подальші масштабніші дослідження за участю багатоетнічних популяцій.

За результатами досліджень наукової роботи Ющенко М. І. (2020-2022 рр.) виявлені поліморфізми гена PAI-1 корелювали з невиношуванням вагітності в анамнезі, підвищеним рівнем вільного естріолу (нг/мл) у II триместрі та зі зниженим рівнем водорозчинної тирозинкінази-1 (sFlt-1) і співвідношенням sFlt-1 / плацентарного фактору росту (PlGF) у терміні 32-33⁺⁶ тижні гестації. Були доведені асоціативні зв'язки між наявністю поліморфізму гену PAI-1 та втратами вагітності в I триместрі (часто з попереднім утворенням ретрохоріальної гематоми), але це не призводить до підвищення ризиків розвитку плацента-асоційованих ускладнень [333].

Саме такі висновки були отримані Agersnap I. та співавторами у 2022 році після проведення систематичного огляду, при якому вивчався зв'язок між генетичними варіантами та/або рівнем PAI-1 у плазмі та ускладненнями вагітності, опосередкованими плацентою. У 2021 році був проведений великий пошук літератури в PubMed, Embase та Web of Science. Всі дослідження пройшли оцінку якості відповідно до контрольного переліку інструментів оцінки якості досліджень, наданих Національним інститутом серця, легень та крові. Усього було включено 71 дослідження, серед яких 60 досліджень вивчали генотипи PAI-1 та 11 досліджень вимірювали рівень PAI-1 у плазмі. Результатом цього аналізу став висновок про те, що немає чітких доказів того, що поліморфізми PAI-1 пов'язані з плацента-опосередкованими ускладненнями вагітності. Зроблений висновок про те, що можливий зв'язок між високими рівнями PAI-1 у плазмі та ПЕ потребує подальших досліджень [4].

Якщо раніше участь тромбофілії в патогенезі акушерських ускладнень розглядалася тільки з точки зору процесів мікротромбування судинного ложа і порушень матково-плацентарного кровотоку, то останніми роками стали розглядатися і вивчатися нетромботичні ефекти тромбофілії в патогенезі акушерських ускладнень ще на етапі імплантації плодового яйця і в ранню ембріонічну фазу [56, 328].

Окрім традиційної ролі PAI-1 у фібринолізі, цей серпін також був ідентифікований як такий, що відіграє важливу роль у метаболічному синдромі, ожирінні, діабеті та, нещодавно, гострому респіраторному дистрес-синдромі, включаючи коронавірусну хворобу 2019 року.

За результатами нещодавнього мета-аналізу Zeng H. та спів. (2021 р.) також встановлено взаємозв'язок між наявністю поліморфізму гена PAI-1 та повторними невдачами імплантації (ПНІ). У цей метааналіз було включено вісім досліджень типу "випадок-контроль", у яких взяли участь 1273 жінки (включаючи 697 пацієток з ПНІ та 576 учасниць контрольної групи). Дослідження продемонстрували що гомозиготний генотип PAI-1 -675 4G/4G був суттєво пов'язаний з ПНІ ($p=0,0008$) [307].

Wen Y. та співавт. (2023) провели та опублікували інший мета-аналіз, який включав 124 статті, що охоплюють 17278 пацієнтів з повторними втратами вагітності та 16021 контрольну групу. Було підтверджено роль поліморфізму PAI-1, як корисного клінічного маркера для оцінки розвитку повторних втрат вагітності [307].

У новому метааналізі Mohaddese Maghsudlu (2024 р.) та інші співавторів було підкреслено значення поліморфізмів 4G/4G та 4G/5G як потенційних факторів ризику розвитку повторних втрат вагітності [174].

1.3. Особливості функціонування імунологічної толерантності під час вагітності

Вагітність - особливий стан у житті жінки, який достеменно можна вважати «імунологічним парадоксом», адже в організмі жінки росте генетично чужорідний плід. Незважаючи на безпосередній контакт між клітинами плодового походження (синцитіотрофобласт) і клітинами материнської імунної системи, які в надлишку розташовані в децидуальній оболонці матки, напівалогенний плід не відторгається [286].

Отже, вагітність можна охарактеризувати як стан сталої імунологічної толерантності, під час якого організм не відповідає на певні антигени, що експресуються клітинами трофобласта, за збереження здатності до імунологічної відповіді на інші імуногени. Природна імунологічна толерантність - явище, протилежне імунній відповіді, яке здобувається організмом у процесі його розвитку та генетично не детерміноване.

Імунологічний стан під час вагітності слід поділити на три фази, що мають характерні особливості:

Розгорнутого імунного конфлікту.

Пригніченої імунної відповіді.

Напруженого імунного конфлікту.

На етапі ранньої імплантації характерним є розвиток запального процесу, що супроводжується підвищенням вмісту макрофагів, лімфоцитів і мастоцитів у базальному шарі ендометрія; відбувається пошкодження тканини ендометрія, формуються кровоносні судини для забезпечення повноцінного кровопостачання плаценти та плода - *прозапальна фаза*. Для запобігання відторгненню плода необхідно усунути надмірну запальну реакцію. Цей процес регулюється фетальною одиницею і, зокрема, екстраторсинчастим трофобластом. Контроль над дотриманням балансу ангіогенних та антиангіогенних, апоптичних та антиапоптичних факторів у тканині хоріона і плаценти в процесі імплантації належить клітинам імунної системи, діючи опосередковано через секрецію про- і протизапальних цитокінів.

Під час другої імунологічної фази, яка триває протягом II і III триместрів вагітності, відбувається подальше накопичення імунорегуляторних клітин у децидуальному шарі плаценти (макрофаги, лімфоцити, гранулоцити), однак переважають реакції протизапальної імунної відповіді, а система «мати-плацента-плід» працюють симбіотично. Але такий стан не можна вважати імунодепресивним, адже здатність до розвитку імунної реакції на будь-які інші чужорідні антигени зберігається.

Під час третьої імунологічної фази, що настає безпосередньо перед пологамі, відбувається активний приплив імунних клітин, зокрема дегранулюючих форм мастоцитів, а цитокіновий профіль зміщується на користь переважання прозапальних факторів [321].

Для нормальної імплантації бластоцисти і подальшого розвитку ембріона та плода ключовими є саме локальні регуляторні впливи з боку імунної системи матері. На ранніх етапах вагітності в материнській децидуальній оболонці, що безпосередньо контактує з трофобластом, розташована велика кількість Т-лімфоцитів, макрофагів, натуральних кілерів (NK-клітини). Зокрема, 70% децидуальних лейкоцитів становлять NK-клітини, макрофаги - до 20-25%, дендритні клітини - 1,7%, Т-лімфоцити - 3-10% від загальної кількості децидуальних імунних клітин. Протягом I триместру NK-клітини, дендритні клітини і макрофаги проникають у децидуальну оболонку і накопичуються в місці вторгнення клітин трофобласта, де вирішальне значення для інвазії трофобласта в матці мають NK-клітини. Кількість децидуальних NK-клітини поступово протягом вагітності зменшується, на відміну від рівня макрофагів, що залишається стабільно високим [178, 223].

За сучасними даними, захист плода від агресії імунної системи матері забезпечується такими механізмами:

Відсутність обох класичних класів молекул головного комплексу гістосумісності та синтез неklasичних молекул С, Е, G.

Системна імуносупресія.

Імунні та інші запальні клітини.

Гормони, фактори росту, цитокіни.

Система Fas-ліганд / Fas-рецептор.

Експресія білків, що регулюють комплемент.

Молекули локусу HLA-G

Толерантність імунної системи матері відносно напівалогенного плода та інгібування цитотоксичної імунної відповіді забезпечує фізіологічний

перебіг вагітності. Молекули локусу HLA-G, що експресуються клітинами екстравельозного трофобласта, здатні його захистити, завдяки супресії імунної відповіді та ініціації імунологічної толерантності системи «матиплацента-плід», сприяти інвазії цитотрофобласта та формування плаценти [124, 158, 192].

Молекули локусу HLA-G, експресовані на клітинах трофобласта, з'єднуючись з різними рецепторами, регулюють активність клітин імунної системи матері [106]. Доведено, що клітини трофобласта не викликають імунної відповіді (за фізіологічного перебігу вагітності), опосередкованої цитотоксичними Т-лімфоцитами. Цей факт обумовлено тим, що на поверхні клітин синцитіотрофобласта не експресують класичні молекули HLA-I класу, але експресують молекули локусу HLA-G. Клітини, які не експресують молекул HLA, можуть піддаватися цитотоксичній дії NK-клітин. Також доведено, що зниження експресії молекул локусу HLA-G клітинами плаценти при гестозі може спричиняти активацію NK-клітин [299].

Перебуваючи як у розчинній, так і в мембранній формі молекули локусу HLA-G ініціюють секрецію цитокінів клітинами імунної системи. Інвазія клітин цитотрофобласта супроводжується активацією цитотоксичних лімфоцитів і NK-клітин, які, секретуючи цитокіни, зокрема γ -інтерферон (IFN- γ), індукують експресію молекул локусу HLA-G на поверхні клітин цитотрофобласта. Молекули локусу HLA-G можуть безпосередньо пригнічувати проліферацію CD4⁺ Т-лімфоцитів і цитотоксичні ефекти CD8⁺ лімфоцитів та натуральних кілерів. Інтерлейкін (IL) 10, що продукується як плацентарними макрофагами, так і самими децидуальними лімфоцитами, посилює експресію молекул локусу HLA-G клітинами трофобласта. IL-10 також збільшує експресію FLICE-інгібуючого білка (FLIP) у клітинах трофобласта і експресію ліганда до рецептора суперсімейства TNF- α (FasL) на їхній поверхні. Таким чином, ці молекули забезпечують зниження цитотоксичної активності лімфоцитів, що запобігає ембріотоксичним ефектам протягом усєї вагітності [115, 139, 303].

Гуморальна ланка імунітету за фізіологічної вагітності суттєвих змін не зазнає, про що можна свідчити, виходячи з концентрації імуноглобулінів (Ig) класів А, М і G (натуральні антитіла) у сироватці крові в період гестації, які суттєво не змінюються. Виявлене зниження концентрації IgG у крові жінок наприкінці вагітності відбувається в результаті їхнього трансплацентарного переходу до плода [76].

За нормальної вагітності імплантація плодового яйця і плацентація спричиняють активацію системи комплементу класичним шляхом зі збільшенням концентрації їхніх білків у сироватці крові. У III триместрі вагітності зростає концентрація факторів C3, C4d, C9, sC5b-9, анафілатоксинів і регулюючого чинника H [76, 321].

Лімфоцити та НК-клітини

У перші тижні вагітності популяція лімфоцитів децидуальної оболонки представлена CD56+NK-клітинами (80%), Т-лімфоцитами CD3+ (10%) і CD14+ макрофагами (10%). Ці клітини, накопичуючись у значній кількості в місці імплантації, забезпечують модулювання імунної відповіді матері щодо плаценти.

Децидуальні НК-клітини (dNK), які є важливим компонентом ланки вродженого імунітету, походять із CD34+ гематопоетичних клітин-попередників [176]. НК-клітини є високоспеціалізованою популяцією великих гранулярних лімфоцитів, що мають цитотоксичну активність і здатні до продукції різних цитокінів та хемокинів у відповідь на стимуляцію з боку клітин-мішеней або прозапальних цитокінів [156, 299]. Активація натуральних кілерів визначається балансом сигналів, що надходять у клітину через систему мембранних рецепторів, до якої входять як рецептори, що активують, так і ті, що пригнічують активність НК-клітин.

У периферичній крові циркулює переважно субпопуляція НК-клітин із фенотипом CD56dimCD16+, яка становить до 90% усіх периферичних натуральних кілерів [171]. Встановлено, що саме ця субпопуляція має виражену цитотоксичну активність. НК-клітини, що інфільтрують

децидуальну оболонку плаценти в ранні терміни гестації, на відміну від периферичних NK-клітин, мають фенотип CD56brightCD16- та унікальний транскрипційний профіль і функції, менш виражену цитотоксичність [224].

Децидуальні натуральні кілери можуть утворюватися кількома шляхами: за рахунок переходу NK-клітин із периферичної крові, тобто CD56brightCD16-клітини локально диференціюються в dNK-клітини в умовах взаємодії з клітинами мікрооточення; дозрівання з NK-клітин ендометрія у відповідь на вплив прогестерону, IL-15 та інших факторів, пов'язаних із вагітністю; диференціюються з гематопоетичних попередників (CD34+), присутніх у децидуальній оболонці у відповідь на децидуально-стромальні фактори [27, 76, 86, 271].

Достеменно відомо, що успішний розвиток вагітності багато в чому залежить від змін у спіральних артеріях, так званого ремоделювання спіральних артерій, а також формування та функціонування фетоплацентарного комплексу. Плацентація характеризується прикріпленням ворсин хоріона до материнської базальної децидуальної оболонки та встановленням функціонального кровотоку [304].

Упродовж усього періоду інвазії генетично відмінні клітини трофобласта перебувають у тісній взаємодії з популяцією децидуальних NK-клітин, які відіграють одну з провідних ролей у капілярно- та ангиогенезі, модифікації спіральних артерій, регулюють глибину інвазії трофобласта під час вагітності.

У ремоделюванні спіральних артерій можна розрізнити два етапи:

На першому етапі відбуваються втрата м'язово-еластичної структури та утворення щілин в ендотеліальному клітинному шарі. Цей процес здійснюється у відсутності клітин трофобласта, але за наявності dNK і макрофагів, що підтверджує важливу роль цих імунних клітин на першому етапі ремоделювання спіральних артерій.

На другому етапі трофобласт ембріона, зокрема ендovasкулярний (частина трофобласта, що проникає у просвіт судин плацентарного ложа

матки), залучається до артерій, миттєво замінюючи характер мікрооточення ендотелію, що вистилає судини в децидуальній оболонці матки та частково в міометрії. У цей час можна виявити, як і на першому етапі, велику кількість dNK-клітин в оточенні спіральних артерій, що підтверджує їхню участь у здійсненні другого етапу ремоделювання спіральних артерій [61, 303].

Враховуючи дані результатів досліджень, децидуальні натуральні кілери беруть участь в інвазії трофобласта в якості антигенпрезентуючих клітин, на поверхні яких виставляється антиген, зв'язаний з білками головного комплексу гістосумісності (МНС), активують фагоцитоз, секретують цитокіни та модулюють імунологічні взаємодії між клітинами на кордоні між матір'ю та плодом. Т-клітини і децидуальні клітини завжди вважалися критичними клітинами регуляції імунного балансу. Дисбаланс між цими клітинами або їхні функціональні зміни можуть призводити до виникнення патології вагітності, у тому числі прееклампсії, затримки росту плода, звичного невиношування вагітності, рекурентних інфекцій [27].

Встановлено, що одна з основних функцій dNK-клітин - продукція цитокінів, факторів росту, ангіогенних факторів тощо. Так, уже в 90-х роках ХХ століття з'ясовано, що децидуальні натуральні кілери виробляють різні цитокіни, зокрема TNF- α , IL-10, IL-1 β , TGF- β і IFN- γ , а також макрофагальний колонієстимулюючий фактор (M-CSF) або гранулоцитарний макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF). У пізніших дослідженнях виявлено, що dNK-клітини також виробляють ангіогенні фактори: фактор росту ендотелію судин С (VEGF-C), плацентарний фактор росту (PIGF), ангіопоетин-1 і протеази, такі як металоматрична протеаза (MMP).

Функція dNK-клітин, діючи аутокринно, за існуючими даними, регулює експресію рецепторів самих натуральних кілерів, таких як NKG2A, LILRB1, і рецепторів сімейства KIR. Ці рецептори зв'язуються з унікальними формами HLA класу I, HLA-C, E і G, експресованими екстравельозним трофобластом [77].

NK-клітини відіграють важливу роль у захисті плода від інфекційних агентів і регуляції імунної відповіді. Вони продукують цілий ряд цитокінів, що впливають на формування тканини плаценти: G-CSF, GM-CSF, M-CSF і фактор інгібуючий лейкемію (LIF), стимулюючи зростання трофобласта. LIF, своєю чергою, також стимулює процес імплантації.

Водночас NK-клітини продукують фактор некрозу пухлин α (TNF- α), який може мати негативний регулятивний ефект на процес імплантації та інвазії трофобласта. NK-клітини, локалізовані в матці, мають імуномодулюючий ефект на клітини плаценти за рахунок секреції таких цитокінів, як glycodelin і galectin-1, що мають інгібуючі властивості. Galectin-1 має здатність інгібувати проліферацію T-лімфоцитів, знижувати секрецію TNF- α , IL-2 та IFN- γ активованими T-лімфоцитами і знижувати продукцію IL-12 активованими макрофагами [61].

Під час вагітності та раннього післяпологового періоду субпопуляції T-клітин периферичної крові змінюються. З початку вагітності та протягом усього її терміну абсолютна кількість T-клітин (CD3) та їхніх основних різновидів (CD4 і CD8) зменшується. У післяпологовому періоді кількість T-клітин у крові підвищується. Ці зміни відображають загальну імуносупресію в організмі матері під час вагітності. Однак говорити про вагітність як про імунодефіцитний стан навряд чи можна, оскільки, незважаючи на стан імуносупресії, у вагітної збережена динамічна антигенспецифічна імунна відповідь T-лімфоцитів. Значна кількість проліферуючих клонів T-лімфоцитів у крові вагітної чітко визначається вже на 9-10-му тижні. Ці зміни досягають максимуму у II триместрі вагітності. Після 30 тижнів вагітності кількість клонів, що проліферували, зменшується і повністю нормалізується до моменту пологів [80]. Під час вагітності відбувається сенсibiliзація цитотоксичних T-лімфоцитів матері до успадкованих від батька антигенів тканинної сумісності. Водночас у плаценті виявлено T-лімфоцити, що увійшли в апоптоз. Описано також загибель антигенспецифічних T-лімфоцитів протягом вагітності. Ймовірно, материнська імунна система розпізнає чужорідні антигени плода,

але клітини трофобласта здатні індукувати апоптоз таких лімфоцитів. Толерантні Т-лімфоцити, що уникнули загибелі під час вагітності, можуть відновлювати здатність відповіді на батьківські антигени. Одним із можливих механізмів забезпечення толерантності материнських Т-лімфоцитів може бути Fas/FasL-опосередкований апоптоз. Так, встановлено, що за фізіологічної вагітності клітини трофобласта експресують FasL, а децидуальні CD45+ лейкоцити експресують Fas. Перебуваючи як у розчинній, так і в мембранній формі молекули локусу HLA-G можуть ініціювати загибель CD8+ лімфоцитів, що взаємодіяли з батьківськими антигенами [80, 115].

Під час вагітності кількість лімфоцитів поступово збільшується, а абсолютна кількість Т- і В-лімфоцитів має тенденцію до динамічних змін, хоча їх співвідношення істотно не змінюється. У ранні терміни гестації абсолютна кількість Т-клітин (CD3+) зменшується, тоді як імунорегуляторні субпопуляції лімфоцитів (CD4+ і CD8+) змінюються різноспрямовано: відбувається відносне зниження числа Т-хелперів і збільшення числа Т-супресорів/кілерів, що призводить до зниження імунорегуляторного індексу. Такий стан системної імунної відповіді встановлюється вже в I триместрі вагітності і триває до останніх її тижнів [15]. Поряд з цим, у міру прогресування вагітності відбувається незначуще для імуномодуляції підвищення кількості лімфоцитів. Подальші зміни материнської імунної системи ведуть до активації прогестеронових рецепторів децидуальних клітин і CD8+-лімфоцитів, які в разі достатнього рівня прогестерону синтезують прогестерон-індукований блокуючий фактор (PIBF) [303].

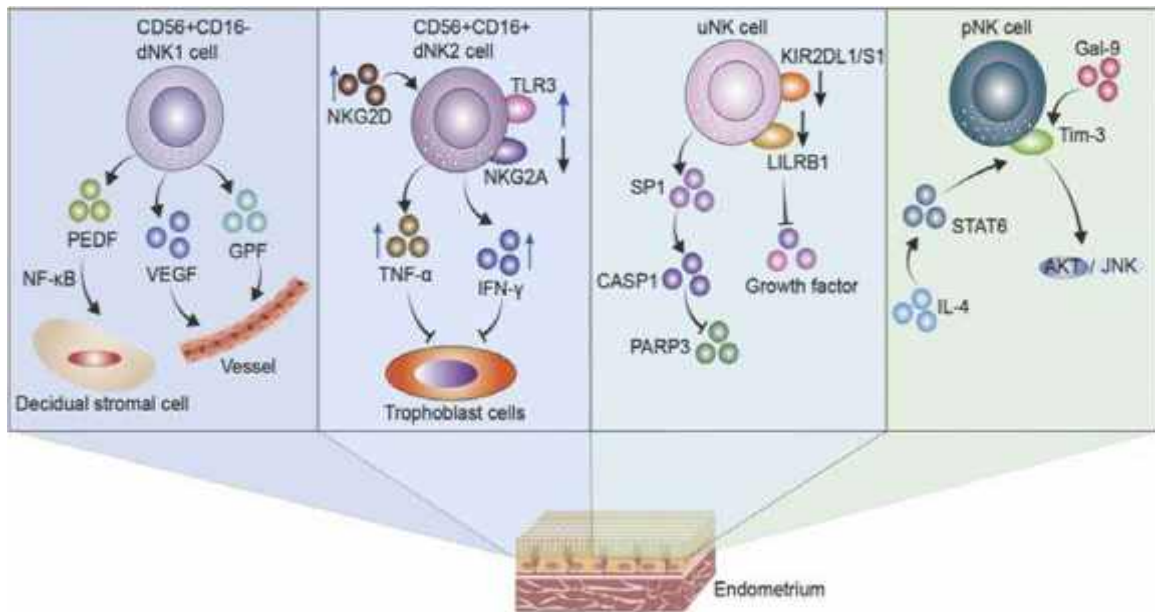


Рис. 1.2. NK-клітини в ендометрії пацієнтів з НВ [103].

Прогестерон-індукований блокуючий фактор діє на NK-клітини, змінюючи імунну відповідь матері на напівалогенний ембріон у відношенні менш активних dNK-клітин - великих гранулярних лімфоцитів, що несуть маркери CD56+CD16. Імунна відповідь матері буде реалізовуватися через цитокіновий профіль Th₂, які мають регуляторні властивості - IL-3, IL-4, IL-10 і IL-13. У разі низького рівня ендогенного прогестерону або за наявності аномалій рецепторів до прогестерону, концентрація PIBF буде знижена, а імунна відповідь материнського організму на трофобласт буде зміщена у бік активованих цитотоксичних клітин-кілерів і реалізується через цитокіновий профіль Th₁: продукція так званих абортотоксичних цитокінів (TNF-α, INF-γ, IL-1 і IL-6). Ці прозапальні цитокіни мають пряму ембріотоксичну дію, але також обмежують і інвазію трофобласта. Крім того, висока місцева концентрація прозапальних цитокінів призводить до активації протромбінази, що призводить до тромбозу децидуальних судин, інфарктів трофобласта, його відшарування та розвитку ранніх репродуктивних втрат [103, 326].

У разі фізіологічного перебігу вагітності, починаючи з ранніх термінів, серед Т-лімфоцитів значну частку становлять Th₂, які пригнічують реакції клітинного імунітету та перемикають гуморальну ланку імунітету на

продукцію IgG. Швидкість їхнього синтезу залежить від рівня плацентарного IL-6, який має прозапальну цитокінову дію: за його нормального рівня збільшується продукція IgG, які мають протекторну дію щодо напівалогенного ембріона щодо імунної системи матері [154].

Протизапальні цитокіни, синтезовані клітинами децидуальної тканини, сприяють інвазії та розвитку трофобласта, стимулюють стероїдогенез. Локальні зміни кількості та функціонування лімфоцитів Th₂ відбуваються під впливом прогестерону, концентрація якого з перших днів вагітності зростає. Продукція IL-4 і IL-10 пригнічує активність Th₁, що призводить до зменшення синтезу IL-2, IFN- γ і TNF- α , тобто тих цитокінів, які негативно впливають на розвиток вагітності з імовірністю відторгнення заплідненої яйцеклітини [303].

Найбільша кількість IL-4 синтезується за рахунок імунних клітин плаценти, клітинами материнської децидуальної оболонки, цитотрофобластом та ендотеліальними клітинами спіральних артерій матки. Продукція клітинами плаценти трансформуючого фактора росту бета (TGF- β) викликає потужну імуносупресію NK-клітин, що нівелює їхній потенціал до можливого переривання вагітності.

Лімфоцити Th₁ активують В-лімфоцити, сприяючи синтезу IgG2, які діють цитотоксично щодо клітин трофобласта. Цитокіни профілю Th₁ (IL-2, IFN- γ , TNF- α) порушують розвиток ембріона і зростання трофобласта та антагоністично пригнічують продукцію цитокінів макрофагами. У разі високої концентрації цитокінів профілю Th₁, що виробляються клітинами плаценти, відбувається їхній перехід у системний кровотік матері, що викликає системну імуносупресивну відповідь щодо активації факторів природного імунітету [76].

Цитокіновий баланс

Ключовим аспектом для фізіологічного перебігу вагітності є баланс між про- і протизапальними цитокінами. На початковому етапі гестації ініціація процесів неоангіогенезу та кровопостачання ендометрія відбувається за рахунок продукції цитокінів, що є одним із найважливіших аспектів для

успішної імплантації та плацентації [89]. Прозапальні цитокіни, синтезуючись у незначній кількості, забезпечують динамічну рівновагу між процесами інвазії трофобласта та його відторгнення. Своєю чергою, протизапальні цитокіни обумовлюють формування плаценти, сприяють процесам неоангіогенезу в ній, модуляції інвазії та диференціювання трофобласта, пригнічуючи синтез прозапальних цитокінів [253].

У ранні терміни вагітності ключове значення має активація цитокіноопосередкованої супресії, що обумовлена зміщенням цитокінового балансу в бік продукції цитокінів профілю Th₂. Це призводить до інгібіції простагландинів і продукції прозапальних цитокінів моноцитами, регулюючи їхню активність і Т-обумовлену цитотоксичність. Визначне значення в цей період вагітності мають IL-4 і IL-10, які сприяють генерації регуляторних Т-клітин із супресорною активністю. Пригнічення активності реакцій Th₁ обумовлене дією IL-4, що зокрема, призводить до зниження синтезу IFN- γ і IL-12. Поступове підвищення в крові концентрації IL-10 дає протективний вплив експресії молекул HLA-G на клітинах трофобласта, що необхідно для успішної імплантації ембріона [76].

У разі зниження рівня IL-4 і IL-10 ініціюється розвиток запального процесу, адже прозапальні цитокіни (IL-6, TNF- α , IFN- γ) не зустрічають антагоністичного впливу. Залежно від ступеня дефіциту цих цитокінів, терміну вагітності, а також системних і локальних ефектів можуть розвиватися різноманітні гестаційні ускладнення, у тому числі прееклампсія [226].

Після 37 тижнів фізіологічної вагітності підвищується концентрація прозапальних цитокінів і передусім IL-6, за одночасного збереження рівня TNF- α у сироватці крові, а рівень протизапального цитокіну IL-10 знижується [303]. У разі порушення цієї закономірної перебудови цитокінового балансу в бік прозапального спектра цитокінового профілю в цьому терміні гестації можливий розвиток ускладнень пологового процесу [124, 314].

Дендритні клітини

У децидуальній оболонці матки протягом усієї вагітності розташовані CD83⁺ зрілі дендритні клітини, CD83⁻ незрілі клітини з фенотипом DC-SIGN⁺CD14⁺ або DC-SIGN-CD14-DEC-205⁺, CD14⁺ макрофаги. Ці клітини розташовані в безпосередній близькості до клітин цитотрофобласта, залозистого епітелію матки та кровоносних судин матки. Імовірно, що саме вони відіграють ключову роль у матковому і плацентарному гомеостазі, визначаючи активність інших імунокомпетентних клітин. Порівняно з моноцитами ці клітини здатні спонтанно секретувати протизапальні цитокіни, такі як IL-10 і трансформуючий ростовий фактор β 1 (TGF- β 1), а набувають імуносупресивних властивостей децидуальні дендритні клітини і макрофаги в результаті їхньої взаємодії з молекулами локусу HLA-G, експресованими на поверхні клітин трофобласта. При цьому пригнічення їхньої життєздатності не відбувається, а секреція TGF- β 1 збільшується [89, 137, 138, 179, 273]

Роль децидуальних макрофагів

Значну роль у розвитку імунологічної толерантності відіграє діяльність макрофагів і моноцитів, які слугують одними з основних антигенпрезентуючих клітин.

У структурі загальної кількості клітин організму людини вони становлять до 15% [78]. Моноцити походять з CD34⁺ мієлоїдних клітин-попередників гемопоезу, певний час циркулюють у системі кровообігу та переходять до різних тканин організму, у яких проходять такі етапи розвитку до стану тканинних макрофагів [106].

Після диференціації моноцитів у макрофаги останні набувають певних особливостей [76, 171]:

клітини значно збільшуються в розмірах (залежно від виду - до 50 мкм), видозмінюються структури комплексу Гольджі та збільшується кількість лізосом, піноцитозних везикул і мітохондрій;

відбувається структурна перебудова цитоплазматичної мембрани з підвищенням кількості мікрроворсинок, на якій зростає щільність рецепторів до IgG і C3b- компонента комплекменту;

збільшується метаболічна активність клітин, активність дихальних і лізосомальних ферментів зростає за одночасного зменшення кількості пероксидази;

зростають прояви адгезії та підвищується активність піно- і фагоцитозу.

Активация макрофагів може відбуватися двома шляхами:

Перший, класичний, відбувається за рахунок впливу на макрофаги активованих лімфоцитів Th₁ [76]. Ці лімфоцити синтезують цитокіни прозапального профілю (передусім INF- γ); одночасно на їхній мембрані експресується ліганд CD40. Зв'язуючись з конгруентними мембранними рецепторами макрофагів відбувається активация останніх, за рахунок чого суттєво підвищуються захисні властивості проти патогенних агентів та підвищується здатність стимулювати імунну відповідь. На мембрані активованих макрофагів підвищується швидкість експресії CD40 і рецепторів до TNF- α , синтез якого самими макрофагами значно зростає. Своєю чергою, цей цитокін впливає на рецептори, розташовані на поверхні макрофагів, із подальшою їхньою активацією - аутокринна регуляція [60, 78, 154, 171].

Активовані макрофаги поділяють на субпопуляції M1 і M2, які відповідають класифікації активованих T-лімфоцитів на типи (Th₁ і Th₂), що обумовлює зв'язок макрофагів певного фенотипу з реалізацією шляху імунної відповіді [123, 134]. Активований класичним шляхом макрофаг належить до субпопуляції M1, а клітини цього фенотипу - активні продуценти прозапальних цитокінів (TNF- α , INF- γ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-23), безпосередньо функціонують як індукторні ефекторні клітини в реакціях Th₁ [76, 134, 154, 178].

Другий, альтернативний, шлях активації макрофагів (M2) має імуномодулюючий і тканинний ремоделюючий фенотип та відбувається під дією протизапальних цитокінів IL-4, IL-10, IL-13, імунних комплексів, вітаміну D₃, глюкокортикоїдів [61, 275]. Активовані M2-макрофаги, своєю

чергою, активують імунні реакції Th₂, що мають протекторні властивості щодо вагітності.

Децидуальні макрофаги привернули особливу увагу своїми функціональними характеристиками пластичності та поляризації [231]. Їм відводиться важлива роль у забезпеченні імунної толерантності матері та плода, оскільки саме вони координують ремоделювання тканин та ангиогенез, індують апоптоз пошкоджених клітин, сприяють інвазії трофобластів та пригнічують запалення [312].

Ендоетріальні макрофаги відіграють роль детермінант рецептивності матки. Завдяки властивостям імунологічної толерантності вони стали об'єктом досліджень у медичній спільноті [104]. Горчинський вказав на те, що CD200 і MD-1 мають імунорегуляторну активність щодо макрофагів, що сприятливо для успішної вагітності [100]. Якщо експресія CD200R в макрофагах збільшується, це може стимулювати активність індоламін-2,3-діоксигенази (IDO) [113]. Таким чином, для успішної імплантації необхідно створення імуносупресивного середовища [252]. Крім того, на децидуальних макрофагах існує багато видів Toll-рецепторів, таких як TLR2, TLR3 і TLR4. У відповідь на активацію TLRs децидуальні макрофаги сприяли секреції прозапальних цитокінів IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 і продукції протизапальних цитокінів IL-1RA і IL-10. Серед цих цитокінів IL-10 був найбільш легко індукованим.

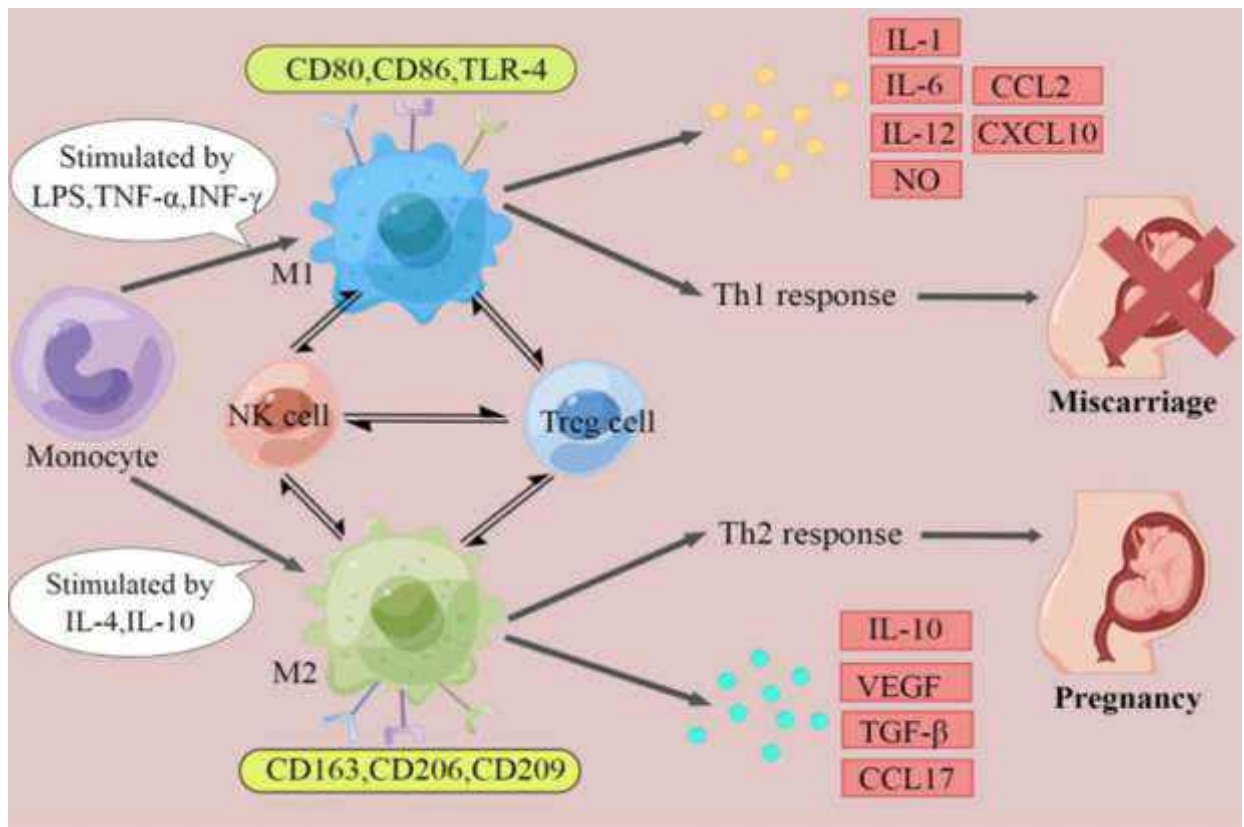


Рис. 1.3. Поляризація макрофагів та їх характеристики [312].

На малюнку показано загальний принцип поляризації макрофагів M1 і M2. Фенотипи M1 і M2 являють собою дві крайності поляризації макрофагів і мають різні функції, що призводить до різних результатів вагітності. У відповідь на різні стимули децидуальні макрофаги піддаються активації, подібній до M1 або M2. Макрофаги M1 стимулюються ЛПС, TGF- α або IFN- γ . Вони експресують CD80, CD86 і TLR-4, секретують IL-1, IL-6, IL-12, NO, CCL2 і CXCL10, викликають Th1-відповіді і мають прозапальну дію. На відміну від цього, макрофаги M2 активуються IL-4 або IL-10. Вони експресують CD163, CD206 і CD209, секретують IL-10, VEGF, TGF- β і CCL17, стимулюють Th2-відповіді і забезпечують імунотолерантне середовище для плода. Таким чином, якщо макрофаги M2 відіграють основну роль в імунній взаємодії матері і плода, вагітність буде продовжуватися. Абсолютне домінування макрофагів M1 в кінцевому підсумку призведе до викидня.

Поряд з більш високою секрецією IL-10, збільшеною активацією TLR, це може сприяти підтримці імунної толерантності шляхом стримування дії прозапальних цитокінів [65]. Крім того, інгібуючі рецептори, що експресуються на інвазивних позаворсинчастих трофобластах, такі як імуноглобулін-подібний транскрипт 2 (ILT2) і ILT4 для людського лейкоцитарного антигену (HLA)-G [203, 218], можуть бути об'єднані з децидуальними макрофагами. Негативний сигнал, що передається децидуальним макрофагам, сприяє виробленню протизапальних цитокінів і

толерантності до трофобласту [167]. Слід зазначити, що існування двох субпопуляцій макрофагів не свідчить про абсолютну відмінність цих клітин один від одного. Дійсно, існують макрофаги, що мають певні функціональні відмінності, за яких одні клітини переважно стимулюють запальні реакції, а інші - посилюють регенерацію тканин після їхньої альтерації запальним процесом. Але як M1, так і M2 макрофаги зберігають здатність до активної відповіді на різноманітні стимули незалежно від первинної диференціації та її ступеня - пластичність макрофагального фенотипу [76, 154, 192].

Фізіологічний перебіг вагітності забезпечується толерантністю імунної відповіді на напівалогенний плід, що виникає як результат пригнічення її цитотоксичної складової. На тепер питання про походження плацентарних макрофагів не має остаточного вирішення. З початку нідації макрофаги диференціюються з мезенхімальних клітин стромы ворсин хоріона, однак вже після 4-5-го тижня вагітності попередники плацентарних макрофагів утворюються в жовтковому мішку та печінці плода. Саме це може слугувати однією з імовірних причин їхньої фенотипової та функціональної гетерогенності [76].

Морфологічно плацентарні макрофаги являють собою великі клітини (10-40 мкм) округлої, еліптоїдної або неправильної форми з ексцентрично розташованим ядром; у їхній вакуалізованій цитоплазмі наявні рибосоми та полісоми, недостатньо розвинений комплекс Гольджі, мітохондрії мають добре виражені кристи, міститься значна кількість фагосом, мікропіноцитозних везикул та електронно-щільних гранул лізосомального походження [76, 106]. На їхній цитоплазматичній мембрані мають місце мікроворсинки, ламелоподії, що функціонально здатні взаємодіяти з позаклітинним матриксом і клітинами, що їх оточують [171].

Плацентарні макрофаги розташовуються вільно посеред колагенових волокон і всередині стромальних каналів, мають здатність мігрувати через їхні стінки [171]. Функціональна пластичність макрофагів, їхня здатність до швидкого реагування на зміни мікрооточення, динамічна перебудова профілю

цитокинового синтезу та зміна характеру антигенпрезентації пояснює ефективну імуномодуляцію в організмі вагітної жінки та відіграє значну роль у процесі формування толерантності до напівалогенного плода, інвазії трофобласта та ремоделювання спіральних артерій, що має вирішальне значення для розвитку фізіологічної вагітності [171, 275].

Збільшення кількості макрофагів децидуальної оболонки пояснюється міграцією моноцитів із периферичної крові до ендометрію та децидуї під контролем хемокінів CCL2(MCP-1), CCL3(MIP-1 α), CCL5(RANTES), CXCL16, M-CSF, які секретуються клітинами децидуї, натуральними кілерами і клітинами трофобласта. Ці хемокіни, своєю чергою, контактують із рецепторами VEGF-R1 (Flt-1) на поверхні моноцитів, підсилюючи експресію інтегринів (CD11a, CD11b, CD18, CD51), мРНК, TNF- α , IL-1 β , MCP-1, IL-8, MIP-1 β , стимулюючи процес їхньої трансендотеліальної міграції [76, 78, 106, 171].

Найважливішим аспектом успішного результату інвазії трофобласта є утворення сприятливого мікрооточення в децидуальній оболонці матки. Дані численних досліджень підтверджують, що для успіху імплантації бластоцисти необхідна посилена продукція прозапальних цитокинів і хемокінів, а зменшена інтенсивність запальної реакції пов'язана з дефектами імплантації [274]. Провідну роль у продукції хемокінів, цитокинів, ростових та інших факторів належить плацентарним (децидуальним) макрофагам. Саме ці клітини здатні суттєво змінювати цитокиновий баланс у мікрооточенні клітин хоріона. Децидуальні макрофаги розташовані в тісному контакті з клітинами трофобласта та фетальними капілярами і вже на 4-му тижні вагітності визначаються близько ворсин хоріона, зберігаючи високу концентрацію в плаценті протягом усієї вагітності. Доведено, що макрофаги забезпечують інвазію трофобласта, а також індукцію, контроль і завершення процесів ангиогенезу та апоптозу, забезпечуючи формування судинного дерева плаценти та видаляючи апоптичні клітини. До кінця I триместру вагітності

макрофаги визначаються у стромі, що оточує екстравільозний трофобласт, беручи активну участь у ремоделюванні спіральних артерій [9, 212].

Децидуальні макрофаги продукують прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8), ростові та проангіогенні фактори (VEGF, фактор росту фібробластів (bFGF), GM-CSF, M-CSF), активні форми кисню, антиангіогенні фактори (тромбоспондин-1 (TSP-1), TNF- α , IL-1, інтерферон- γ -індуцибельний білок (IP-10), TGF- β , монокін, що індукується γ -інтерфероном (MC).

Плацентарні макрофаги за рахунок секреції цитокінів не тільки змінюють цитотокіновий баланс навколо клітин ендотелію, але й активно самостійно впливають на всі етапи ангіогенезу та розвитку плаценти. Через секрецію VEGF (у I триместрі макрофаги є основним джерелом VEGF), bFGF - збільшують життєздатність ендотеліальних клітин та опосередковують зміну структури екстрацелюлярного матриксу. Активність VEGF при цьому регулюється клітинами трофобласта за допомогою розчинної форми рецептора VEGF-sFlt-1 (sVEGF-R1). Секретуючи ферменти, що руйнують і змінюють структуру екстрацелюлярного матриксу, макрофаги також стимулюють ріст і розвиток судинної мережі майбутньої плаценти. Для термінації розвитку судинного дерева макрофаги на наступному етапі перемикаються на секрецію антиангіогенних факторів (TSP-1, TNF- α), що індукують апоптоз ендотеліальних клітин [212, 255].

Кількість апоптичного матеріалу, що вивільняється із синцитіотрофобласта в материнський кровообіг, поступово зростає протягом вагітності. Антигени плода здатні індукувати та потенціювати імунну відповідь материнського організму, тому своєчасне видалення відмерлих клітин або клітин трофобласта, що апоптують, перед тим як їхній вміст потрапить до материнського кровотоку, є критичним для уникнення імунологічного пошкодження тканини плаценти та відторгнення ембріона. Аутоантигени також можуть утворюватися за ремоделювання спіральних артерій матки за рахунок апоптичної загибелі ендотеліальних і гладком'язових клітин судин. У разі нормального перебігу вагітності видалення апоптичного

матеріалу забезпечується тканинними макрофагами (за рахунок фагоцитарної активності) або циркулюючими моноцитами в периферичній крові [116, 253].

Макрофаги здатні експресувати на власній мембрані FasL, що індукує апоптоз клітин-мішеней, якими можуть бути ендотеліальні клітини спіральних артерій матки, а також нейтрофіли, що активуються при інвазії трофобласта. Захоплення і фагоцитоз макрофагами клітин, що увійшли в апоптоз, може індукувати протизапальну або імуносупресивну реакцію, що обумовлене біологічними ефектами IL-10 і TGF- β . Це забезпечує виживання трофобласта за рахунок зниження прозапальної дії цитокінів на межі між плацентою і децидуальною оболонкою. Поглинання апоптичних тілець макрофагами забезпечує не тільки видалення небажаного антигенного матеріалу, але й інгібування прозапальних процесів протягом усієї вагітності через перемикання макрофагів на синтез і секрецію IL-10, IL-4, які слугують основними протизапальними цитокінами [236, 314].

Отже, для розвитку нормальної вагітності існує запрограмований імунний механізм, що забезпечує зниження локальної та системної імунної відповіді до напівчужорідної імплантованої бластоцисти, ембріона та плода. Фізіологічний перебіг гестації та розвиток плаценти, за якого дотримується баланс між процесами неоангіогенезу та апоптозу, забезпечується адекватною експресією молекул локусу HLA-G клітинами трофобласта, пригніченням цитотоксичних реакцій Th₁-типу проти клітин плаценти з боку материнського організму. Цитокінова рівновага зміщується в бік імуносупресивних цитокінів, які пригнічують реакції клітинного імунітету і стимулюють вироблення блокуючих антитіл, кількісний склад яких можна вважати вирішальним у виношуванні генетично чужорідного плода. Формується відносний вторинний клітинний імунодефіцит, що обумовлене переважно дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індукторів, зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 і пригніченням функціональної активності Т-клітинної ланки імунітету. Водночас слід зазначити, що завдяки експресії молекул локусу HLA-G клітинами трофобласта зберігається

активований стан dNK-клітин матері, що характеризується посиленою секрецією IFN- γ , але їхня цитотоксична активність при цьому знижена. Більше того, клітини трофобласта експресують на своїй поверхні FasL, що забезпечує контроль цитотоксичних лімфоцитів матері за рахунок індукції їхнього апоптозу. За рахунок продукції IFN- γ , dNK-клітини контролюють процеси інвазії трофобласта, ремоделювання судин і, ймовірно, підтримують плацентарні макрофаги в активному стані, що підтверджує значну роль прозапальних цитокінів у процесі розвитку успішної фізіологічної вагітності. Децидуальні дендритні клітини та макрофаги мають виражену імуносупресивну дію щодо інших імунокомпетентних клітин, що дає змогу підтримувати знижену активність цитотоксичних Th₁-лімфоцитів, головним чином за рахунок IL-10 і TGF- β 1. Набуття імунної толерантності, яка забезпечує фізіологічний перебіг вагітності, значною мірою пов'язане з диференціацією децидуальних макрофагів до субпопуляції M2. Плацентарні макрофаги відіграють значну роль у створенні імунологічної толерантності, супроводжують трофобластичну трансформацію спіральних артерій матки, сприяють розвитку ембріона та плода, а також забезпечують видалення апоптичного матеріалу та інгібування цитотоксичних реакцій через продукцію IL-10, IL-4. Водночас набуття макрофагами переважно прозапального (M1) або протизапального (M2) фенотипу обумовлене терміном вагітності, а їхня поляризація закономірно змінюється відповідно до конкретного триместру.

Порушення імунологічної толерантності, процесів інвазії трофобласта та ремоделювання судин, що контролюються імунною системою матері на локальному і системному рівнях, призводять до ранніх репродуктивних втрат, передчасних пологів, дисфункції плаценти, асоціюється із синдромом затримки росту плода, преєклампсією та іншими ускладненнями [326].

1.4. Вплив порушень ліпідного обміну на виникнення ранніх репродуктивних втрат

Невиношування вагітності є мультифакторним синдромом, у патогенезі якого поєднуються імунозапальні механізми, порушення плацентації, ендотеліальна дисфункція та тромбофілічні зсуви. Останні роки зростає інтерес до метаболічних детермінант репродуктивних втрат, зокрема до дисліпідемії як системного чинника, що здатен модифікувати судинно-гемостатичний фенотип вагітної. Ліпіди не лише відображають енергетичний і гормональний баланс, але й виступають активними учасниками регуляції запалення, оксидативного стресу, функції ендотелію та коагуляційно-фібринолітичної рівноваги, що є критичними для імплантації та ранньої плацентації. Упродовж останніх років зростає доказова база щодо внеску метаболічних факторів, зокрема дисліпідемії, у формування протромботичного та прозапального фенотипу, здатного погіршувати матково-плацентарну перфузію та сприяти репродуктивним втратам [72, 111].

Дисліпідемія асоціюється з підвищеною генерацією прозапальних медіаторів, оксидативним стресом та зниженням біодоступності оксиду азоту, що сприяє ендотеліальній дисфункції та формуванню протромботичного фенотипу. У жінок із репродуктивними втратами частіше виявляють атерогенний ліпідний профіль, який корелює з порушенням плацентації та підвищеним ризиком мікротромбозів у матково-плацентарному басейні [48, 54].

Фізіологічна вагітність супроводжується закономірними змінами ліпідного обміну, які в літературі описують як гестаційну гіперліпідемію. Вона є адаптивною відповіддю організму матері на потреби плаценти та плода в енергетичних субстратах і структурних компонентах клітинних мембран, а також на необхідність формування «енергетичного резерву» для пізніх термінів гестації та лактації [108, 149]. Метаболічна адаптація має двофазний характер: рання (анаболічна) фаза із накопиченням ліпідів у материнських

депо та пізня (катаболічна) фаза із посиленням ліполізу й мобілізації жирних кислот для забезпечення фетоплацентарного комплексу [149].

Початок гестаційних перебудов у ліпідному профілі відбувається вже з 7–12 тижнів вагітності, із тенденцією до прогресування в II–III триместрах [293]. Серед усіх фракцій найбільш виражені зміни стосуються тригліцеридів (ТГ): у більшості оглядів зазначається їх зростання до 2–4 разів від допологових значень у III триместрі (частіше — близько 2,5–3 разів), що пов'язано з гормон-опосередкованою інсулінорезистентністю, стимуляцією печінкового синтезу ліпопротеїнів дуже низької щільності та зміною активності ліпопротеїніпази [293]. Паралельно підвищуються рівні загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності, зазвичай у межах 30–50% від вихідних показників, із найбільш інтенсивними змінами у II–III триместрах [217].

Під час вагітності змінюється не лише кількісний рівень ліпідів, але й якісні характеристики ліпопротеїнів. Описані зміни фракцій ліпідів із тенденцією до збільшення частки дрібних щільних ліпопротеїнів низької щільності, що вважається більш атерогенним субфракційним профілем; цей ефект частково може компенсуватися підвищенням рівня ліпопротеїнів високої щільності та аполіпопротеїну А-I, які зазвичай досягають піку в II триместрі [293]. Водночас підкреслюється, що «захисний» потенціал ліпопротеїнів високої щільності у вагітності визначається не лише концентрацією, але й їх функціональністю (антиоксидантною та протизапальною активністю), яка може погіршуватися за наявності ожиріння, хронічного запалення, цукрового діабету чи гіпертензивних розладів [149].

Таким чином, навіть фізіологічні зміни ліпідного профілю можуть формувати різні за ризиком метаболічні фенотипи залежно від вихідного кардіометаболічного статусу жінки. Після пологів спостерігається зворотна динаміка: рівні тригліцеридів і загального холестерину знижуються, а показники ліпідного профілю поступово наближаються до допологових значень [149]. Водночас інтерпретація ліпідограми під час вагітності потребує

обережності, оскільки застосування референтних інтервалів загальної популяції може призводити до гіпердіагностики патологічної дисліпідемії. У зв'язку з цим обґрунтовується доцільність використання тримістр-специфічних референтних інтервалів для основних фракцій ліпідів [149, 279].

Одним із ключових молекулярних медіаторів, що поєднує метаболічні порушення з тромбофілічними зсувами, є PAI-1. Підвищення рівня PAI-1 призводить до гіпофібринолізу, стабілізації фібринових згустків і порушення локальної мікроциркуляції, що має критичне значення для імплантації та ранньої плацентації. Встановлено, що експресія PAI-1 зростає за умов дисліпідемії, інсулінорезистентності та ендотеліальної активації, що підкреслює його роль як інтегративної ланки між метаболічними й гемостатичними порушеннями [148].

Дані систематичних оглядів і метааналізів підтверджують зв'язок носійства 4G-алеля з підвищеним ризиком звичного невиношування вагітності та порушень імплантації [162, 174, 285]. Водночас клінічна реалізація генетичної схильності до підвищення PAI-1 не є автономною і значною мірою модулюється метаболічними чинниками. За наявності дисліпідемії, надлишкової маси тіла або ендотеліальної дисфункції ефект 4G-алеля посилюється, формуючи комбінований фенотип «метаболічний дисбаланс + гіпофібриноліз». Це пояснює значну міжіндивідуальну варіабельність клінічних проявів у носіїв однакових генотипів і обґрунтовує доцільність комплексної оцінки ліпідного профілю, стану ендотелію та системи фібринолізу при аналізі причин невиношування вагітності [188, 202].

Атерогенний ліпідний профіль, зокрема підвищення рівнів тригліцеридів і ліпопротеїнів дуже низької та низької щільності, сприяє активації ендотеліальних клітин і адипоцитів — основних джерел синтезу PAI-1. Крім того, окиснені фракції ліпопротеїнів низької щільності здатні індукувати експресію PAI-1 через активацію прозапальних сигнальних шляхів, що формує функціональний зв'язок між порушенням ліпідного обміну, ендотеліальною дисфункцією та гіпофібринолізом [68, 148].

Дисліпідемія сприяє підвищенню експресії PAI-1 через сукупність взаємопов'язаних механізмів, які умовно можна згрупувати у три домени: прямий ефект атерогенних ліпопротеїнів на ендотелій; метаболічно-гормональні зрушення (інсулінорезистентність/гіперінсулінемія, стеатоз печінки); низькорівневе хронічне запалення та дисфункція жирової тканини. У підсумку формується фенотип «ендотеліальна активація + гіпофібриноліз», що є патогенетично значущим для плацентарної мікроциркуляції [69, 136].

За дисліпідемії зростає пул тригліцерид-багатих ліпопротеїнів (ліпопротеїнів дуже низької та низької щільності), які здатні безпосередньо стимулювати секрецію та транскрипцію інгібітора активатора плазміногену-1 ендотеліальними клітинами. Експериментально показано, що ліпопротеїни дуже низької щільності індукують експресію PAI-1 у культурі ендотелію, а ключовою «вхідною» ланкою є взаємодія з рецептором до ліпопротеїнів дуже низької щільності, що підсилює активність промотора SERPINE1; блокада рецептор-асоційованим білком нівелює цей ефект [148, 239].

На молекулярному рівні ліпопротеїни дуже низької щільності та їх ремнанти активують внутрішньоклітинні сигнальні каскади через залучення мітоген-активованих протеїнкіназ та механізмів, пов'язаних з оксидативним стресом, що зумовлює активацію транскрипційних факторів, зокрема активаторного білка-1 та ядерного фактора каппа-В. Це сприяє підвищенню експресії інгібітора активатора плазміногену-1 [148, 161]. Ремнанти ліпопротеїнів характеризуються тривалішим циркулюванням у кровотоці, високою спорідненістю до ендотелію та здатністю індукувати ендотеліальну активацію, оксидативний стрес і експресію протромботичних факторів, зокрема PAI-1 [148, 161, 195].

Важливо, що ділянка промотора гена SERPINE1 у зоні -675 є функціонально релевантною, оскільки саме тут локалізований класичний 4G/5G-поліморфізм. Таким чином, метаболічні сигнали, асоційовані з підвищеним рівнем тригліцерид-багатих ліпопротеїнів, і генетична схильність

(4G-алель) можуть потенціювати один одного на рівні транскрипційної регуляції експресії PAI-1 [230, 291].

Дисліпідемія асоціюється не лише зі зростанням концентрацій ліпопротеїнів, а й зі збільшенням їх прооксидантної та прозапальної модифікації, зокрема з підвищенням частки окиснених ліпопротеїнів низької щільності та дрібних щільних субфракцій ліпопротеїнів низької щільності, що характеризуються підвищеною атеро- та тромбогенною активністю [148]. Окиснені ліпопротеїни низької щільності, зв'язуючись з ендотеліальним рецептором до окиснених ліпопротеїнів, індукують надмірне утворення активних форм кисню, що ініціює оксидативно-залежні сигнальні каскади та активацію транскрипційних факторів, зокрема ядерного фактора каппа-В [148, 161].

Показано, що окиснені ліпопротеїни низької щільності індукують експресію інгібітора активатора плазміногену-1 в ендотеліальних клітинах через рецептор до окиснених ліпопротеїнів із залученням внутрішньоклітинних сигнальних шляхів малих гуанозинтрифосфатаз та мітоген-активованих протеїнкіназ, зокрема каскаду позаклітинно-регульованих кіназ, що формує прямий механістичний зв'язок між атерогенними ліпідами та розвитком гіпофібринолізу [148, 239]. Окремо описано, що дрібні щільні ліпопротеїни низької щільності посилюють секрецію інгібітора активатора плазміногену-1 ендотелієм, збільшуючи тромбогенність судинної стінки [239].

Одним із ключових механізмів, що поєднує дисліпідемію з хронічним низькорівневим запаленням і підвищенням синтезу інгібітора активатора плазміногену-1, є активація сигнальних шляхів, опосередкованих тол-подібним рецептором 4. Тол-подібний рецептор 4 експресується на клітинах ендотелію, макрофагах і адипоцитах та виконує функцію сенсора ендогенних лігандів, зокрема вільних жирних кислот і модифікованих ліпопротеїнів, концентрація яких зростає за умов дисліпідемії [88, 191].

Активация тол-подобного рецептора 4 приводит до запуска внутриклеточных сигнальных каскадов, что завершаются транслокацией ядерного фактора каппа-В в ядро клетки. Ядерный фактор каппа-В является центральным транскрипционным регулятором запальной реакции та контролирует экспрессию широкого спектра генов, залученных до синтеза прозапальных цитокинов, молекул адгезии та компонентов системы гемостаза. За таких умов відбувається індукція транскрипції гена SERPINE1, що зумовлює підвищений синтез інгібітора активатора плазміногену-1 [88, 148, 161].

У контексті вагітності активация сигнального шляху тол-подобного рецептора 4 з подальшою активацией ядерного фактора каппа-В має особливе патогенетичне значення, оскільки сприяє пригніченню фібринолізу, порушенню мікроциркуляції та накопиченню фібрину в матково-плацентарному басейні, створюючи несприятливі умови для імплантації, інвазії трофобласта та ремоделювання спіральних артерій [235].

Дисліпідемія часто співіснує з інсулінорезистентністю, а остання — з неалкогольною жировою хворобою печінки/стеатозом, що є потужним джерелом підвищеного плазматичного інгібітора активатора плазміногену-1. Показано, що рівні інгібітора активатора плазміногену-1 у плазмі крові більш тісно пов'язані з наявністю стеатозу печінки, ніж із масою жирової тканини як такою [188]. В умовах жирової інфільтрації печінки виявляють асоціацію інгібітора активатора плазміногену-1 з маркерами запалення, опосередкованого фактором некрозу пухлин, що підтверджує провідну роль печінкового запального мікросередовища у формуванні системного підвищення рівня інгібітора активатора плазміногену-1 [188].

Додатково показано, що асоціація між інсулінорезистентністю та підвищеним рівнем інгібітора активатора плазміногену-1 може бути опосередкована саме наявністю стеатозу печінки, тобто печінка виступає ключовою ланкою «інсулінорезистентність/дисліпідемія → PAI-1» [188, 239]. Патогенетично це пояснюється тим, що гіперінсулінемія та печінкова ліпотоксичність активують синтез білків гострої фази та прозапальні сигнали,

зокрема TNF-залежні, які транскрипційно підсилюють експресію гена SERPINE1 [188, 239].

Для вагітних жінок із надлишковою масою тіла або гестаційними метаболічними зсувами ці механізми мають особливе клінічне значення, оскільки навіть помірна гестаційна гіперліпідемія може трансформуватися у патологічний метаболічно-гемостатичний профіль із відносним гіпофібринолізом, що підвищує ризик порушень мікроциркуляції в матково-плацентарному басейні [201].

Жирова тканина (особливо вісцеральна та абдомінальна) є активним ендокринним органом і важливим джерелом інгібітора активатора плазміногену-1. В умовах дисліпідемії та ліпотоксичності зростає вміст циркулюючих вільних жирних кислот і посилюється інфільтрація макрофагами, що активує сигнальні механізми, опосередковані тол-подібним рецептором 4, із подальшою активацією ядерного фактора каппа-В-залежних запальних програм в адипоцитах та клітинах стромально-судинної фракції [88, 148, 161, 235] Це веде до підвищення секреції прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин- α та інтерлейкіну-6, які є потужними індукторами експресії інгібітора активатора плазміногену-1 та підсилюють його синтез в ендотелії та печінці, формуючи системний «петльовий» механізм підтримки високого рівня PAI-1 [88, 148, 161].

Отже, сукупність метаболічних порушень, ендотеліальної дисфункції та гіпофібринолізу формує умови для стійкого зсуву гемостатичної рівноваги в бік гіперкоагуляції. У цьому контексті особливого значення набуває стан системи природних антикоагулянтів, яка в нормі забезпечує обмеження генерації тромбіну та запобігає надмірному тромбоутворенню. Функціональна спроможність протеїну С, його кофактора протеїну S та антитромбіну визначає адаптаційні можливості гемостазу в умовах підвищеного коагуляційного навантаження, характерного для вагітності [25]. З огляду на це, доцільним є детальний аналіз ролі системи природних антикоагулянтів у формуванні тромбофілічного фенотипу при невиношуванні вагітності, а також

оцінка їх взаємозв'язку з порушеннями ліпідного обміну та підвищеним рівнем інгібітора активатора плазміногену-1 [148,161, 300].

У протромботичному мікросередовищі зростає генерація тромбіну — центрального ефекторного ферменту коагуляційного каскаду. Надмірна або тривала тромбінемія призводить до відносного «перевантаження» системи природних антикоагулянтів. Зокрема, зростає споживання протеїну С та його кофактора протеїну S, а також підвищується навантаження на антитромбін, що може проявлятися зниженням їх функціональної активності навіть за відсутності первинного дефіциту [25, 168, 198]. За наявності супутніх генетичних або набутих тромбофілічних факторів такий стан набуває клінічної значущості, формуючи фенотип відносної антикоагулянтної недостатності.

Додатковим патогенетичним чинником є взаємозв'язок між порушенням ліпідного обміну та печінковим синтезом природних антикоагулянтів. Дисліпідемія часто асоціюється з інсулінорезистентністю, жировою інфільтрацією печінки та змінами синтезу білків гострої фази, що безпосередньо або опосередковано впливає на продукцію та посттрансляційну модифікацію протеїну S і антитромбіну. У таких умовах концентрація антикоагулянтів у плазмі може залишатися в межах референтних значень, проте їх функціональна активність знижується, що посилює коагуляційний потенціал крові [266].

У вагітних жінок зазначені механізми додатково модифікуються фізіологічними гормональними зрушеннями. Естроген-опосередковані зміни білкового синтезу супроводжуються зниженням рівня вільної фракції протеїну S та змінами чутливості системи протеїну С до активації. За умов одночасно підвищеного рівня інгібітора активатора плазміногену-1 це створює ситуацію подвійного гемостатичного дисбалансу, що поєднує надмірну генерацію тромбіну з пригніченням фібринолізу [144, 191, 300]

Поєднання підвищеної генерації тромбіну на тлі відносної антикоагулянтної недостатності з пригніченим фібринолізом, зумовленим

підвищеним рівнем інгібітора активатора плазміногену-1, формує патогенетично найбільш несприятливий стан — «гіперкоагуляція + гіпофібриноліз». Цей фенотип означає не лише прискорене утворення фібрину, але й його уповільнену елімінацію, що суттєво підвищує імовірність мікротромбозів у спіральних артеріях, локальних фібринових відкладень у зоні плацентації та порушення мікроперфузії децидуальної тканини [300, 308].

Ранні етапи формування плаценти потребують контрольованої протеоліз-залежної перебудови позаклітинного матриксу та адекватного ремоделювання спіральних артерій. При наявності тромбо-метаболічного дисбалансу погіршується інвазія трофобласта, зберігається високий судинний опір у матково-плацентарному басейні та формується хронічна ішемія з наступним ішемічно-реперфузійним ушкодженням і розвитком оксидативного стресу [300].

Ендотеліальна активація, гіпофібриноліз і порушення мікроциркуляції у зоні імплантації створюють самопідтримуваний патологічний процес, що включає локальне запалення, надмірне відкладення фібрину та дисрегуляцію ангиогенезу. У сукупності це призводить до формування плацентарної дисфункції, яка клінічно реалізується у вигляді ранніх репродуктивних втрат, невдалих імплантацій та звичного невиношування вагітності [28, 300].

Таким чином, дисліпідемія, метаболічне запалення, підвищена експресія інгібітора активатора плазміногену-1 та відносна недостатність системи природних антикоагулянтів формують взаємопов'язаний патогенетичний каскад, який лежить в основі тромбофілічного фенотипу при невиношуванні вагітності. Комплексна оцінка зазначених ланок є науково обґрунтованою передумовою для розробки персоналізованих підходів до прегравідарної підготовки та вторинної профілактики репродуктивних втрат.

Публікації до розділу: 1

РОЗДІЛ 2

НАУКОВИЙ НАПРЯМОК, МЕТОДОЛОГІЯ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріали та дизайн дослідження

Дисертаційна робота проводилася відповідно до основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації, з використанням методологічного системного підходу до застосованого комплексу досліджень, які проводилися у вагітних жінок, із урахуванням їх добровільної згоди. Всі використані методи дослідження визначалися окресленою метою й конкретними завданнями. Обстеження вагітних виконувалося відповідно до вимог біоетичного комітету (протокол №3 біоетичної експертизи Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ) від 16.02.2022 р.) та з дотриманням основних положень Наказу Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ) №624 «Невиношування вагітності» від 03.11.2008 р., №205 «Акушерські кровотечі» від 24.03.2014 р. та стандартів МОЗ України № 1437 від 09.08.2022 «Нормальна вагітність», № 1400 від 08.09.2025 р. «Спонтанний аборт».

Дослідження виконувалося протягом 2022-2025 рр. та складалося з п'яти етапів.

На першому етапі дослідження на базі відділення оперативної та підліткової гінекології і відділення екстреної акушерсько-гінекологічної допомоги комунального підприємства «Регіональний медичний центр родинного здоров'я «ДОР» (КП «РМЦРЗ «ДОР»)) нині Комунальне некомерційне товариство «Регіональний медичний центр родинного здоров'я «ДОР» (КНТ «РМЦРЗ «ДОР»)) м. Дніпро було відібрано 115 жінок із спонтанним абортom, який відбувся в терміні гестації до 12 тижнів.

Згідно із поставленими в роботі завданнями, усі відібрані пацієнтки (n=115) було поділено на 3 групи: I клінічну групу становили 20 пацієнток із

поліморфізмом гена PAI-1 за диким типом (675 5G>5G) – група контролю, II групи – 53 жінки з гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 (675 5G>4G), III групи – 42 жінки із гомозиготним патологічним поліморфізмом гена PAI-1 (675 4G>4G). Всі пацієнтки спостерігалися проспективно.

Причиною такого розподілу жінок на групи стало основне наукове спрямування дослідження, яке ставило за мету необхідність провести оцінку значущості впливу саме різних поліморфізмів гена PAI-1 на частоту виникнення ранніх репродуктивних втрат у цих пацієнток.

Саме такий розподіл дозволив нам наприкінці наукового дослідження набути нові знання щодо розвитку плацентарної дисфункції у вагітних при наявності мутації гена PAI-1, залежно від виявленого поліморфізму. Отримані клініко-лабораторні докази дозволили «прояснити» деякі існуючі протиріччя відносно важливості діагностики поліморфізму гена PAI-1, як гену «некритеріальної» тромбофілії, при плануванні вагітності з метою запобігання раннім репродуктивним втратам.

Порівняльний аналіз отриманих показників дозволив проаналізувати існуючу залежність між часом втрати вагітності та її клінічним сценарієм.

Критеріями залучення вагітних до груп спостереження були: наявність поліморфізму гена PAI-1, втрата вагітності в I триместрі з обов'язковим запереченням патологічного каріотипу плода, репродуктивний вік жінок. Критерієм залучення вагітних до I групи (група контролю) був поліморфізм гена PAI-1 за диким типом та аналогічні вищезазначені вимоги. Це дозволило робити акцент на значущість саме різновиду поліморфізму цього гену впливати на ранні етапи гестаційного процесу.

Критерії вилучення пацієнток із дослідження були: вік жінки старше 45 років; гестаційний вік більше 12 тижнів на момент втрати вагітності, аномальний каріотип плода, підтвердження наявності «критеріальних» тромбофілій, ожиріння, аномалії розвитку статевих органів.

Ми не включили в дослідження жінок із надлишковою вагою або ожирінням, так як існують наукові данні щодо асоціативних зв'язків між

ожирінням та втратами вагітності на різних етапах, виникненням гестаційних ускладнень. Жирова тканина є одним з джерел прозапальних цитокінів (ПЦ) таких як, TNF- α і ІЛ-6, безпосередньо беручи участь у процесах запалення і створюючи від початку сприятливий фон для розвитку ендотеліальної дисфункції й атеросклерозу. Передбачається, що ІЛ-6 відіграє роль у розвитку тромбозів при ожирінні [182, 306]. Також, окремі дослідники встановили, що наявність 4G-алелю асоціюється з підвищеною плазмовою та плацентарною концентрацією PAI-1 при ожирінні [148, 189] та метаболічному синдромі [148, 284].

На другому етапі дослідження проводилося обстеження пацієнок тематичних груп на етапі після переривання вагітності та отримання результатів каріотипування абортуса, що свідчили про нормальний каріотип плода. Комплекс клініко-параклінічного обстеження жінок містив: загальноклінічні (клініко-анамнестичні, антропометричні, фізикальні, загальноклінічні та біохімічні лабораторні – визначення рівня PAI-1, фракційне визначення ліпопротеїнів крові); імунологічні (визначення відносної й абсолютної кількості різних субпопуляцій імунних клітин, вмісту сироваткових імуноглобулінів А, G, М, Е, оцінювання фагоцитарної ланки імунної системи (функціональна активність гранулоцитів методом DHR-тесту), визначення лабораторних маркерів АФС для виключення жінок із АФС з дослідження, рівнів сироваткових ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10 та TNF- α)); генетичні методи дослідження (полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу – для дослідження поліморфізмів у генах тромбофілії (F₂-протромбіну (-20210 G>A), F₅-Leiden (-1691 G>A), PAI-1 (-675 5G>4G) та ITGB3- β -тромбоцитарного рецептора фібриногену (-1565 T>C)); морфологічні (патогістологічне дослідження абортуса) та імуногістохімічні (визначення імуногістохімічної локалізації PAI-1, експресії CD34 та Ki-67, а також визначення TUNEL).



Рис. 2.1 Етапність наукового дослідження.

Усі жінки проспективних груп з початку взяття на облік знаходилися на спостереженні у КП «РМЦРЗ «ДОР», який є клінічною базою кафедри, та у КНП «Консультативно-діагностичний центр» СМР» (договір про співпрацю між ДДМУ КНП «Консультативно-діагностичний центр» СМР» від 02.12.2024, 15.09.2025 р.), з обов'язковим дотримувалися розробленого діагностично-лікувального алгоритму, про що свідчать отримані акти впровадження.

Обстеження жінок проводилось амбулаторно за умови отримання усного проінформованого погодження жінок на базі мережі лабораторій «ДІЛА» (сертифікована згідно з вимогами міжнародних стандартів ДСТУ EN ISO 15189:2022 (EN ISO 15189:2022, IDT) атестат акредитації на відповідність вимогам стандарту ISO 15189:2022. Сертифікат відповідності ISO 9001:2015.; ліцензія на здійснення медичної практики МОЗ України АД №071280 від 22.11.2012 р.; «Synevo» (сертифікована згідно з вимогами міжнародних стандартів ДСТУ EN ISO ISO 15189-2022 (EN ISO ISO 15189-2022, IDT); ліцензія МОЗ України АЕ № 2282464 від 26.02.2014 №148; свідоцтво про атестацію 0012/2022 від 25.04.2022 р.); «CSD», який відповідає вимогам ДСТУ EN ISO 10012:2022 (EN ISO 10012:2003, IDT: ISO 10012:2003, IDT): та має

ліцензію провадження господарської діяльності з медичної практики згідно дно Наказу МОЗ №811 від 11.04.2019 - Реєстраційне досьє від 04.04.2019 №0404/33-М з Внесенням змін до ліцензійних умов №3037/0/14-20 від 23.04.2020); атестат про акредитацію від 20.09.2023 р. та від 03.04.2025 р.;

Визначення рівнів ІІ-4, ІІ-10 та РАІ-1 проводилось у лабораторному підрозділі Комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр» Сєверодонецької міської ради» (свідоцтво про визнання вимірювальних можливостей на відповідність вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 від 28 квітня 2023 р. № LC 20/2021).

Проведення гістологічного та імуно-гістохімічного дослідження з визначенням маркерів, які заплановані в дослідженні, виконувалося у міжкафедральній морфологічній лабораторії, яка розташована на базі кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології ДДМУ.

Оцінку результатів дослідження проводили в динаміці спостереження при кожному візиті.

На третьому етапі дослідження був розроблений лікувальний алгоритм в післяабортному періоді, який мав на увазі корекцію виявлених змін та контроль показників обміну ліпідів, клітино-гуморального імунітету та рівня про- та протизапальних цитокінів в сироватці крові через 3 та 6 місяців після переривання вагітності.

Першим напрямом в розробці схеми вторинної профілактики ранніх втрат вагітності стало покращення показників внутрішньоматкової гемодинаміки, адже неадекватна перфузія маткової артерії та її гілок може відігравати ключову роль у патогенезі звичного невиношування вагітності.

Другим напрямком роботи стала корекція змін в обміні ліпідів. За отриманими результатами показників ліпідного обміну, враховуючи умовний ризик у жінок всіх тематичних груп порівняння.

На четвертому етапі всі результати обстеження жінок були занесені до бази даних Excel, проведена математико-статистична обробка цих маркерів з оцінкою рівня їх вірогідності та значущості. Виконано кореляційний аналіз

усіх складових, які визначали дизайн дослідження. Результатами проведеного аналізу стали виявлені міжінтегральні багаторівневі асоціативні зв'язки між анамнестичними, клініко-біохімічними, гістологічними та імуногітохімічними показниками залежно від виявленого поліморфізму гена PAI-1.

На н'ятому етапі проводилася оцінка ефективності розробленого методу вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат на підставі аналізу успішності настання наступної вагітності та оцінки клінічного перебігу її I триместру у цих повторно вагітних жінок за моделлю ASPRE.

Отримані при аналізі асоціативні зв'язки між анамнестичними даними, типом поліморфізму гена PAI-1 та показниками ліпідного обміну надали змогу сформуванню два спрямування в розробці вторинної профілактики ранніх втрат вагітності: покращення показників внутрішньоматкової гемодинаміки (неадекватна перфузія маткової артерії та її гілок може відігравати ключову роль у патогенезі ЗНВ) та корекції проявів ендотеліальної дисфункції, яка спричинена змінами у ліпідному обміні.

Найбільш перспективним засобом для корекції ендотеліальної дисфункції ми вважали сулодексид, в основі дії якого лежать три найважливіші механізми: антитромботичний, протизапальний і протективний щодо ендотелію. Згідно з анатомо-терапевтично-хімічною (АТХ) класифікацією сулодексид (код В01АВ11) належить до групи антитромботичних засобів, має антитромботичний та гіполіпідемічний вплив, є гепариноїдом.

Пацієнткам з підвищеним рівнем PAI-1 призначали сулодексид перорально по 250 ЛО 2 рази на день з 5-го дня менструального циклу до моменту початку менструальної кровотечі. Напередодні лікування, а також по факту закінчення лікування оцінювали показники системи гемостазу.

В жодному випадку жінкам I групи вищезгадана терапія не призначалася за відсутності обґрунтування для цього. Але, в 8 (40%) випадках мова йшла про зниження активності протеїнів С та S, тому, навіть без наявності

патологічного поліморфізму гена PAI-1 ми призначали терапію сулодексидом у цих жінок. Серед жінок II та III клінічної групи таку терапію отримували 21 (39,6%) та 23 (54,8%) жінок відповідно.

Протягом курсу лікування препаратом контролювали гемокоагуляційні параметри (визначення коагулограми).

У зв'язку із підвищенням рівнів ХС та ХС ЛПНЩ було прийняте рішення про використання на етапі прегравідарної підготовки езетимібу. Згідно з АТХ класифікацією, езетиміб (код С10В А06) належить до групи гіполіпідемічних засобів. Езетиміб призначали 7 (35,0%), 36 (67,9%) і 31 (73,8%) пацієнткам I, II та III клінічної групи відповідно по 10 мг на день, так як він пригнічує абсорбцію холестерину без впливу на абсорбцію тригліцеридів, жирних кислот та прогестерону, що у випадку жінок із невиношуванням вагітності є дуже важливим. Ми вважали недоцільним застосування у наших пацієнтів статинів, тому був обраний саме езетиміб.

Додатково призначали ресвератрол дозуванням 500 мг на день протягом 3 місяців при плануванні вагітності. Вибір використання саме ресвератролу пояснювався його здатністю надавати антигіпертензивний ефект, високу антиоксидантну дію, стимулювати вироблення ендотелієм оксиду азоту, інгібувати судинне запалення та профілакувати агрегацію тромбоцитів. Існують також повідомлення про здатність ресвератролу пригнічувати вивільнення розчинних форм тирозинкінази-1 (sFlt-1) з плаценти людини [333], що є досить важливим фактором при перебігу ранніх термінів гестації.

Додатково була продемонстрована протизапальна дія ресвератролу на різних експериментальних модельних організмах. Доведено, що ресвератрол перешкоджає гострій та хронічній фазам запалення; зменшує виділення арахідонової кислоти та індукцію циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у перитонеальних макрофагах [333].

Ресвератрол сприяє дозріванню ооцитів та покращенню результатів екстракорпорального запліднення та ембріонального розвитку. Ці ефекти

пов'язані з тим, що ресвератрол індукує секрецію прогестерону та має антиоксидантний ефект [24, 245].

Враховуючи зміни, які відбуваються з боку вен малого таза та нижніх кінцівок у пацієток із носійством поліморфізмів генів тромбофілії та втратами вагітності в анамнезі, ми вважали доцільним включення до програми вторинної профілактики діосміну (АТХ-код С05СА03) дозою 600 мг зранку після їжі.

Діосмін отримували в 100% випадків жінки із застосуванням в них сулодексиду, а також, як монотерапію, додатково отримували 14 (70%), 18 (34,0%) та 11 (26,2%) пацієток відповідно по групах.

Обов'язковим було проведення прегравідарної кофакторної вітамінотерапії із дотриманням рекомендованих доз та форм фолієвої кислоти, вітаміну D, вітамінів B6 та B12, а також застосовували препарати, що містять міо-інозитол та D-кіро-інозитол у співвідношенні 40:1.

Показники коагулограми та ліпідограми контролювали через 1, 3 та 6 місяців.

З моменту реєстрації «+» ХГЛ відбувався перехід з використання сулодексиду на низькомолекулярні гепарини (НМГ) в профілактичній дозі. Це пояснювалося тим, що сулодексид є гепариноїдом, а антикоагулянтна терапія гепариноїдами не запобігає повторним втратам плода. НМГ-ефекти пов'язані в основному з інгібіцією активації комплементу та анти-ТФ ефектом. Цікаво, що навіть субантикоагулянтні дози НМГ в ранні терміни вагітності ефективні навіть при АФС завдяки неантикоагулянтним (протизапальним, анти-ТФ, антикомплементарним, антифібринолітиксимим) ефектам. Гепарин запобігає повторним викидням шляхом обмеження активації комплементу та зниження запальної відповіді в плодово-маточному просторі швидше, ніж через інгібіцію тромбоутворення в ранні терміни вагітності. У той же час у II та III триместрах вагітності вкрай важливі антикоагулянтні ефекти НМГ з метою запобігання тромбозу судин у матково-плацентарному просторі [19, 126]. Цей

факт обґрунтовує застосування НМГ з його неантикоагулянтними та антикоагулянтними ефектами вже з ранніх термінів вагітності.

Неантикоагулянтні ефекти НМГ засновані на здатності його пригнічувати продукцію фактору пухлини- α (TNF- α), підвищувати сироватковий TNF- α -зв'язуючий протеїн I і цим пригнічувати системні ефекти (синдром системної запальної відповіді - ССЗВ). Вони роблять протизапальний ефект у судинній стінці в умовах тромбозу та можуть сприяти відновлюванню здатності трофобласту секретувати ХГЛ. НМГ додатково сприяють диференціації та інвазії трофобластів *in vivo*, запобігають адгезії моноцитів, зменшують судинну резистентність та покращують функції ендотелію судин.

Частіш за все під час виконання наукового дослідження ми використовували еноксапарин натрію по 0,2-0,4 мл/добу під контролем рівнів тромбоцитів, які підтримували на рівні $\geq 180 \times 10^9$ /л (код АТХ В01АВ05 - антитромботичний засіб).

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

Надалі, під час настання вагітності після проведеної вторинної профілактики при виникненні загрозливого викидня, наявності вагінальної кровотечі або викидня в анамнезі призначали вагінально мікронізований прогестерон 400 мг двічі на добу (1 (14,3%), 6 (30,0%) та 4 (19,04%) вагітних в кожній групі (розрахунок наведений згідно із кількості вагітних по групах)). Надалі дозу препарату знижували до 200 мг двічі на добу. Терапія НМГ не відмінялася.

Надалі, враховуючи індивідуальний ризик виникнення преєклампсії під час поточної вагітності, призначали препарати АСК згідно із розрахованим ризиком за моделлю ASPRE: ультразвукового скринінгу I триместру з доплерометрією МА з подальшим виконанням дослідження Astraia. При визначенні високого або підвищеного ризику розвитку ПЕ, вагітні отримували

ацетилсаліцилову кислоту (АСК) дозою 100-150 мг на добу ввечері після вечері (код АТХ N02B A01). Вагітним, які отримували терапію НМГ, гепарини не відмінялися, а сполучалися із терапією АСК.

Після настання клінічної вагітності, що було підтверджено за даними трансвагінального УЗД та рівнем загального бета-ХГЛ крові вагітні спостерігались до кінця I триместру. Спостереження за перебігом вагітності не припинялось після проведення комплексного пренатального скринінгу I триместру (ультразвуковий скринінг I триместру з доплерометрією маткових артерій (МА) + PAPP-A, вільний β -ХГЛ, PlGF) з розрахунком ризиків ПЕ методом ASTRAIA, але не було одним із завдань дослідження, тому ми не надавали описову частину.

Додатково після проведення УЗС-I вагітним був призначений знов діосмін дозою 600 мг зранку під час їжі в 100% випадків. Це пояснювалося врахуванням здатності діосміну поліпшувати венозний відтік, підвищувати резистентність судин та знижувати їх проникність, чинити протинабрякову та протизапальну дію з додатковою здатністю покращувати трофіку тканин та їх мікроциркуляцію.

Комплексна терапія НМГ, АСК та діосміномом сприяла покращенню матково-плацентарному кротоку, що відображалось на показниках пульсаційних індексів (ПІ) МА при проведенні контрольної доплерометрії.

2.2. Загальна характеристика клініко-функціональних спостережень

Середній вік жінок груп спостереження варіював в межах 26 – 41, 20 – 45, 25 – 43 років та в середньому становив 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 ($p=0,525$ за ANOVA), що свідчило про статистичну однорідність клінічних груп. Усі

жінки I, II та III клінічних груп звернулися до лікаря у зв'язку із загрозою переривання вагітності в терміні до 12 тижнів.

Ретрохоріальна гематома на УЗД була зареєстрована у 7 (35%), 12 (22,6%) та 5 (11,9%) пацієток I, II та III тематичної групи відповідно. Саме цей факт став причиною до госпіталізації у цих жінок для отримання зберігаючої терапії. Ці жінки отримували терапію транексамовою кислотою дозою 500 мг тричі на день та мікронізованим прогестероном вагінально. Однак, негляючи на призначену терапію вагітність перервалася в середньому протягом тижня в умовах стаціонару. В інших випадках приводом для госпіталізації став викидень, що не відбувся – до 12 тижнів мали 10 (50%), 38 (71,7%) та 35 (83,3%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,023$); втрати вагітності після 12 тижнів - 3 (15%), 3 (5,7%) та 2 (4,8%) пацієток відповідно ($p_{\chi^2}=0,294$).

Середній гестаційний вік на момент госпіталізації жінок тематичних груп до стаціонару наведений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

**Середній гестаційний вік на момент госпіталізації жінок
тематичних груп до стаціонару**

Група спостереження	Середній гестаційний вік на момент взяття на облік, тижні		р між групами в цілому за ANOVA
	M+m	95% ДІ	
I клінічна група (n=20)	7,8±0,5	6,7-8,8	p _F =0,571
II клінічна група (n=53)	8,2±0,4	7,4-8,9	
III клінічна група (n=42)	7,4±0,4	6,6-8,2	

Примітка. $p > 0,05$ при попарних порівняннях між групами I-II і I-III за t-критерієм з поправкою Бонфероні

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 пацієток III групи порівняно з I-

ою клінічною групою ($p_H=0,086$, $p_{1:3}=0,092$ за критеріями Краскела-Уоліса та Данна) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Середній гестаційний вік переривання вагітності в жінок тематичних груп

Група спостереження	Середній гестаційний вік на момент переривання вагітності, тижні		Відмінності між групами*
	Me	[25%; 75%]	
I клінічна група (n=20)	8,0	7,0; 9,0	$p_H=0,086$; $p_{1:2}=1,0$; $p_{1:3}=0,092$; $p_{2:3}=0,162$
II клінічна група (n=53)	8,0	6,0; 10,0	
III клінічна група (n=42)	7,0	6,0; 8,0	

Примітка: * Вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за критерієм Краскела-Уолліса (p_H) та між парами груп ($p_{1:2}$, $p_{1:3}$, $p_{2:3}$) за критерієм Данна

Нами не виявлено достовірних відмінностей достовірних відмінностей між клінічними групами за паритетом вагітності – 2,0 [1,5; 3,0] вагітності в I групі, 2,0 [1,0; 3,0] вагітності в II групі проти 2,0 [1,0; 3,0] вагітностей у III групі ($p_H=0,430$), з них першовагітними були 5 (25%), 12 (22,6%) і 14 (33,2%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,588$). Водночас, вагітність закінчувалася пологами дещо частіше у жінок I клінічної групи ((n=9 – 45%) порівняно з жінками в групі II (n=13 – 24,5%) та III (n=10 – 23,8%) ($p_{\chi^2}=0,169$ в цілому, з них $p_{1:2}=0,089$ та $p_{1:3}=0,091$ за критерієм χ^2) [327].

2.3. Методи дослідження

Вибір комплексу методів дослідження визначався завданнями дисертаційної роботи.

2.3.1. Оцінка анамнестичних даних

Проводилась шляхом стандартизованого алгоритму збору акушерсько-гінекологічного, соматичного й сімейного анамнезу з подальшим кількісним аналізом цих даних.

2.3.2. Визначення генетичних поліморфізмів

Визначення поліморфізму генів тромбофілії (фактора 2 (F₂)-протромбін (20210 G>A), F₅-Лейден (1691 G>A), FGB- фібриноген (FGB: -455 G>A), серпіну-1 (антагоніста тканинного активатора плазміногену – PAI-1) (PAI: -675 5G>4G), проводили на базі мережі сертифікованих лабораторій «Synevo», «ДІЛА» та «CSD» за допомогою ПЛР у режимі реального часу. Матеріалом для дослідження була периферична венозна кров, стабілізована EDTA.

Полімеразно-ланцюгову реакцію в режимі реального часу (Real-Time PCR) проводили з використанням флуоресцентних зондів, що забезпечують детекцію накопичення ампліфікаційних продуктів *in situ*, без відкривання пробірок. Реакцію виконували у герметичних оптичних пробірках об'ємом 0,2 мл, що дає змогу здійснювати реєстрацію флуоресцентного сигналу через стінки або кришку пробірки та мінімізує ризик контамінації.

До складу реакційної суміші входили праймери, специфічні для цільових генетичних ділянок, дезоксирибонуклеотиди, буферний розчин, ДНК-полімераза та флуоресцентно мічені зонди (флуорофор/гасник). Зонди були розроблені таким чином, щоб забезпечувати високу специфічність зв'язування з комплементарною матрицею ДНК. У початковій стадії циклу (денатурація) дволанцюгова ДНК розділялася на окремі ланцюги, після чого в етапі відпалу зонд гібридизувався із відповідною ділянкою матриці разом з праймерами.

Протягом фази елонгації фермент ДНК-полімераза, синтезуючи новий ланцюг ДНК, розщеплював зонд, що спричиняло відокремлення флуорофора від гасника. Збільшення відстані між цими компонентами усувало ефект гасіння та призводило до появи флуоресцентного сигналу. Інтенсивність сигналу реєструвалася на кожному циклі ампліфікації та була пропорційною кількості специфічних ампліфікаційних продуктів.

Таким чином, використання флуоресцентних зондів забезпечувало високу аналітичну чутливість і специфічність методу, тоді як неспецифічна ампліфікація не впливала на результати, оскільки не викликала

флуоресцентної емісії. Отримані криві ампліфікації використовували для кількісної та якісної інтерпретації генотипів.

2.3.3. Імунологічні дослідження

Усі імунологічні дослідження проводили поза вагітністю після її переривання в терміни протягом 1-2 місяців за наявності поінформованої згоди на проведення обстеження з боку жінок.

Комплексне імунологічне дослідження розглядалося як стандартизований панельний тест для всебічної оцінки стану імунної системи обстежених жінок. Дослідження виконували у сертифікованій лабораторії «Synevo» відповідно до внутрішніх регламентів якості та офіційної інструкції до пакета, що забезпечувало відтворюваність та порівнюваність результатів.

Матеріалом для комплексного імунологічного дослідження слугувала венозна кров, відібрана натще у ранковій годині після щонайменше 6–12-годинного періоду голодування, з виключенням уживання алкоголю, паління та інтенсивних фізичних навантажень упродовж попередньої доби. Забір здійснювали з ліктьової вени в одноразові вакуумні пробірки згідно з інструкціями лабораторії; подальшу підготовку зразків (центрифугування, розподіл на сироваткову та клітинну фракції) проводили штатні фахівці лабораторії.

Дослідження включало низку тестів, спрямованих на оцінку як вродженої, так і набутої ланок імунітету, із визначенням клітинних та гуморальних параметрів згідно з діючим описом панелі. Отримані показники інтерпретували комплексно з урахуванням як абсолютних, так і відносних (відсоткових) величин, орієнтуючись насамперед на виражені відхилення (понад 40–50% від референтних значень), які мають найбільше клінічне значення. Імунограма розглядалася як допоміжний діагностичний та прогностичний інструмент і аналізувалася в динаміці разом з клінічними даними та лабораторними показниками гемостазу.

На етапі розширеного діагностичного пошуку у 20 (100,0 %), 39 (73,6 %) та 42 (100 %) пацієнток I, II та III клінічних груп відповідно проведено

дослідження вмісту прозапальних цитокінів (ПЦ) (ІЛ-6 і TNF- α).

Для визначення рівнів TNF- α та ІЛ-6 використовували набори реагентів для твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) компанії Roche Diagnostics (Німеччина).

Цитокиновий статус визначався з використанням загальноприйнятої методики ІФА, яка складалася з таких етапів: отримання супернатантів кліткової культури, для чого використовувалось центрифугування (3000 обертів, 10 хвилин); отримані зразки сироватки крові були розподілені за об'ємом по 250-500 мкл у кожний мікроконтейнер для уникнення циклів заморожування - розморожування (від 3 до 5 на кожну жінку), пронумеровані та зберігалися при температурі - 700 С в умовах холодильника лабораторії.

Визначення рівнів ІЛ-4 та ІЛ-10 проводилось у лабораторному підрозділі Комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр» Сєвєродонецької міської ради» (свідоцтво про визнання вимірювальних можливостей на відповідність вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 від 28 квітня 2023 р. № LC 20\2021) на мікропланшетному рідері LabAnalyt M201 (8-канальна оптична система). Матеріалом для дослідження була плазма венозної крові. Використовувались пробірки - вакутайнер з антикоагулянтом EDTA-Na₂ без фази гелю. Зразки центрифугували протягом 15 хвилин при 1000×g при температурі 2-8°С протягом 30 хвилин після збору. Дослідження проводилось за принципом Sandwich-ELISA за методикою описаною в інструкції до відповідних діагностичних наборів: Elabscience® Human ІЛ-10 (Interleukin 10) ELISA Kit, Elabscience® Human ІЛ-4 (Interleukin 4) ELISA Kit.

2.3.4. Дослідження показників системи гемостазу

Визначення рівню PAI-1 проводилось у лабораторному підрозділі Комунального некомерційного підприємства «Консультативно-діагностичний центр» Сєвєродонецької міської ради» (свідоцтво про визнання вимірювальних можливостей на відповідність вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 від 28 квітня 2023 р. № LC 20\2021).

Рівень PAI-1 визначали в сироватці крові із застосуванням набору Human PAI-1 ELISA Kit (E-EL-H2104, Elabscience, США) за принципом сандвіч-імуноферментного аналізу. Венозну кров відбирали натще з ліктьової вени в одноразові неендотоксичні пробірки без антикоагулянту. Після згортання протягом 1 год при кімнатній температурі зразки центрифугували 20 хв при 1000 g за температури 2-8°C, отриману сироватку відбирали в епендорф-пробірки, зберігали при -80°C не більше 3 місяців, уникаючи повторних циклів заморожування-відтаювання.

Дослідження проводили відповідно до інструкції виробника та стандартних вимог до імуноферментного аналізу в умовах клініко-діагностичної лабораторії КНП «Консультативно-діагностичний центр» СМР (свідоцтво про визнання вимірювальних можливостей на відповідність вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 від 28 квітня 2023 р. № LC 20/2021) на мікропланшетному рідері LabAnalyt M201 (8-канальна оптична система).

Безпосередньо перед аналізом плазму повільно відтаювали при +4°C та додатково центрифугували для видалення можливих преципітатів. Перед постановкою реакції всі компоненти набору витримували при кімнатній температурі (18-25°C) протягом 30 хв. Концентрований буфер для промивання розводили дистильованою водою у співвідношенні 1:25 відповідно до інструкції, отримуючи робочий промивний розчин. Ліофілізований стандарт PAI-1 розчиняли у 1,0 мл буфера для стандартів, одержуючи вихідний розчин із концентрацією 10 нг/мл, та готували послідовні двократні розведення (10; 5; 2,5; 1,25; 0,63; 0,32; 0,16; 0 нг/мл) у восьми епендорф-пробірках. Робочі розчини біотинільованого детекційного антитіла та кон'югату стрептавідин-HRP готували шляхом розведення концентратів 1:100 у відповідних дилуентах безпосередньо перед використанням.

У лунки мікропланшета, попередньо сенсibilізованого моноклональними антитілами до людського PAI-1, вносили по 100 мкл стандартів, холостого контролю (0 нг/мл) та досліджуваних зразків плазми у

подвійному повторі. Планшет накривали клейкою плівкою та інкубували 90 хв. при 37°C у термостаті, після чого рідину видаляли без промивання. Далі до кожної лунки додавали по 100 мкл робочого розчину біотинільованого детекційного антитіла, знову інкубували 60 хв при 37°C, після чого проводили трикратне промивання лунок 350 мкл промивного буфера з експозицією 1 хв. та висушуванням на адсорбуючому папері.

У подальшому вносили по 100 мкл робочого розчину стрептавідин-HRP у кожну лунку, інкубували 30 хв. при 37°C та здійснювали п'ятикратне промивання за описаною вище схемою. Для візуалізації реакції додавали по 90 мкл субстратного розчину ТМВ, інкубували в темряві 15 хв при 37°C, після чого реакцію зупиняли додаванням 50 мкл стоп-розчину у ті самі лунки. Оптичну щільність вимірювали одразу при довжині хвилі 450 нм (з референс-фільтром 620-630 нм) на мікропланшетному фотометрі; інтервал робочих значень OD становив 0-3,5.

Для кожного стандарту та зразка обчислювали середнє значення OD з двох вимірювань, від якого віднімали показник холостого контролю. Калібрувальну криву будували за допомогою чотирипараметричної логістичної моделі з використанням програмного забезпечення пакета статистичного аналізу; концентрацію PAI-1 у зразках визначали шляхом інтерполяції по кривій з урахуванням коефіцієнта розведення плазми. Повторюваність методу контролювали за коефіцієнтом варіації внутрішньосерійних та міжсерійних вимірювань, який не перевищував 10%, відповідно до характеристик набору.

Активність природних антикоагулянтів – протеїну С, протеїну S та антитромбіну III – визначалася коагулометричними методами із застосуванням сертифікованих комерційних наборів відповідних виробників, згідно з їх офіційними інструкціями, у плазмі крові, стабілізованій цитратом натрію на базі мережі сертифікованих лабораторій «Synevo» та «CSD».

Забір венозної крові проводили натще у пробірки з 3,2% цитратом натрію у співвідношенні кров / антикоагулянт 9:1 з подальшим

центрифугуванням при 1500-2000 g протягом 10-15 хв. за температури 18-22°C для отримання плазми, бідної на тромбоцити.

Активність протеїну С оцінювали хромогенним або коагуляційним методом: плазму інкубували з активатором протеїну С та специфічним субстратом/реагентом, після чого вимірювали час згортання або оптичну щільність на автоматичному коагулометрі; результати виражали у відсотках від норми за калібрувальною кривою. Активність протеїну S визначалася у вигляді функціональної активності в системі, де протеїн S виступає кофактором активованого протеїну С: плазму досліджуваного пацієнта змішували зі стандартною дефіцитною плазмою та активатором, після чого реєстрували зміну часу згортання та розраховували активність протеїну S у відсотках.

Активність антитромбіну III визначали хромогенним методом за його здатністю інактивувати тромбін або фактор Ха у присутності гепарину: до плазми додавали надлишок відповідного фактора згортання та гепарину, інкубували, після чого залишкову активність фактора оцінювали за гідролізом хромогенного субстрату; інтенсивність забарвлення реєстрували фотометрично, а активність антитромбіну III обчислювали за калібрувальною кривою та виражали у відсотках від референтного значення.

Усі вимірювання виконували в подвійному повторі з використанням внутрішнього контролю якості; аналіз допускали до інтерпретації за умови, що внутрішньо- та міжсерійний коефіцієнти варіації не перевищували значень, зазначених у паспортах наборів (як правило, $\leq 10\%$).

2.3.5. Дослідження показників ліпідного статусу

Із метою визначення характеристики ліпідного статусу й порушення обміну речовин, окрім визначення рівня холестерину, проводили визначення фракцій холестерину: ліпопротеїди низької щільності (ХС ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і ліпопротеїди високої щільності (ХС ЛПВЩ), що розрізняються за складом і функціям. За доцільне

вважали визначення холестерину в комплексі з визначенням тригліцеридів (ТГ).

Матеріалом для дослідження була венозна кров. Використали пробірки - вакутайнер з/без антикоагулянта з/без фази гелю. Застосовувався ферментативно-колориметричний метод. Використали аналізатор: Cobas 6000 (с 501 модуль) і тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія).

Референтними значеннями були: для холестерину (< 5,2 ммоль/л – відсутність ризику; 5,2 - 7,8 ммоль/л – умовний ризик; > 7,8 ммоль/л – високий ризик), для ХС ЛПВЩ (>1,68 ммоль/л – відсутність ризику; 1,15-1,68 ммоль/л – умовний ризик; < 1,15 ммоль/л – високий ризик), для ХС ЛПНЩ (< 2,59 ммоль/л – відсутність ризику; 2,59-4,12 ммоль/л – умовний ризик; > 4,14 ммоль/л – високий ризик), для ХС ЛПДНЩ - 0,26-1,00 ммоль/л.

Надалі розраховували коефіцієнт атерогенности (Ка) або індекс атерогенності (ІА) – показник міри ризику розвитку атеросклерозу в людини. Визначається за кількістю у крові ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, загального холестерину (ЗХС):

$$Ka / IA = (\text{холестерин ЛПНЩ} + \text{холестерин ЛПДНЩ}) / \text{холестерин ЛПВЩ}. \quad (2.2)$$

У нормі показник до 3,0 Од. Перевищення свідчить про підвищений ризик розвитку атеросклерозу.

2.3.6. Патоморфологічні та імуногістохімічні методи

Гістологічні методи

З наявних парафінових блоків отримували серійні зрізи товщиною не більше 4 мкм за допомогою мікротому Thermo HM 355S (Thermo Fisher Scientific, Німеччина). Зрізи кожного зразку тканини використовували для загального гістологічного забарвлення тканин за допомогою гематоксиліна і еозина [18] та для подальшого імуногістохімічного забарвлення, а також визначення апоптозу за допомогою TUNEL.

Мікроскопія гістологічних зрізів проводилася за допомогою мікроскопу Axio Imager 2 (Zeiss, Німеччина) на збільшеннях $\times 100$, $\times 200$ та $\times 400$.

Імуногістохімічні методи

Зрізи товщиною 4 мкм наносили на адгезивні предметні скельця Superfrost (Thermo, Німеччина), далі вони депарафінізувалися ксилолом та регідратувалися. Активність ендогенної пероксидази блокувалася 3 % розчином перекису водню у 70% метанолі на протязі 20 хвилин при кімнатній температурі. Потім зрізи промивали у трьох змінах натрій-фосфатного буферу (PBS) з наступним проведенням теплового антигенного демаскування (HAR – heat induced antigene retrieval) шляхом нагрівання на водяній бані в цитратному буфері з рН=6.0 або Tris-EDTA буфері рН=9.0 (20 хвилин після досягнення температури 980 С) із симетричним розташуванням скелець у кюветі з додаванням 2 мл детергенту Triton-X100 (Sigma, Німеччина) на 200 мл буферу [125].

Після промивання у трьох змінах PBS, скельця розташовували на планшеті з вологою підкладкою та інкубувалися з 1% розчином блокуючої сироватки (нормальна козяча сироватка) у 1% BSA (бичачий сироватковий альбумін) протягом 20 хвилин. У якості первинних використовувалися антитіла до PAI-1 (клон 1C11, розведення 1:400, Sigma, Сполучене Королівство), Ki-67 (поліклональне, 1:1000, Abcam, Сполучене Королівство), CD34 (клон RM300, 1:400, Thermo Fisher Scientific, США).

Проводили інкубацію зрізів з первинними антитілами у вологій камері при температурі 40С протягом ночі. Візуалізацію проводили за допомогою набору реагентів Master Polymer Plus Detection System (Master Diagnostica, Іспанія) яка завершувалася реакцією хромогену DAB з перекисом водню у присутності пероксидази хріна з утворенням коричневого забарвлення у місцях зв'язування діагностичного антитіла з досліджуваними маркерами [125]. Для фонового забарвлення ядер зрізи додатково фарбували гематоксиліном Джилла протягом 30 секунд. Потім дегідратували у висхідних концентраціях алкоголю, просвітлювали у ксилолі та уміщували у заключне середовище під покривні скельця.

Детекція апоптозу

Зрізи товщиною 4 мкм наносили на адгезивні предметні скельця Superfrost (Thermo, Німеччина), далі вони депарафінізувалися ксилолом і регідратовалися у низхідних концентраціях етанолу. Регідратовані зрізи нагрівали у мікрохвильовій печі протягом 5 хв у цитратному буфері (pH 6.0). Після цього зрізи промивали у трьох змінах натрій-фосфатного буферу (PBS). Для ідентифікації розривів ДНК, що з'являються на останніх стадіях апоптозу [127], застосовували метод мічення одноланцюгових розривів ДНК (TUNEL), для чого використовували набір реагентів In Situ Death Detection Kit з флюоресцеїном (Roche Applied Science, Німеччина). Після приготування робочої суміші розчинів ферменту термінальної дезоксинуклеотидилтрансферази та флюоресцеїну, проводили інкубацію зрізів з робочою сумішшю у вологій камері в термостаті при температурі 37°C протягом 60 хв. Після інкубації, зрізи промивали у PBS, покривали покрівними скельцями та аналізували за допомогою мікроскопу Axio Imager 2 (Zeiss, Німеччина) на збільшеннях $\times 100$, $\times 200$ та $\times 400$ у режимі флюоресценції, використовуючи флюоресцентний фільтр з діапазоном збудження 455-495 нм та діапазоном емісії (детекції) 505-555 нм (зелений колір). Зображення одразу фотографувалися і оброблялися у програмному середовищі ZEN (Carl Zeiss AR, Німеччина).

Гістоморфометричні параметри

Для гістоморфометричної оцінки застосовували ліцензійну версію програми ZEN (Carl Zeiss AR, Німеччина), у середовищі якої визначали наступні гістоморфометричні параметри:

- Індекс проліферації (ІП) клітин трофобласту на ворсинах хоріона. У програмному середовищі підраховувалась кількість Ki67-позитивних клітин (тобто клітин, що не перебувають у G₀-фазі клітинного циклу) серед клітин трофобласту у вигляді відсоткового співвідношення від загальної кількості клітин сінцитіо- та цитотрофобласту [280].

- Відсоток клітин трофобласту на ворсинах хоріону фінальній фазі

апоптозу. Фінальна (екзекутивна) стадія апоптозу характеризується появою одно- та дволанцюгових розривів ядерної ДНК. Позитивна флюоресценція ядер клітин трофобласту методом TUNEL свідчить про фінальну фазу апоптозу у таких клітинах, що дозволяло кількісно оцінити апоптотичні події у досліджуваних клітинах у вигляді відсотка до загальної кількості клітин сінцитіо- та цитотрофобласту [127].

2.3.7. Комплексний пренатальний скринінг першого триместру

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводилося на базі консультативно-діагностичного відділення КП «РМЦРЗ» ДОР» на сканері «Samsung Hera L 10» із застосуванням датчиків 3,5 МГц і 7,5 МГц.

Під час ультразвукового скринінгу обов'язково проводили доплерометричне дослідження маткових артерій з оцінкою їх пульсаційного індексу. Доплерометрію та розрахунок ПІ здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ультразвуку в акушерстві та гінекології (ISUOG). У першому триместрі дослідження розпочинали з отримання середньо-сагітального зрізу тіла й шийки матки, після чого датчик зміщували латерально до візуалізації судинного сплетення в парацервікальній зоні. Після активації кольорового доплера маткову артерію ідентифікували в ділянці її розвороту краніально, до входження у тіло матки, та вимірювали показники на відрізку судини до її поділу на аркуатні гілки.

Об'єм вибірки імпульсно-хвильового доплера встановлювали мінімальним (близько 2 мм) і розташовували на висхідній або низхідній гілці маткової артерії в ділянці, максимально наближеній до внутрішнього вічка шийки матки, при куті інсонації менше 30°. Для підтвердження коректної ідентифікації судини орієнтувалися на пікову систолічну швидкість понад 60 см/с. Пульсаційний індекс розраховували за умови реєстрації не менше трьох послідовних, відтворених за формою спектрів кровотоку.

Біохімічний пренатальний скринінг I триместру виконували в акредитованій лабораторії «DILA» з використанням комплексного тесту №246

«Пренатальний скринінг I триместру (PAPP-A, вільний β -ХГЛ, PIGF) з розрахунком ризиків прееклампсії, ASTRAIA», рекомендованого для всіх вагітних незалежно від віку та факторів ризику. Методика ґрунтувалася на інтегрованій оцінці материнських характеристик, результатів ультразвукового обстеження плода та біохімічних маркерів з подальшим розрахунком індивідуальних ризиків хромосомних аномалій (трисомій 21, 18, 13) і ускладнень вагітності (прееклампсія, затримка росту плода, передчасні пологи) за алгоритмом, схваленим Фондом медицини плода (FMF) та реалізованим у програмному забезпеченні ASTRAIA.

Забір венозної крові здійснювали в терміні 11 тижнів +2 дні – 14 тижнів +1 день вагітності, за умови коректної верифікації гестаційного віку за даними ультразвукового дослідження (КТР 45–84 мм). Біоматеріалом слугувала венозна кров, відібрана натще у вакуумні пробірки з розділовим гелем (3,5 мл) після дотримання пацієнткою стандартних вимог підготовки (утримання від їжі щонайменше 4 години, виключення вживання алкоголю, куріння та надмірних фізичних навантажень за 6–12 годин до обстеження). Пробірки центрифугували згідно з внутрішніми протоколами лабораторії, після чого сироватку зберігали при температурі 2–8 °С та досліджували протягом 24 годин.

У сироватці кількісно визначали: асоційований із вагітністю плазмовий протеїн А (PAPP-A), вільну β -субодиницю хоріонічного гонадотропіну людини (free β -ХГЛ) та плацентарний фактор росту (PIGF) за допомогою автоматизованих імунохемилюмінесцентних методик (Roche Diagnostics) відповідно до інструкцій виробника. Отримані концентрації перетворювали в кратні медіані (MoM) з урахуванням гестаційного віку, маси тіла, етнічної належності, особливостей перебігу вагітності та інших коригувальних коефіцієнтів згідно з алгоритмами FMF.

Розрахунок індивідуальних ризиків проводили в програмі ASTRAIA, яка поєднує материнські фактори (вік, анамнез, супутню патологію), середній артеріальний тиск, показники маткового кровотоку (UTPI), а також біохімічні

маркери (PAPP-A, PlGF, free β -ХГЛ) із застосуванням байєсівського підходу. На підставі отриманих даних формували групи високого та низького ризику щодо хромосомних аномалій плода та розвитку прееклампсії, що надалі використовували для клінічної стратифікації пацієток та планування тактики ведення вагітності.

2.4 Методи статистичної обробки результатів

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. Порівняння відносних показників проводили за критерієм χ^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.

РОЗДІЛ 3

ЗАГАЛЬНА КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК ІЗ НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ В І ТРИМЕСТРІ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА PAI-1.

3.1 Загальна клінічна характеристика хворих, що спостерігалися

Втрата вагітності у I триместрі – одна з найчастіших проблем у всьому світі, з якою доводиться стискатися жінкам репродуктивного віку, які бажають мати дітей. У журналі Lancet у 2021 р. було зазначено, що у світі щорічно відбувається 23 млн. випадків невиношування вагітності, а ризик втрати вагітності у I триместрі становить 12,5-18,7% від усіх клінічно зареєстрованих вагітностей [210]. Тому сміливо можна стверджувати, що невиношування вагітності – це не лише медична, а й соціально-демографічна проблема. Проте провідні світові експерти стверджують, що сьогодні даній проблемі приділяється недостатньо уваги, а наслідки невиношування вагітності (як фізичні, так і психологічні) недооцінені [210, 232, 265].

Відомо, що основною причиною мимовільних викиднів і вагітностей, що не розвиваються, є хромосомні анеуплоїдії (ХА) у зародка. Проте в 40-50% випадків при втраті вагітності визначається нормальний каріотип ембріона, тобто ці втрати фактично є запобіжними. На жаль, навіть при проведенні повного обстеження у значній частині випадків причина несприятливого результату вагітності залишається невстановленою, а ризик повторної втрати вагітності невизначеним. У той же час, на сьогоднішній день є цілком ефективні методи профілактики невиношування вагітності [265].

Вочевидь, що до групи ризику з НВ потрапляють жінки, які вже мають два і більше випадків переривання вагітності в анамнезі. Для багатьох жінок навіть одна втрата вагітності може мати несприятливі психологічні наслідки, такі як підвищена тривожність, депресія і навіть у деяких випадках спроби суїциду [34, 62], тому необхідно прагнути виявляти групи ризику щодо НВ та

проводити відповідну профілактику, не чекаючи повторних втрат вагітності та формування ЗНВ.

На сьогоднішній день у системі охорони здоров'я багатьох країн світу зберігається переконання в тому, що більшість втрат вагітності неминучі, а в подружній парі має статися ЗНВ, перш ніж вони матимуть право на детальне обстеження [210]. А. Соомарасаму із співавт. закликають повністю переглянути існуючий підхід [49]. Ми також переконані в тому, що необхідно прагнути оцінити ризик невиношування навіть у подружніх парах, які не мають обтяженого анамнезу, і тим більше у тих, хто вже принаймні одного разу пережив втрату вагітності.

Причини втрати вагітності різноманітні. Як основні чинники, крім хромосомних аномалій ембріона, найчастіше розглядають анатомічні дефекти (пороки розвитку матки), інфекційні захворювання, гормональні порушення [42]. Ряд авторів говорять про можливу генетичну схильність до НВ у жінки. Найчастіше у цьому аспекті вивчаються гени тромбофілії, гени фолатного метаболізму, і навіть гени-регулятори судинного тонусу [12, 22, 313]. Носії поліморфізмів у цих генах, як правило, не мають суттєвих проблем зі здоров'ям, але при появі певних тригерних факторів, одним із яких є вагітність, генетично детермінована ослабленість ферментних систем може виявитися.

Саме тому метою нашої роботи була розробка патогенетично обґрунтованого методу вторинної профілактики виникнення ранніх репродуктивних втрат у жінок з поліморфізмом гена PAI-1 на основі клінічних, біохімічних, патогістологічних та імуногістохімічних змін для підвищення результативності виношування вагітності.

Для досягнення поставленої мети ми вважали за необхідне уточнити частоту виникнення ранніх репродуктивних втрат та акушерських ускладнень у жінок із поліморфізмом гена PAI-1 шляхом аналізу даних акушерсько-гінекологічного анамнезів; вивчити асоціації між показниками системи гемостазу, рівнем природніх антикоагулянтів та рівнем PAI-1 в сироватці крові залежно від варіанту поліморфізму цього гена у жінок із ранніми

репродуктивними втратами; проаналізувати рівні показників обміну ліпідів, як маркерів індукції запальної відповіді, та показників клітино-гуморального імунітету в сироватці крові у цих пацієнток; вивчити кореляційні залежності між показниками про- та протизапальних цитокинів, рівнем PAI-1 в сироватці крові та варіантом поліморфізму у жінок із ранніми репродуктивними втратами.

Спорадичний викидень спостерігався в 5 (25%), 12 (22,6%) і 14 (33,2%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,588$) на момент початку спостереження.

Протягів перших місяців спостереження на етапі дообстеження неглядаючи на рекомендації про відтермінування планування вагітності у зв'язку із необхідністю проведення вторинної профілактики її переривання вагітність наступила повторно в 12 (22,6%) випадках жінок II групи. В 5 з 12 випадків мова йшла про повторну спробу бластотрансферу з максимальним підйомом рівня ХГЛ до 250 мМО/мл та подальшим його зниженням. Усі вагітності перервалися повторно на надмалих термінах за типом реєстрації вагітності неясної локалізації. Саме цей факт наприкінці виконання роботи певним чином змінив описання акушерсько-гінекологічного анамнезу саме в групі II.

Були виявлені вірогідні розбіжності з приводу варіанту ЗНВ в групах. Первинне ЗНВ спостерігалось у 3 (15,0%), 13 (24,5%) та 15 (35,7%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,224$ в цілому, з них $p_{1:3}=0,083$); вторинне – у 12 (60,0%), 40 (75,5%) та 13 (30,95%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}<0,001$, з них $p_{1:2}=0,089$, $p_{1:3}=0,069$ та $p_{2:3}<0,001$ за χ^2) (табл. 3.1).

Первинне звичне невиношування вагітності було більше притаманне жінкам із поліморфізмом гена PAI-1 675 5G>4G та 675 4G>4G: 13 (24,5%) та 15 (35,7%) випадків відповідно по групам.

Вторинне ЗНВ частіше зустрічалось у жінок із гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1. Втрата вагітності в більшій кількості випадків – 35 (87,5%) з 40 – відбувалася за типом викидня, що не відбувся, та лише в 5 (12,5%) жінок за типом мимовільного викидня з ознаками маткової кровотечі.

Таблиця 3.1

Структура звичного 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%)	$p_{\chi^2}=0,224$ $p_{1:3}=0,083$	$p_{\chi^2}<0,001$,
II - поліморфізм <i>PAI-1</i> (675 5G>4G)	13 (24,5%)	40 (75,5%)		$p_{1:2}=0,089$,
III - поліморфізм <i>PAI-1</i> (675 4G>4G)	15 (35,7%)	13 (30,95%)		$p_{1:3}=0,069$ $p_{2:3}<0,001$

Примітки: p_{χ^2} – рівень статистичної значущості різниці між групами в цілому за критерієм χ^2 ; $p_{1,2,3}$ – рівень значущості різниці між відповідними групами 1, 2, 3 за критерієм χ^2 .

Вагітність, яка перервалася на момент взяття під спостереження, настала самостійно за термін в середньому від 1 до 6 самостійних фертильних циклів без контрацепції у 17 (85%), 48 (90,6%) та 36 (85,7%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,706$). У 3 (15%), 5 (9,4%) та 6 (14,3%) пацієнок в I, II та III групах вагітність настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Проте лише в першій клінічній групі мова йшла про застосування ДРТ внаслідок відсутності прохідності маткових труб та з приводу чоловічого фактору у подружжя. У жінок II та III клінічних груп трубний та чоловічий фактор безпліддя був виключений. Екстракорпоральне запліднення проводилося з причини ідіопатичного безпліддя в подружній парі з підтвердженням фертильності сперми чоловіка, овуляторних циклів та збереження прохідності маткових труб у жінки, з виключенням імунологічних чинників безпліддя.

В усіх випадках застосування ЕКЗ у жінок I клінічної групи вагітність настала з першої проби. Невдачі ЕКЗ в анамнезі мали місце у 3 з 5 (60%) та 5 з 6 (83,3%) жінок у II та III клінічних групах відповідно ($p_{\chi^2}=0,058$, з них $p_{1:2}=0,196$, $p_{1:3}=0,048$ за критерієм FET). Це корелює з науковими поглядами сьогодення на вплив підвищеної експресія *PAI-1* в крові, внаслідок існуючих поліморфізмів, який призводить до підвищеного ризику безпліддя, яке

розцінюється саме як ідіопатичне. Саме ген PAI-1 є одним із генів-кандидатів, що беруть участь у регуляції процесів інвазії трофобласта на ранніх термінах вагітності. Саме тому PAI-1 вважають ключовим фактором формування матково-плацентарного кровообігу [64, 93], плазмовий рівень якого визначається генетичними, метаболічними (дисліпідемія), ендокринними, дієтичними факторами та фізичною активністю [64, 194, 315, 316].

Таблиця 3.2

Аналіз акушерського анамнезу у жінок тематичних груп, абс. (%)

Показник	I клінічна група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>5G) (n=20)	II клінічна група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>4G) (n=53)	III клінічна група – поліморфізм PAI-1 (675 4G>4G) (n=42)	Відмінності між групами*
Переривання вагітності:	17 (85%)	47 (88,7%)	39 (92,9%)	$p_{\chi^2}=0,613$, $p_{1:2}=0,670$, $p_{1:3}=0,328$, $p_{2:3}=0,490$
- завмерлі вагітності до 12 тижнів	10 (50%)	38 (71,7%)	35 (83,3%)	$p_{\chi^2}=0,023^*$, $p_{1:2}=0,081^*$, $p_{1:3}=0,006^*$, $p_{2:3}=0,182$
- анембріонія	3 (15%)	3 (5,7%)	1 (2,4%)	$p_{\chi^2}=0,149$, $p_{1:2}=0,195$, $p_{1:3}=0,059^*$, $p_{2:3}=0,429$
- втрати вагітності після 12 тижнів	3 (15%)	3 (5,7%)	2 (4,8%)	$p_{\chi^2}=0,294$, $p_{1:2}=0,195$, $p_{1:3}=0,166$, $p_{2:3}=0,846$
- антенатальна загибель плода	1 (5%)	3 (5,7%)	1 (2,4%)	$p_{\chi^2}=0,730$, $p_{1:2}=0,912$, $p_{1:3}=0,585$, $p_{2:3}=0,429$

Примітка: * Вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому (p_{χ^2}) та між парами груп ($p_{1:2}$, $p_{1:3}$, $p_{2:3}$) за критерієм χ^2

Завмерлі вагітності до 12 тижнів мали 10 (50%), 38 (71,7%) та 35 (83,3%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,023$); втрати вагітності після 12 тижнів – 3 (15%), 3 (5,7%) та 2 (4,8%) пацієнток відповідно ($p_{\chi^2}=0,294$) (табл. 3.2).

Частіше за все виявлялася завмерла вагітність під час проведення чергового УЗД та напередодні не мала ніяких клінічних проявів. Усі пацієнтки наголошували на те, що попередня вагітність перебігала без ускладнень. Саме тому втрати вагітності після попередньої успішної вагітності дуже дивували жінок.

Для жінок із поліморфізмами гена PAI-1 (675 5G>4G) та (675 4G>4G) були характерні саме втрати вагітності до 12 тижнів гестації порівняно із 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 χ^2). Це пояснював саме факт впливу цих поліморфізмів на процеси інвазії трофобласту.

В умовах гіпофібринолізу, який є наслідком поліморфізму PAI-1, відбувається десинхронізація локальних процесів фібринолізу та фібриноутворення при імплантації. В такій ситуації протеаз, синтезованих бластоцистою, стає відносно недостатньо, щоб зруйнувати екстрацелюлярний матрикс в ендометрії і проникнути на достатню глибину. Відсутність функціонального білка PAI-1 дозволяє активаторам плазміногену передчасно розчиняти кров'яні згустки, що призводить до аномальної кровотечі, пов'язаної з цим розладом.

Позаклітинна інвазія трофобласта на ранніх термінах вагітності точно контролюється багатьма факторами, що експресуються трофобластом і материнськими клітинами, де PAI-1 є основним антиінвазивним фактором. PAI-1 запобігає інвазії трофобласта, пригнічуючи деградацію позаклітинного матриксу, що призводить до накопичення фібрину в материнській частині [170]. Додатково, PAI-1 відіграє роль у ремоделюванні спіральних артерій матки матері та сприяє розвитку прееклампсії та ЗРП [332]

При аналізі медичної документації з приводу антенатальної загибелі плодів у жінок тематичних груп в анамнезі мали місце певні особливості: 1 (5%), 3 (5,7%) та 1 (2,4%) випадків відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,730$).

Один випадок (5%) цього ускладнення в I групі був викликаний множинними вадами розвитку плода та його несприятливим прогнозом щодо позаутробного життя.

Причиною антенатальної загибелі плода (АЗП) у жінок II клінічної групи – 3 (5,7%) випадки – була інфарктна форма хронічної субкомпенсованої фетоплацентарної недостатності, з реєстрацією великовогнищевих інфарктів з крововиливами в них, наявністю хаотично склерозованих ворсин хоріону, про що свідчили данні патогістологічного дослідження.

У однієї жінки (2,4%) з III клінічної групи мала місце антенатальна загибель плода в терміні 38 тижнів.

При проведенні патолого-гістологічного дослідження плаценти було відмічено чередування ділянок багрового та жовтого кольору, зі згортками крові, судини були тромбовані, тканина ущільнена. З маткової сторони визначалися згортки крові, які не відокремлювалися тупим шляхом. Тканина плаценти була м'ясною, червоного кольору, визначалися часточки зі змазаною дольчатістю, слабо виражені. В плаценті переважали афункціональні зони мас фібриноїду із «замурованими» в нього некротизованими ворсинами хоріона з домішками кальцинатів. Серед цих зон визначалися вкрай дрібні проміжні зрілі ворсини із хорангіозом, застійним повнокров'ям та інтравільозними крововиливами; великі поля скупчення мас фібриноїду, великі інфаркти. Судини стовбурових ворсин були варикозно-змінені із червоними тромбами та стазом крові. Міжворсинчатий простір оптично був порожнім, за винятком парабазального простору: крововиливи із незміненими еритроцитами, домішками фібрину та нейтрофілів. Базальна пластинка була з вогнищами некрозу, масивними крововиливами, із залишками децидуальної тканини. В останній були різко ектазовані судини із фібриновими та змішаними тромбами.

При визначенні показника PAI-1 в цієї жінки він становив 168,9 нг/мл.

Саме тому сьогодні особливої уваги вчених заслуговують спадкові форми недостатності інгібіторів згортання або аномалії коагуляційних протеїнів, що обумовлюють стан передтромбозу і схильності до тромбозу, оскільки зустрічаються у осіб молодого віку і часто протікають без клінічних проявів з маніфестацією своїх проявів саме під час вагітності. При цьому особлива увага приділяється порушенням функціональних властивостей судинної стінки та зниженню фібринолітичної активності крові [4, 6-8].

Спонтанні термінові пологи в анамнезі мали 9 (45%), 13 (24,5%) та 10 (23,8%) пацієнток ($p_{\chi^2}=0,169$, з них $p_{1:2}=0,089$, $p_{1:3}=0,091$ за χ^2).

В той же час в анамнезі жінок, що спостерігалися, мали місце вказівки на виникнення преєклампсії та затримки росту плода під час попередніх вагітностей (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Аналіз акушерських ускладнень другої половини вагітності в анамнезі у жінок тематичних груп, абс. (%)

Показник	I клінічна група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>5G) (n=20)	II клінічна група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>4G) (n=53)	III клінічна група – поліморфізм PAI-1 (675 4G>4G) (n=42)	Відмінності між групами*
Преєклампсія:	-	2 (3,8%)	2 (4,8%)	$p_{\chi^2}=0,625$
рання	-	2 (3,8%)	-	$p_{\chi^2}=0,304$
пізня	-	-	2 (4,8%)	$p_{\chi^2}=0,171$
Затримка росту плода	1 (5,0%)	2 (3,8%)	2 (4,8%)	$p_{\chi^2}=0,961$

Отже, аналіз акушерського анамнезу виявив більш обтяжений його перебіг саме у жінок із наявністю гетерозиготного та гомозиготного патологічного поліморфізму гена PAI-1.

3.2. Аналіз комплексного оцінювання системи гемостазу в жінок із поліморфізмом гена PAI-1 та втратами вагітності в першому триместрі

Невиношування вагітності при тромбофілії залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем. Ґрунтуючись на даних сучасної літератури 15-25% встановлених та діагностованих вагітностей закінчується спонтанним її перериванням. Імплантація плодового яйця, інвазія трофобласта (поверхневий шар клітин бластоцисти) та плацентація – основні етапи, які зазнає материнський організм у I та на початку II триместру вагітності. Ембріон, імплантуючись, «проривається» через епітеліальний шар ендометрію матки, ушкоджуючи при цьому ендотелій, гладком'язовий шар судин матері, а також змінює кровотік [1, 20, 37, 38]. Материнський організм змушений адаптуватися шляхом різних перебудов, в першу чергу, в ендокринній системі, системі гемостазу та в системі комплементу. Змінюється судинний тонус шляхом зміни секреції вазодилататорів та вазоконстрикторів (простагландин / тромбоксан), система гемостазу. Помірний гіпофібриноліз при вагітності, що фізіологічно протікає, необхідний для запобігання геморагії під час інвазії трофобласту. Отже, екстра- та інтраваскулярне відкладення фібрину є частиною фізіологічного процесу. Це пояснює підвищену секрецію ендометрієм PAI-1, тканинного фактору та зниження рівня активаторів плазміногену тканинного та урокіназного типів [1, 37, 38, 317, 318]. Очевидно, що наявність тромбофілії може призводити як до тромботичних порушень, так і до змін інвазії трофобласту [112, 160, 180]. Наприклад, носійство поліморфізму гена PAI-1 4G/4G в умовах фізіологічного (гестаційного) гіпофібринолізу призводить до надмірної депозиції фібрину і, як наслідок, до порушення імплантації плодового яйця. Дефіцит протеїну С та/або протеїну S знижує цитопротективну дію шляхом посилення апоптозу клітин трофобласту, що також призводить до дефекту імплантації. Таким чином, генетична тромбофілія в I триместрі обумовлює дефект глибини інвазії

трофобласту, що надалі призводить до ендотеліопатії та клінічно може виявлятися прееклампсією [16, 36, 39, 305, 317, 318].

Саме тому, ми вважали за обов'язкове вирішити одне з завдань дослідження, а саме – вивчити асоціації між показниками системи гемостазу, рівнем природніх антикоагулянтів та рівнем PAI-1 в сироватці крові залежно від варіанту поліморфізму PAI-1 у жінок із ранніми репродуктивними втратами.

Показники гемостазиограми при дослідженні не залежали від лікування, оскільки тематичні жінки до моменту забору крові не отримували антикоагулянтну й антиагрегантну терапію.

При аналізі показників коагулограми (табл. 3.4) ПТІ у жінок I групи коливався від 99,8 до 122,2% та в середньому складав $102,0 \pm 2,0\%$; у жінок в групі II – від 71 до 197,2% та в середньому складав $108,1 \pm 2,7\%$; у жінок в групі III – від 61 до 140,1% та в середньому складав $102,7 \pm 2,6\%$. Тобто, збільшення ПТІ спостерігалось у 3 (5,7%) та 1 (2,4%) жінки II та III клінічних груп та в жодному випадку в I групі ($p_{\chi^2}=0,014$; $p_{1:2}=0,056$, $p_{1:3}=1,00$ та $p_{2:3}=0,021$ за FET і χ^2).

Аналіз частоти виходу АЧТЧ за межі референтного інтервалу показав, що подовження або його укорочення спостерігалось у пацієток усіх клінічних груп, проте з різною частотою.

У жінок I групи показник АЧТЧ коливався від 22,8 до 29,4 с та в середньому складав $26,2 \pm 0,4$ с; у жінок в групі II – від 20,3 до 39,6 с та в середньому складав $27,6 \pm 0,6$ с; у жінок в групі III – від 22,5 до 36,1 с та в середньому складав $28,3 \pm 0,6$ с.

Відхилення АЧТЧ від нормативних значень виявлено 16 (30,2%) та 8 (19,04%) жінок II та III клінічних груп відповідно. Жодного відхилення у жінок I клінічної групи не було виявлено. Найвища частота порушень АЧТЧ була характерна для жінок із гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 (5G>4G), що може відображати більшу лабільність внутрішнього шляху коагуляції в цій когорті пацієток.

Таблиця 3.4

**Середні показники гемостазіограми у вагітних жінок тематичних груп
в момент взяття на облік, $M \pm m$ (95% ДІ)**

Показник	I клінічна група – поліморфіз M РАІ-1 (675 5G>5G) (n=20)	II клінічна група – поліморфіз M РАІ-1 (675 5G>4G) (n=53)	III клінічна група – поліморфіз M РАІ-1 (675 4G>4G) (n=42)	Відмінності між групами*
Протромбіновий час розведення (ПЧ), с	11,7±0,2 (11,3 - 12,1)	11,2±0,1 (10,9 – 11,5)	11,2±0,1 (11,0 – 11,5)	$p_F=0,133$ $p_{1:2}=0,056^*$, $p_{1:3}=0,05^*$, $p_{2:3}=0,951$
Протромбін за Квіком, %	102,0±2,0 (97,7 – 106,3)	108,±2,7 (102,7 – 113,6)	102,7±2,6 (97,4 – 108,0)	$p_F=0,223$ $p_{1:2}=0,184$, $p_{1:3}=0,870$, $p_{2:3}=0,212$
Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ / INR)	1,00±0,01 (0,98 – 1,01)	0,98±0,01 (0,96 – 1,00)	1,01±0,01 (0,99 – 1,04)	$p_F=0,128$ $p_{1:2}=0,351$, $p_{1:3}=0,450$, $p_{2:3}=0,112$
Активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), с	26,2±0,4 (25,4 – 27,1)	27,6±0,6 (26,5 – 28,7)	28,3±0,6 (27,2 – 29,4)	$p_F=0,116$ $p_{1:2}=0,131$, $p_{1:3}=0,031^*$, $p_{2:3}=0,444$
Тромбіновий час розведення (ТЧ), с	16,7±0,3 (16,2 – 17,3)	17,5±0,2 (17,1 – 18,0)	17,4±0,3 (16,7 – 18,1)	$p_F=0,237$ $p_{1:2}=0,095$, $p_{1:3}=0,135$, $p_{2:3}=0,786$
Фібриноген, г/л	3,23 [3,01; 3,42]	2,81 [2,57; 3,20]	2,94 [2,64; 3,39]	$p_H=0,011^*$, $p_{1:2}=0,011^*$, $p_{1:3}=0,031^*$, $p_{2:3}=1,00$

Примітка: *Вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за дисперсійним аналізом ANOVA (p_F) або Краскела-Уолліса (p_H) та між парами груп ($p_{1:2}$, $p_{1:3}$, $p_{2:3}$) за критеріями Дункана або Данна

Аналіз показників АЧТЧ показав тенденцію до його подовження у жінок із носійством патологічних алелів гена РАІ-1 – 9 (16,98) та 7 (16,7%) випадків

відповідно в II та III групах. Скорочення АЧТЧ виявлено у 7 (13,2%) та однієї (2,38%) жінки II та III групи відповідно із мінімальним значенням у групах 20,3 с та 22,5 с.

Середнє значення АЧТЧ у жінок I клінічної групи становило $26,2 \pm 0,4$ с (95% ДІ: 25,4–27,1), у пацієток II групи – $27,6 \pm 0,6$ с (95% ДІ: 26,5–28,7), тоді як у жінок III клінічної групи – $28,3 \pm 0,6$ с (95% ДІ: 27,2–29,4).

При міжгруповому порівнянні в цілому статистично значущих відмінностей за показником АЧТЧ виявлено не було ($p_F=0,116$), проте парний аналіз засвідчив достовірне подовження АЧТЧ у жінок III групи порівняно з I групою ($p_{1:3}=0,031$). Це може свідчити про зміни у внутрішньому шляху коагуляції, асоційовані з гомозиготним патологічним поліморфізмом гена PAI-1.

За результатами кореляційного аналізу встановлено тенденцію до формування зв'язку між подовженням АЧТЧ та ранніми втратами вагітності до 12 тижнів гестації ($r_s=0,176$; $p=0,060$), а також між АЧТЧ і наявністю поліморфізму гена PAI-1 ($r_s=0,164$; $p=0,079$). Отримані дані вказують на можливу участь змін показників внутрішнього шляху коагуляції у патогенезі ранніх репродуктивних втрат у жінок із генетично детермінованими порушеннями фібринолізу. Слід зазначити, що виявлені кореляційні зв'язки мають характер тенденцій і не досягають рівня статистичної значущості, що, ймовірно, пов'язано з багатофакторністю регуляції системи гемостазу та обмеженим обсягом вибірки.

Оцінка частоти виходу рівня фібриногену за референтні межі показала значно нижчу частоту порушень порівняно з АЧТЧ, проте з чіткою залежністю від типу поліморфізму гена PAI-1.

Гіперфібриногенемія спостерігалася у 4 (20%), 4 (7,55%) та у 9 (21,4%) жінок I, II та III клінічних груп відповідно.

Рівень фібриногену у сироватці крові достовірно відрізнявся між клінічними групами ($p_H=0,011$). Найвищі значення фібриногену визначалися у жінок I групи – 3,23 г/л [3,01; 3,42] проти 2,81 г/л [2,57; 3,20] та 2,94 г/л [2,64;

3,39] відповідно по групах ($p_{1:2}=0,011$; $p_{1:3}=0,031$). Відмінностей за рівнями фібриногену між жінками II та III груп не виявлено ($p_{2:3}=1,00$).

Отже, частота відхилень рівня фібриногену зростала зі збільшенням “патологічного навантаження” поліморфізму PAI-1, що узгоджується з виявленим зниженням середніх рівнів фібриногену та наявністю зворотного кореляційного зв'язку між його концентрацією і поліморфізмом гена PAI-1.

Зниження концентрації фібриногену у жінок із патологічними варіантами поліморфізму гена PAI-1 може відображати дисбаланс між процесами коагуляції та фібринолізу на тлі гіпофібринолітичного стану, характерного для носійства 4G-алеля. Це підтверджується наявністю зворотного кореляційного зв'язку між рівнем фібриногену та поліморфізмом гена PAI-1 ($r_s=-0,185$; $p=0,048$).

Таким чином, зниження рівня фібриногену у поєднанні з подовженням АЧТЧ у жінок із патологічними варіантами поліморфізму PAI-1 може свідчити про порушення адаптаційних механізмів системи гемостазу, що потенційно сприяє дефектам імплантації та підвищенню ризику ранніх репродуктивних втрат.

Взаємозв'язок показників гемостазіограми у жінок тематичних груп визначався в парах: підвищений рівень МНВ і мимовільні аборти в анамнезі – $r_s=0,228$ ($p=0,014$); підвищений рівень ПТІ і ЗРП – $r_s=0,189$ ($p=0,043$) та преєклампсія в анамнезі – $r_s=0,159$ ($p=0,089$), а також в парі - збільшений ПТІ понад норму і поліморфізм гена PAI-1 – $r_v=0,273$ ($p=0,014$); укорочений протромбіновий час розведення і ранні втрати вагітності (до 12 тижнів) – $r_s=-0,252$ ($p=0,007$), а також з більш раннім терміном гестації на момент переривання вагітності – $r_s=0,199$ ($p=0,033$); подовження АЧТЧ і ранні втрати вагітності (до 12 тижнів) – $r_s=0,176$ ($p=0,060$) та поліморфізм гена PAI-1 – $r_s=0,164$ ($p=0,079$); збільшення тромбінового часу розведення і втрати вагітності як в ранні (до 12 тижнів) – $r_s=0,190$ ($p=0,042$), так й в пізні терміни (після 12 тижнів) – $r_s=0,238$ ($p=0,010$); зниження рівня фібриногену у сироватці крові і поліморфізм гена PAI-1 – $r_s=-0,185$ ($p=0,048$).

Згідно із метою роботи, додатково до обов'язкових досліджень, після отримання інформованої згоди, проводили визначення рівнів природніх антикоагулянтів клотинговим методом на базі лабораторії CSD LAB. Матеріалом для визначення активності була кров (плазма) пацієнтки, яка відбиралася у пробірку з натрію цитратом (3,2%) з розділовим гелем зі співвідношенням антикоагулянт : кров = 1:9. Дослідження проводилося натще (8-12 годин голодування); за годину перед забором крові заборонялося курити; у день дослідження допускалося вживання невеликої кількості води.

Норма для активності антитромбіну становила 80-130%, протеїну С – 70-140%, протеїну S – 52-118%.

У жінок I клінічної групи в жодному випадку не спостерігалось зниження активності протеїну С та антитромбіну. Мало місце зниження активності протеїну S у 7 (35%) пацієнток, з яких в одному випадку мова йшла про рівень активності протеїну S 10%.

Серед пацієнток II групи в двох випадках – 3,8% – спостерігалось зниження активності антитромбіна з мінімальним його значенням 49,2%. В одному випадку (1,9%) мова йшла про зниження активності протеїну С до рівня 66,9%. Зниження активності протеїну S мало місце у 24 (45,3%) жінок, з яких в двох випадках мова йшла про активність <10%.

Пацієнткам з гомозиготним патологічним поліморфізмом гена PAI-1 675 4G>4G були притаманні зниження показників активності обох протеїнів. Рівень активності протеїну С коливався від 67 до 129% та в середньому склав $101,8 \pm 2,1$ (95%ДІ: 97,6-106,1) %. Рівень активності протеїну S коливався від <10% до 114% та в середньому склав $51,2 \pm 3,5$ (95%ДІ: 44,1-58,3) %. В одному випадку мова йшла про критичне зниження активності протеїну S <10%, загальна кількість жінок зі зниженням активності протеїну S в цій групі склала 23 (54,8%) випадки.

Поєднання зниження активності двох антикоагулянтів виявлено у однієї (5%) жінки в I клінічній групі, 2 (3,8%) та 2 (4,8%) випадках в групах II та III

відповідно ($p_{\chi^2}=0,961$). В одному випадку (2,4%) в II клінічній групі мова йшла про зниження активності усіх трьох природних антикоагулянтів.

Результати дослідження активності природних антикоагулянтів у жінок тематичних груп наведені у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Показники активності природних антикоагулянтів у жінок тематичних груп, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	I клінічна група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>5G) (n=20)	II клінічна група – поліморфізм PAI-1 (675 5G>4G) (n=53)	III клінічна 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)	$p_F=0,766$, $p_{1:2}=0,748$, $p_{1:3}=0,485$, $p_{2:3}=0,671$
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)	$p_F=0,284$, $p_{1:2}=0,440$, $p_{1:3}=0,120$, $p_{2:3}=0,380$
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)	$p_F=0,800$, $p_{1:2}=0,511$, $p_{1:3}=0,646$, $p_{2:3}=0,808$

Примітка: * Вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому (p_F) за ANOVA та між парами груп ($p_{1:2}$, $p_{1:3}$, $p_{2:3}$) за критерієм Дункана

Отже, як видно з табл. 3.5, нами не виявлено достовірних відмінностей між клінічними групами за середніми рівнями активності природних антикоагулянтів.

При аналізі отриманих результатів виявлені кореляційні зв'язки в парах: наявність поліморфізму гену PAI-1 - ранні втрати вагітності (до 12 тижнів) – $r_v=0,255$ ($p=0,023$); наявність поліморфізму гену PAI-1 – більш ранній термін гестації на момент переривання вагітності $r_s=-0,198$ ($p=0,034$); визначена тенденція для утворення кореляційного зв'язку між гомозиготним

поліморфізмом за патологічним типом гену PAI-1 та виникнення анембріонії. При аналізі причин звертання по допомогу до репродуктологів при ідіопатичному безплідді виявлена тенденція до встановлення кореляційного зв'язку між ним та наявністю поліморфізму в гені PAI-1 – $r_v=0,638$ ($p=0,058$). Це дає привід надалі для більш детального та масштабного аналізу впливу наявності поліморфізму в гені PAI-1 на відсутність настання вагітності у подружжя з виключеним трубним та чоловічим факторами безпліддя.

Таким чином, вище отримані дані свідчать про відсутність зв'язків між наявністю поліморфізму гену PAI-1 та активністю природніх антикоагулянтів у жінок із «некритеріальними» тромбофіліями. Але, їх дослідження необхідно проводити, адже, рівень їх активності додатково сприяє результативності вагітності у пацієнток із поліморфізмом гену PAI-1.

Позаклітинна інвазія трофобласта на ранніх термінах вагітності точно контролюється багатьма факторами, що експресуються трофобластом і материнськими клітинами, де PAI-1 є основним антиінвазивним чинником. Інгібітор активатору плазміногену-1 запобігає інвазії трофобласта, пригнічуючи деградацію позаклітинного матриксу, що призводить до накопичення фібрину в материнській частині, та відіграє роль у ремоделюванні спіральних артерій матки матері [170].

В умовах гіпофібринолізу (як у результаті поліморфізму PAI-1, так і інших причин) відбувається десинхронізація локальних процесів фібринолізу та фібриноутворення при імплантації. У такій ситуації протеаз, що синтезуються бластоцистою, стає відносно недостатнім, щоб зруйнувати екстрацелюлярний матрикс в ендометрії та впровадитися на достатню глибину, що призводить до дефектного ангиогенезу [37, 112, 162]

Поряд із регуляцією фібринолізу PAI-1 бере участь у протеолітичному каскаді, залученні у фізіологічні та патологічні процеси інвазії та ремоделювання тканин [36, 112, 162]. За поліморфізму генів PAI-1 звичне переривання часто відбувається саме на ранніх термінах вагітності і нерідко з попереднім утворенням ретрохоріальної гематоми [145, 162, 327].

Аналіз показників рівнів PAI-1 по групах залежно від варіанту виявленого поліморфізму виявив певні відмінності (табл. 3.6). Кількість досліджень (К) серед жінок трьох тематичних груп становила 20 (100%), 37 (69,8%) та 32 (76,2%) проб відповідно.

Таблиця 3.6

Рівень PAI-1 (нг/мл) у сироватці крові пацієток 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 _F <0,001, p _{1:2} <0,001, p _{1:3} <0,001, p _{2:3} =0,003
I клінічна група	20	2,76 – 6,32	4,44±0,24	3,93-4,94	
II клінічна група	37	97,85 – 189,55	121,36±3,71	113,85-128,88	
III клінічна група	32	62,80 – 192,45	139,26±4,62	129,83-148,68	

Примітка: *Вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за ANOVA (p_F) та між парами груп (p_{1:2}, p_{1:3}, p_{2:3}) за критерієм Дункана.

У жінок із гомозиготним поліморфізмом гену PAI-1 за диким типом рівень PAI-1 був значно нижчим, ніж у жінок II та III клінічної групи (рис. 3.1). Коливання показників обмежувалися 2,76-6,32 нг/мл проти 97,85 – 189,55 та 62,80 – 192,45 відповідно в групі II та III.

Ці показники були цікавими з позиції того, що під час здорової вагітності рівень PAI-1 у плазмі починає поступово підвищуватися протягом II триместру вагітності й досягає максимуму на 32-40-й тиждень вагітності. Протягом 5-8 тижнів після пологів рівень PAI-1 повертається до висхідного. Таким чином, фібриноліз при фізіологічній вагітності блокується з боку ендотелію і з боку плаценти [16]. Гіперпродукція білка у гомозиготних носіїв (4G/4G) відбувається на 30% проти норми (5G/5G) [16, 37, 270, 295, 316, 317].

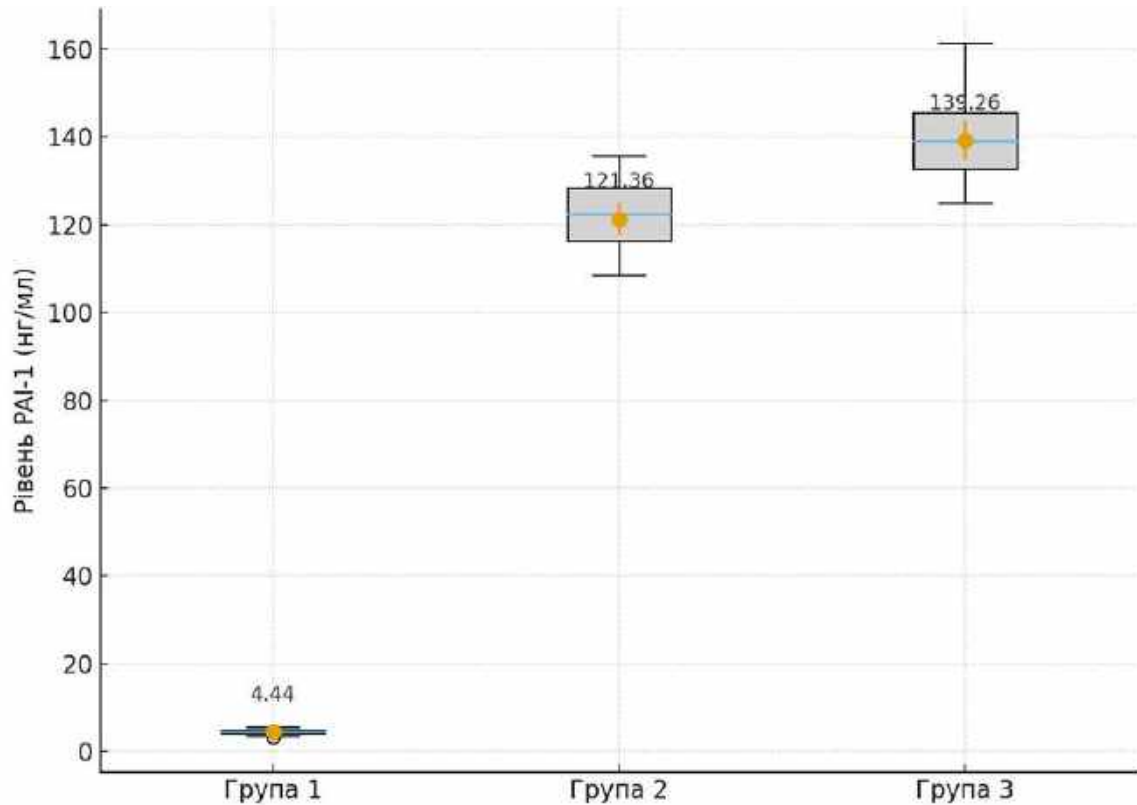


Рис. 3.1. Середні рівні PAI-1 (нг/мл) у сироватці крові пацієток тематичних груп.

Концентрація PAI-1 у плазмі здорових невагітних жінок коливається в межах 55 ± 17 нг/мл, а максимальна концентрація PAI-1 протягом останнього триместру вагітності в 3-5 разів вища, ніж у невагітних жінок. Ці тимчасові зміни в концентрації PAI-1 під час вагітності пояснюються гормональним впливом. Але під час забору крові тематичні жінки були невагітними, термін, що відокремлював втрату вагітності в I триместрі і забір матеріалу для дослідження, становив від 1 до 3 місяців.

При аналізі отриманих результатів виявлені кореляційні зв'язки в парах: рівень PAI-1 та наявність поліморфізму гена PAI-1 ($rs=0,736$, $p<0,0001$), переривання вагітності до 12 тижнів ($rs=0,244$, $p=0,021$); зворотній кореляційний зв'язок між рівнем PAI-1 в сироватці крові та показником протромбінового часу ($rs=-0,254$, $p=0,016$), частотою анембріогенії ($rs=-0,229$, $p=0,031$).

Виходячи з цього, за наявності і так слабкої фібринолітичної активності під час вагітності, носійство мутантного гена PAI-1 значно збільшує шанси втрат вагітності [112, 160, 180].

3.3. Аналіз асоціативних зв'язків показників ліпідного профілю в жінок із втратою вагітності в першому триместрі залежно від поліморфізму гена PAI-1

Імплантацію, інвазію трофобласту й подальше функціонування плаценти вважають багатоступінчастими процесами ендотеліально-гемостазіологічних взаємодій за складною аутокринно-паракринною регуляцією, які об'єктивно порушуються у разі тромботичної тенденції й генетичних дефектів згортання [1, 31, 36, 205, 240, 243, 305]. Якщо раніше участь тромбофілії в патогенезі акушерських ускладнень розглядалася тільки з точки зору процесів мікротромбування судинного ложа і порушень матково-плацентарного кровотоку, то останніми роками стали розглядатися і вивчатися нетромботичні ефекти тромбофілії в патогенезі акушерських ускладнень ще на етапі імплантації плодового яйця і в ранню ембріонічну фазу [56, 316, 317].

Термін «ендотеліальна дисфункція» запропоновано R.F. Furchgott і J.V. Zawadzki, якими описано необхідність присутності ендотеліальних клітин для опосередкованої розслаблювальної дії ацетилхоліну на гладком'язові клітини. У разі дії ацетилхоліну ендотелій секретує вазорелаксант NO [83]. Згодом порушення продукції NO ендотеліальними клітинами описано при атеросклерозі коронарних артерій у людини. L. Jayakodi і співавт. вперше запропоновано використовувати ознаки ендотеліальної дисфункції як ранній маркер атеросклерозу. На сьогодні термін «ендотеліальна дисфункція» вживають для опису патогенезу не тільки гіпертензії та атеросклерозу, але й різноманітних фізіологічних і патологічних процесів, у т.ч. гестозу, звичного невиношування вагітності та ранніх її втрат.

У нормі ендотеліальні клітини, що вистилають судини, перебувають у стані відносного спокою, і період їхньої повної заміни становить понад 100 днів. Однак під час ангіогенезу, який є «візитною карткою» фізіологічного розвитку плаценти та вдалої інвазії трофобласта, ендотеліальні клітини здатні швидко проліферувати з періодом повної заміни протягом 5 днів. Здатність ендотеліальних клітин до поділу обмежена, тож зрештою клітини припиняють ділитися і старіють. Ендотеліальна дисфункція за різних патологічних процесів характеризується порушенням секреції вазодилататорів за одночасного посилення продукції вазоконстрикторів, підвищенням експресії адгезійних молекул, збільшенням тромбогенності стінки судин, підвищеною здатністю поглинати модифіковані ліпіди, підвищеною чутливістю до апоптогенних сигналів і загибеллю ендотеліальних клітин.

Одним із генів-кандидатів, які беруть участь у регуляції процесів інвазії трофобласту на ранніх термінах вагітності є ген PAI-1. PAI-1 вважають ключовим фактором формування матково-плацентарного кровообігу, плазмовий рівень якого визначається генетичними, метаболічними (дисліпідемія), ендокринними, дієтичними факторами та фізичною активністю [64, 93, 194, 315, 316].

Ген PAI-1 має кілька поліморфізмів. Найчастіший поліморфізм 4-гуанідину («4G/5G») у промоторі PAI-1 асоціює з підвищеною активністю PAI-1. За гомозиготного носія 4G-алелі відзначається вища активність PAI-1, ніж у гетерозигот або гомозигот за 5G-алеллю. Це обумовлено тим, що тільки за наявності 5G-алелі в промоторній ділянці гена PAI-1 можливе його зв'язування з інгібітором транскрипції. Інакше кажучи, варіант «4G/4G» асоціюється з найбільшою активністю PAI-1, а варіант «5G/5G» - із нормальною або низькою активністю PAI-1. Частота поліморфізму PAI-1 у загальній популяції досягає 20%. За варіанта 4G/4G рівень PA-1 підвищується на 25% [145, 162].

Деякі дослідження вказують на цікаву закономірність. Від генотипу PAI-1 залежить його регуляція на рівні транскрипції ліпопротеїном(а) і

холестерином(а) (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Окрім цього, PAI-1 має здатність підвищувати продукування тригліцеридів (ТГ) і знижувати рівень ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). 4G-алель асоціюється з вищим рівнем ТГ і низьким ХС ЛПВЩ порівняно з носіями 5G-алелі. Ці дані дають змогу зробити висновок, що поліморфізм PAI-1 може бути ключовою причиною судинних захворювань, зумовлюючи стан гіперкоагуляції, гіперліпідемії, зміщення балансу на користь атерогенних ліпопротеїнів, що, своєю чергою, призводить до порушення неоангіогенезу у ворсинах хоріона і звичного невиношування вагітності [112, 145, 162, 250, 305].

Виходячи з вище названого, вважали за необхідне проаналізувати рівні показників обміну ліпідів як маркерів індукції запальної відповіді залежно від варіанта виявленого поліморфізму гена PAI-1 та вивчити асоціації між цими показниками, рівнем PAI-1 та ускладненнями акушерського анамнезу.

Ендотеліальна дисфункція за патологічного перебігу вагітності характеризується порушенням секреції вазодилататорів в разі одномоментного посилення продукції вазоконстрикторів, підвищенням експресії адгезійних молекул, збільшенням тромбогенності стінки судин, підвищеною здатністю поглинати модифіковані ліпіди, підвищеною чутливістю до апоптогенних сигналів і загибеллю ендотеліальних клітин.

Помітну роль у патогенезі плацента-асоційованих ускладнень за окислення ліпопротеїдів відіграє оксидативний стрес, який розвивається на ранніх етапах формування плаценти внаслідок порушення інвазії трофобласта.

Враховуючи залежність регуляції продукції PAI-1 на рівні транскрипції генотипу PAI-1 ліпопротеїном(а) та ХС ЛПНЩ, а також його здатність підвищувати продукцію ТГ і знижувати рівень ХС ЛПВЩ, оцінено ліпідний профіль у жінок тематичних груп (табл. 3.7, рис. 3.2).

Гіперхолестеринемію виявили в 7 (35,0%), 36 (67,9%) і 31 (73,8%) пацієнтки, відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,009$, з них $p_{1:2}=0,011$, $p_{1:3}=0,003$ і $p_{2:3}=0,532$ за χ^2). Усі жінки з гіперхолестеринемією мали умовний ризик в усіх

тематичних групах. Гіпертригліцеридемію відзначили в 1 (5,0%) випадку в I групі та в 4 (7,5%) випадках у II групі.

Таблиця 3.7

Характеристика ліпідного обміну в жінок тематичних груп, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	Клінічна група			Відмінності між групами*
	I - поліморфізм РАІ-1 (675 5G>5G) (n=20)	II - поліморфізм РАІ-1 (675 5G>4G) (n=53)	III - поліморфізм РАІ-1 (675 4G>4G) (n=42)	
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)	$p_F=0,008$, $p_{1:2}=0,005$, $p_{1:3}=0,002$, $p_{2:3}=0,638$
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)	$p_F=0,163$, $p_{1:2}=0,147$, $p_{1:3}=0,873$, $p_{2:3}=0,167$
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)	$p_F=0,010$, $p_{1:2}=0,013$, $p_{1:3}=0,002$, $p_{2:3}=0,404$
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)	$p_F=0,640$, $p_{1:2}=0,375$, $p_{1:3}=0,362$, $p_{2:3}=0,972$
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)	$p_F=0,609$, $p_{1:2}=0,880$, $p_{1:3}=0,412$, $p_{2:3}=0,468$
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)	$p_F=0,246$, $p_{1:2}=0,097$, $p_{1:3}=0,156$, $p_{2:3}=0,735$

Примітка: * - вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за ANOVA (p_F) і між парами груп ($p_{1:2}$, $p_{1:3}$, $p_{2:3}$) за критерієм Дункана.

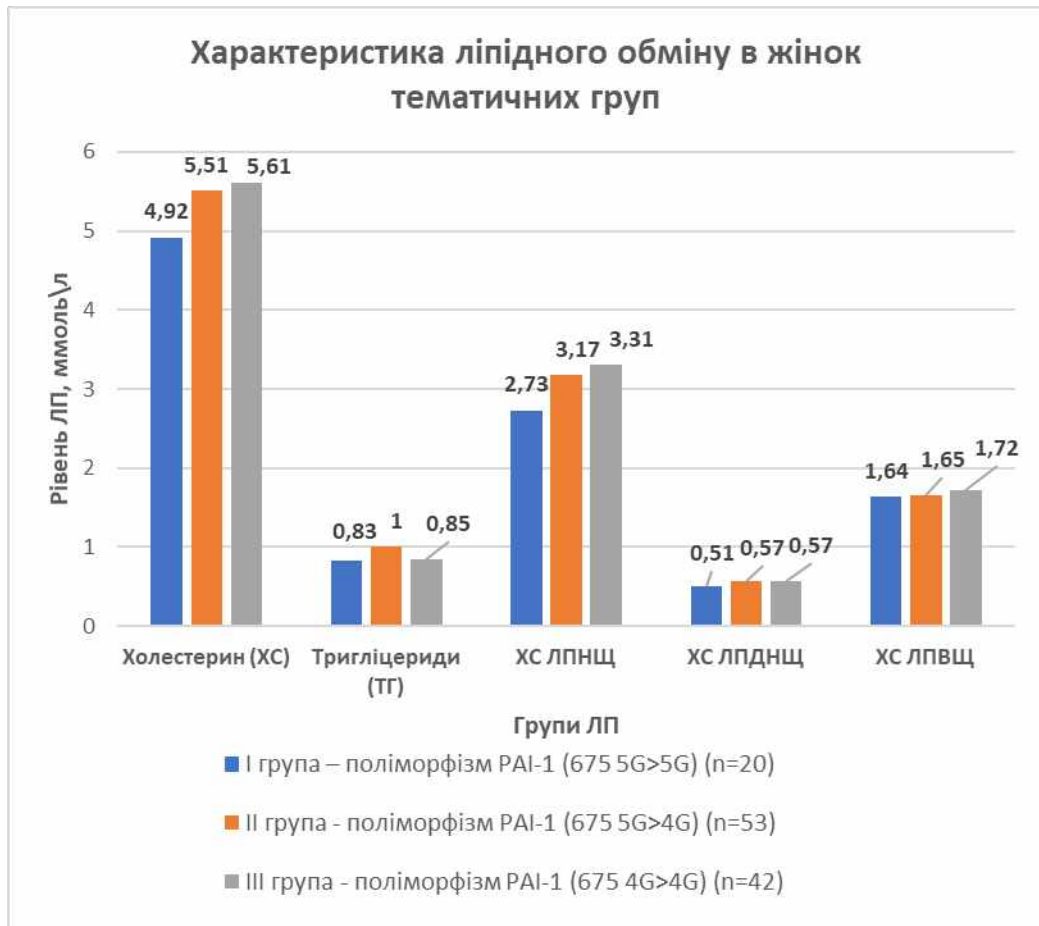


Рис. 3.2. Характеристика ліпідного обміну у жінок тематичних груп.

За даними кореляційного аналізу виявили прямий зв'язок між рівнем загального ХС із віком обстежуваних жінок ($r=0,204$, $p=0,045$) і пізніми репродуктивними втратами (12-22 тижні) ($r_s=0,179$, $p=0,050$); зворотний зв'язок відзначили між рівнем загального ХС і терміном, у якому вагітність перервалася ($r_s=-0,194$, $p=0,037$). Рівень ТГ прямо корелював із природним шляхом досягнення вагітності ($r_s=0,226$, $p=0,015$). За результатами аналізу показників рівня ХС ЛПВЩ виявили зворотний кореляційний зв'язок із терміном вагітності, у якому вона перервалася ($r_s=-0,183$, $p=0,049$). Аналізуючи показники ХС ЛПНЩ, встановили прямі кореляційні зв'язки з певними анамнестичними показниками: із віком обстежуваних пацієнток ($r=0,295$, $p=0,005$) і пізніми репродуктивними втратами (12-22 тижні) ($r_s=0,205$, $p=0,028$). Рівень ХС ЛПДНЩ також прямо корелював зі старшим за 30 років віком досліджуваних жінок ($r_s=0,184$, $p=0,049$) і природним шляхом

настання вагітності ($r_s=0,228$, $p=0,014$). Отже, встановлено, що гіперхолестеринемія більш характерна для жінок старшого віку, а підвищені рівні ТГ і ХС ЛПДНЩ - для вагітних, запліднення яких відбулося природним шляхом. При цьому зазначено, що підвищені рівні загального ХС, його фракції ХС ЛПНЩ на тлі зниження продукції ХС ЛПВЩ тісно асоціюються з ризиком пізніх репродуктивних втрат.

Дослідження асоціативних зв'язків концентрації PAI-1 у плазмі крові, поліморфізмів гена PAI-1 і показників ліпідного профілю в тематичних вагітних також підтвердило достовірні кореляції між ними (рис.3.3).

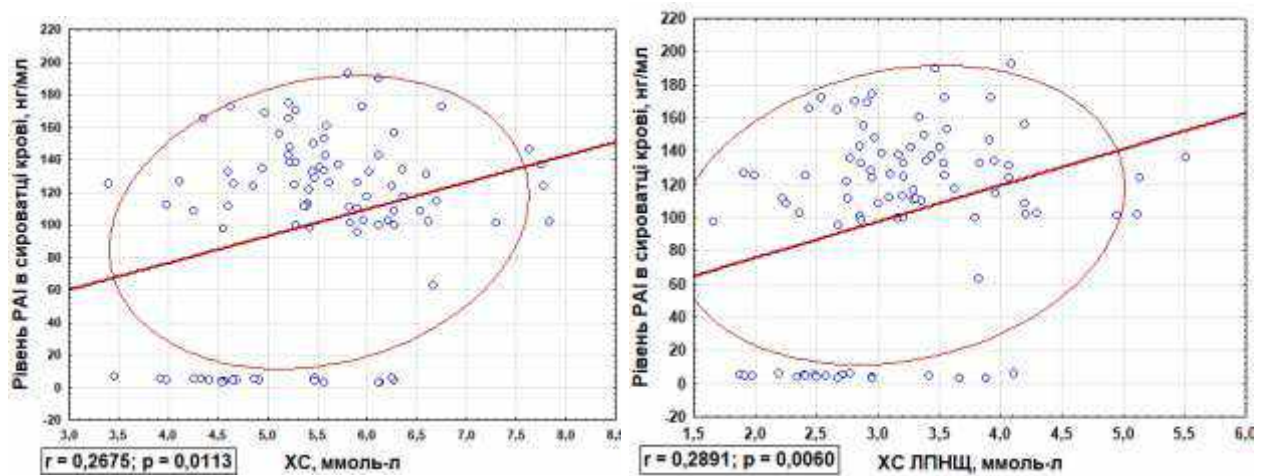


Рис. 3.3. Кореляційні зв'язки між рівнями інгібітора активатора плазміногену людини-1, загального холестерину та його фракції ліпопротеїдів низької щільності в сироватці крові жінок із втратами вагітності в I триместрі.

Підвищені рівні ХС і його фракції ЛПНЩ прямо корелювали як із високою концентрацією PAI-I ($r=0,268$, $p=0,011$ і $r=0,289$, $p=0,006$), так і з поліморфізмами гена PAI-1 ($r_s=0,217$, $p=0,020$ і $r_s=0,279$, $p=0,003$).

Отримані за результатами аналізу асоціативні зв'язки між анамнестичними даними, типом поліморфізму гена PAI-1 і показниками ліпідного обміну засвідчили, що модифіковані ліпопротеїди, особливо окислені ХС ЛПНЩ і окислені ХС ЛПДНЩ, а за достатньої концентрації навіть нативні ЛПНЩ, можуть відігравати роль основного патогенетичного механізму виникнення ендотеліальної дисфункції. Додатковий вплив рівнів ХС ЛПНЩ на регуляцію рівня PAI-1 у пацієток із різними поліморфізмами

гена PAI-1 призводить до порушення імплантації, перешкоджає повноцінній інвазії трофобласта та процесам неоангіогенезу.

Отже, механізми, що лежать в основі виникнення ендотеліальної дисфункції, залежно від типу патології й додаткових чинників ризику можуть бути різними. Сьогодні слід динамічно розглядати і вивчати нетромботичні ефекти тромбофілії в патогенезі ранніх і пізніх втрат вагітності.

3.4. Комплексний аналіз асоціативних зв'язків між показниками клітино-гуморального імунітету, про- та протизапальних цитокинів в жінок із втратою вагітності в першому триместрі залежно від встановленого поліморфізму гена PAI-1

В останні роки з'явилися роботи, які доводять, що причиною переривання вагітності на ранніх термінах можуть бути імунні порушення [70, 210, 312]. Імунна система є однією з найважливіших систем організму, що захищають матір від впливу факторів зовнішнього середовища і запобігають відторгненню плода.

Враховуючи знання про те, що в 80% випадків причиною повторних переривань вагітності є імунологічні, міжнародними експертами було введено нове поняття – ЗНВ імунологічної етіології (Recurrent Spontaneous Abortion of Immunological Origin-RSAI). Припускають, що однією з причин RSAI є порушення балансу прозапальних цитокинів [6, 8, 103, 132]. ЗНВ може бути наслідком порушення імунного гомеостазу матері та плода. Ремоделювання спіральних артерій матки матері є одним із ключових етапів нормального росту та розвитку плода. Для правильної плацентації необхідно адекватне постачання кисню, що досягається за рахунок відповідних судинних змін. Розвиток тканин плода створює потенційну імунологічну проблему, оскільки плід може експресувати батьківські антигени та, в деяких випадках, антигени донора гамет. Імунна система матері активно реагує на антигени плода, і

порушення регуляції цієї взаємодії може частково пояснювати ускладнення вагітності, такі як викидні та ЗНВ [68, 115, 127, 145, 154, 318, 320, 330].

Особлива роль в процесі імплантації та нормальному перебігу належить натуральним кілерам периферичної крові (англ. peripheral blood natural killer cells, pNK), які під час вагітності мігрують у матку, де беруть участь у формуванні та розвитку плацентарної тканини [61, 303]. Процес ендотеліальної мімікрії трофобласта регулюється дією ряду цитокінів, включаючи чинник некрозу пухлини-альфа (TNF- α) й інтерлейкін-6 (ІЛ-6), які продукуються класично активованими макрофагами (макрофаги М1). Порушення цих процесів пов'язане з розвитком ускладнень вагітності, зокрема невиношуванням вагітності та гіпертензивними порушеннями [79, 317]. На ранніх термінах вагітності макрофаги М1 сприяють імплантації ембріона та захищають плід від інфекції.

Ендометріальні uNK (англ. uterine natural killer cells) клітини відіграють істотну роль процесі імплантації та децидуалізації ендометрію [282]. Вони беруть участь у складних взаємовідносинах між клітинами та їх цитокінами в імунній системі матері, порушення балансу яких здатне призводити до патології вагітності. До таких цитокінів, крім інтерлейкінів, належать інтерферони (англ. interferon, IFN), продукція яких та їх дія становлять найважливіший механізм уродженого імунітету. Особливо відзначимо, що такі клітини імунної системи, як Т-лімфоцити, моноцити/макрофаги здатні синтезувати інтерферон гама (IFN- γ) [249, 282]. На ранніх етапах вагітності uNK клітини виділяють фактор зростання ендотелію судин (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), який є основним фактором регуляції ангіогенезу [157]. NK клітини зменшують продукцію фактора некрозу пухлини (англ. tumor necrosis factor, TNF- α), продукцію ІЛ-2 та IFN- γ Т-лімфоцитами, а також зменшують продукцію ІЛ-12 макрофагами, що сприяє індукції імунної толерантності до плоду [82]. За даними літератури, у генезі ранніх втрат ЗНВ істотна роль надається високому рівню натуральних кілерів периферичної крові pNK [229]. В даний час не з'ясовано причину підвищення

активності цитотоксичних клітин НК, яка може призвести до переривання вагітності на ранніх термінах [257].

Враховуючи дані світових досліджень, вважаємо актуальним вивчення питання розвитку плацентарної дисфункції у вагітних при наявності мутації гену PAI-1, залежно від виявленого поліморфізму, у поєднанні із дослідженням імунологічних механізмів контролю розвитку плаценти та дослідження активності фібринолітичної системи. Саме цим змінам, а саме вивченню асоціацій між показниками клітино-гуморального імунітету, про- та протизапальних цитокінів, рівнем PAI-1 в сироватці крові та варіантом поліморфізму гена PAI-1 у жінок із ранніми репродуктивними втратами й було присвячене одне із завдань роботи.

Відомо, що в процесі інвазії трофобласта відбувається зміна епітеліального фенотипу на ендотеліальний, тобто у процесі інвазії й перебудови він набуває властивість і функції ендотелію, включаючи його антикоагулянтний і протизапальний фенотип і здатність експресувати цілий ряд біологічно активних речовин [79, 317]. Процес ендотеліальної мімікрії трофобласта регулюється дією ряду цитокінів, включаючи TNF- α й IL-6, які продукуються класично активованими макрофагами (макрофаги M1). Порушення цих процесів пов'язане з розвитком ускладнень вагітності, зокрема із НВ та гіпертензивними порушеннями [79, 317]. На ранніх термінах вагітності макрофаги M1 сприяють імплантації ембріона та захищають плід від інфекції. Саме тому, ми вивчали їх рівень.

Додатково, згідно із дизайном дослідження, досліджували рівень IL-4, який безпосередньо індукує активацію альтернативно активованих макрофагів (макрофагів M2), IL-10, який за дизайном теж вивчався, та трансформуючого фактора росту- β (TGF- β). Як частина поляризованої відповіді Т-хелперів 2 типу (Th2) макрофаги M2 беруть участь в очищенні від апоптотичних клітин та ремоделюванні тканин. Додатково результатом цих змін є рекрутування клітин Th2 та посилення поляризованих відповідей Th2. Вони мають імуносупресивні властивості. Макрофаги M2 забезпечують імунотолерантне

середовище для плода протягом усієї вагітності [35, 123, 128, 129, 186, 231, 267, 288].

Таким чином, макрофаги – типові пластичні клітини, здатні змінювати фенотип і схильні до впливу навколишнього середовища. Тому для імплантації та плавного розвитку ембріона в системі матері та плода необхідно забезпечити баланс макрофагів М1 та М2. Завдяки цьому розумінню ми й планували дизайн нашого дослідження.

Таблиця 3.8

Характеристика гуморальної ланки імунітету, Me [25%; 75%]

Показник	I група – поліморфізм РАІ-1 (675 5G>5G) (n=20)	II група – поліморфізм РАІ-1 (675 5G>4G) (n=53)	III група – поліморфізм РАІ-1 (675 4G>4G) (n=42)	Референтний інтервал	Відмінності між групами*
Фактор некрозу пухлинного альфа (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	$p_H=0,601$, $p_{1:2}=1,00$, $p_{1:3}=1,00$, $p_{2:3}=1,00$
Інтерлейкін-6, пг/мл	2,40 [1,60; 3,55]	3,60 [1,90; 5,90]	2,90 [1,90; 3,62]	до 6	$p_H=0,058$, $p_{1:2}=\mathbf{0,045}$, $p_{1:3}=1,00$, $p_{2:3}=0,102$
Інтерлейкін-4, пг/мл	35,8 [27,8; 41,3]	72,6 [65,3; 89,0]	112,3 [65,3; 133,9]	<65,18	$p_H<\mathbf{0,001}$, $p_{1:2}<\mathbf{0,001}$, $p_{1:3}<\mathbf{0,001}$, $p_{2:3}=\mathbf{0,042}$
Інтерлейкін-10, пг/мл	5,44 [5,00; 6,01]	6,49 [6,12; 7,15]	6,15 [5,75; 6,93]	<9,1	$p_H<\mathbf{0,001}$, $p_{1:2}<\mathbf{0,001}$, $p_{1:3}=\mathbf{0,025}$, $p_{2:3}=0,432$

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

Підвищення рівнів TNF- α понад нормативні значення було зафіксовано у 1 (5,0%), 9 (17,0%) та 7 (16,7%) жінок відповідно по групах. Тобто, частота

підвищення рівня TNF- α була суттєво вищою у жінок із патологічними варіантами поліморфізму гена PAI-1 порівняно з гомозиготами за диким типом. Однак, нами не виявлено вірогідних розбіжностей між показником TNF- α у жінок усіх тематичних груп (табл. 3.8).

Перевищення рівня IL-4 референтної межі виявлено у 1 (5,0%), 25 (47,2%) та 26 (61,9%) пацієток відповідно. Таким чином, частота підвищення IL-4 прогресивно зростала зі збільшенням “патологічного навантаження” поліморфізму гена PAI-1, досягаючи максимальних значень у гомозиготних носіїв алеля 4G.

При аналізі показників IL-6 не зареєстровано жодного перевищення його рівня в I групі. В той час, як в II групі підвищений його рівень спостерігався у 9 (17,0%) жінок, а в III групі – в одному (2,4%) випадку. Отже, найвища частота гіперпродукції IL-6 була характерна для гетерозиготного варіанту поліморфізму гена PAI-1 (5G>4G).

При аналізі показників рівня IL-6 вірогідні розбіжності виявлені між показниками у групі I та групою II.

Показники рівня IL-10 відповідали нормативному коридору в 100% випадків у пацієток усіх груп спостереження. Це може свідчити на користь збереження базової протизапальної регуляції незалежно від варіанта поліморфізму гена PAI-1.

Отже, найбільш виражені імунологічні відхилення у вигляді гіперпродукції прозапальних (TNF- α , IL-6) та Th2-асоційованого цитокіну IL-4 спостерігалися у жінок із патологічними варіантами поліморфізму гена PAI-1, особливо за гомозиготного носійства алеля 4G, що підтверджує участь імунних механізмів у формуванні ранніх репродуктивних втрат у цієї категорії пацієток.

Поєднання змін цитокінового профілю з порушеннями показників гемостазу у жінок-носіїв патологічних алелів гена PAI-1 свідчить про мультифакторний характер патогенезу ранніх репродуктивних втрат, у якому імунна активація реалізується на тлі гіпофібринолітичного стану. Отримані

дані підтверджують тісний взаємозв'язок між імунними та коагуляційними механізмами регуляції ранніх етапів гестації.

За даними кореляційного аналізу встановлено тісні зв'язки підвищеного рівня ІЛ-4 з рівнем РАІ в сироватці крові – $r_s=0,601$ ($p<0,001$) та поліморфізмом гена РАІ-1 – $r_s=0,647$ ($p<0,001$). Збільшений рівень ІЛ-4 достовірно асоціювався з ранніми втратами вагітності в анамнезі (до 12 тижнів) – $r_s=0,296$ ($p=0,002$), а також із більш раннім терміном гестації на момент переривання вагітності – $r_s=-0,244$ ($p=0,012$). Менш виражені, але достовірні асоціативні зв'язки встановлено між підвищеним рівнем ІЛ-10 з рівнем РАІ – $r_s=0,255$ ($p=0,009$) та поліморфізмом гена РАІ-1 – $r_s=0,196$ ($p=0,046$), а також з рівнем ІЛ-4 – $r_s=0,193$ ($p=0,049$).

Отже, виявлені асоціативні зв'язки довели, що важливою патогенетичною ланкою є імунно-опосередкована регуляція експресії РАІ-1. Поляризація макрофагів під впливом ІЛ-4 та ІЛ-13 активує СТАТ6-залежні сигнальні шляхи, що призводить до підвищеної експресії і секреції РАІ-1, формуючи фенотип тканинного ремоделювання, характерний для Th2-орієнтованого імунного середовища [109, 199]. Водночас підвищення рівня ІЛ-10 у жінок із втратою вагітності в першому триместрі, імовірно, відображає компенсаторну регуляторну відповідь на локальне ушкодження децидуальної тканини та активацію запалення, а не є первинним індуктором гіпофібринолізу. Це узгоджується з експериментальними та клінічними даними, що демонструють здатність ІЛ-10 зменшувати запально-індуковану коагуляційну активацію та модулювати систему фібринолізу [199].

Безпосередньо, у пацієнток із ранніми втратами вагітності підвищення РАІ-1 часто співіснує з Th2/регуляторним цитокиновим профілем (ІЛ-4, ІЛ-10). ІЛ-4 може безпосередньо індукувати РАІ-1 через СТАТ6-залежні механізми, тоді як ІЛ-10, імовірно, відображає компенсаторну регуляторну відповідь на порушену імплантацію, а не є первинним драйвером гіпофібринолізу. Аналіз асоціативних зв'язків між клітинно-гуморальними показниками імунітету, профілем про- та протизапальних цитокинів (ІЛ-4, ІЛ-10) та рівнем РАІ-1 з

урахуванням поліморфізму PAI-1 675 4G/5G дозволяє розглядати втрату вагітності в першому триместрі як результат комплексної взаємодії генетичних, імунних і гемостатичних чинників, а не ізольованої тромбофілічної або імунологічної патології [109, 199].

За даними дисперсійного аналізу Краскела-Уолліса виявлено тенденцію до збільшення продукції ІЛ-6 у сироватці крові вагітних жінок із гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 ($p_H=0,058$). Крім того, підвищений рівень ІЛ-6 достовірно асоціювався з високою частотою мимовільних абортів в анамнезі у жінок з НВ – $rs=0,318$ ($p<0,001$).

З огляду на біологічну правдоподібність та напрямок ефекту, зазначена тенденція може свідчити про наявність проміжного або дозозалежного впливу гетерозиготного варіанту 4G/5G на прозапальний імунний фенотип, що узгоджується з даними літератури щодо функціональної ролі цього поліморфізму в умовах імунної та ендотеліальної активації [146, 174, 289].

Важливим є те, що підвищений рівень ІЛ-6 достовірно асоціювався з високою частотою мимовільних абортів в анамнезі у жінок із НВ, про що свідчить позитивний кореляційний зв'язок середньої сили ($rs=0,318$; $p<0,001$). Отримані дані узгоджуються з результатами клінічних і експериментальних досліджень, які демонструють, що хронічна або рецидивна активація ІЛ-6-залежних сигнальних шляхів (зокрема JAK/STAT3) формує стійкий прозапальний фон у децидуальній тканині, знижує толерантність материнського імунітету до напівалотрансплантата та сприяє повторюваним репродуктивним втратам [176, 207, 211, 259].

Крім того, ІЛ-6 тісно пов'язаний із регуляцією системи гемостазу: показано, що ІЛ-6 стимулює експресію PAI-1 у ендотеліальних клітинах і моноцитах, посилюючи інгібування фібринолізу та сприяючи формуванню про-тромботичного і про-запального мікросередовища [84, 143]. У цьому контексті виявлена асоціація між рівнем ІЛ-6, генетично зумовленими варіаціями PAI-1 та частотою мимовільних абортів може відображати єдиний патогенетичний контур, у межах якого поєднання генетичної схильності до

підвищеної експресії PAI-1 і системної прозапальної активації (IL-6) підвищує ризик ранніх втрат вагітності.

Отже, отримані результати підтверджують доцільність розгляду IL-6 як інтегративного маркера повторних гестаційних втрат та потенційного медіатора взаємодії між імунними та гемостатичними порушеннями у жінок із поліморфізмом гена PAI-1. Навіть за відсутності формальної статистичної значущості міжгенотипних відмінностей ($p \approx 0,05$), виявлені тенденції мають клініко-біологічну значущість і потребують інтерпретації в контексті багатофакторної природи НВ [162, 259].

Аналіз характеристик гуморальної ланки імунітету не виявив достовірних розбіжностей між показниками жінок тематичних груп, що наведено в таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Характеристика гуморальної ланки імунітету, $M \pm m$ (95% ДІ) або Me [25%; 75%]

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)	Рефе- рентний інтервал	Відмінност і між групами*
Імуногло- булін А (IgA, сироватка), г/л	1,88±0,23 (1,39-2,37)	2,08±0,15 (1,78-2,38)	1,82±0,13 (1,56-2,08)	0,7-4,0	$p_F=0,387$ $p_{1:2}=0,411$, $p_{1:3}=0,811$, $p_{2:3}=0,320$
Імуногло- булін М (IgM, сироватка), г/л	1,57±0,16 (1,23-1,91)	1,62±0,11 (1,40-1,84)	1,56±0,10 (1,37-1,75)	0,4-2,3	$p_F=0,919$ $p_{1:2}=0,800$, $p_{1:3}=0,952$, $p_{2:3}=0,770$
Імуногло- булін G (IgG, сироватка), г/л	11,93±0,54 (10,77-13,09)	11,90±0,37 (11,13-12,66)	11,16±0,38 (10,39-11,94)	7,0-16,0	$p_F=0,326$ $p_{1:2}=0,958$, $p_{1:3}=0,284$, $p_{2:3}=0,277$

Продовж. табл. 3.9

Показник	I група - поліморфізм РАІ-1 (675 5G>5G) (n=20)	II група - поліморфізм РАІ-1 (675 5G>4G) (n=53)	III група - поліморфізм РАІ-1 (675 4G>4G) (n=42)	Рефе- рент- ний інтервал	Відмінност і між групами*
Імуногло- булін Е (IgE загальний, сироватка), г/л	24,9 [22,2; 69,2]	34,1 [11,2; 85,3]	50,5 [17,9; 83,5]	<100	$p_H=0,661$, $p_{1:2}=1,00$, $p_{1:3}=1,00$, $p_{2:3}=1,00$
Комплемент (С3С компонент), г/л	1,06±0,05 (0,97-1,16)	1,06±0,03 (0,99-1,13)	1,03±0,02 (0,99-1,08)	0,9-1,8	$p_F=0,763$ $p_{1:2}=0,887$, $p_{1:3}=0,552$, $p_{2:3}=0,621$
Комплемент (С4 компонент), г/л	0,19±0,02 (0,16-0,23)	0,20±0,01 (0,18-0,22)	0,21±0,01 (0,19-0,23)	0,1-0,4	$p_F=0,694$ $p_{1:2}=0,663$, $p_{1:3}=0,416$, $p_{2:3}=0,664$

Примітка: * - вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за дисперсійним аналізом ANOVA (p_F) або Краскела-Уолліса (p_H) та між парами груп ($p_{1:2}$, $p_{1:3}$, $p_{2:3}$) за критеріями Дункана або Данна.

Згідно із метою дослідження була проведена оцінка активності субпопуляції лімфоцитів в крові тематичних жінок (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Оцінка субпопуляції лімфоцитів в крові, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	I група – полімор- фізм РАІ-1 (675 5G>5G) (n=20)	II група – полімор- фізм РАІ-1 (675 5G>4G) (n=53)	III група – полімор- фізм РАІ-1 (675 4G>4G) (n=42)	Референт- ний інтервал	Відмін- ності між групами*
Т-лімфоцити (CD3+, CD19-), %	74,8±0,8 (73,1-76,6)	75,0±1,0 (73,0-77,0)	76,6±0,8 (74,9-78,3)	54-83	$p_F=0,331$, $p_{1:2}=0,900$, $p_{1:3}=0,242$, $p_{2:3}=0,263$
Т-хелпери / Т- індуктори (CD4+, CD8-), %	44,7±1,7 (41,1-48,4)	47,0±1,1 (44,8-49,3)	48,0±0,9 (46,2-49,7)	28-58	$p_F=0,213$, $p_{1:2}=0,182$, $p_{1:3}=0,078$, $p_{2:3}=0,586$

Продовж. табл. 3.10

Т-супресори / Т-цитотоксичні клітини (CD4-, CD8+), %	26,0±1,4 (23,1-28,8)	24,5±0,9 (22,6-26,4)	24,7±0,9 (22,9-26,4)	21-35	$p_F=0,635$, $p_{1:2}=0,362$, $p_{1:3}=0,386$, $p_{2:3}=0,915$
Імунорегуляторний індекс (CD4+, CD8- / (CD4-, CD8+)	1,92±0,21 (1,49-2,35)	2,09±0,14 (1,82-2,37)	2,07±0,09 (1,88-2,25)	1,2-3,2	$p_F=0,721$, $p_{1:2}=0,432$, $p_{1:3}=0,479$, $p_{2:3}=0,895$
Цитотоксичні клітини (CD3+, CD56+), %	5,83±0,38 (5,03-6,62)	5,14±0,37 (4,39-5,88)	4,10±0,29 (3,52-4,69)	3-8	$p_F=0,005$, $p_{1:2}=0,188$, $p_{1:3}=0,002$, $p_{2:3}=0,048$
НК-клітини (CD3-, CD56+), %	9,97±0,64 (8,63-11,30)	10,63±0,87 (8,88-12,38)	11,11±0,78 (9,53-12,69)	5-15	$p_F=0,700$, $p_{1:2}=0,602$, $p_{1:3}=0,403$, $p_{2:3}=0,709$
В-лімфоцити (CD3-, CD19+), %	10,21±0,72 (8,71-11,71)	9,88±0,46 (8,95-10,81)	7,71±0,47 (6,77-8,65)	5-14	$p_F=0,001$, $p_{1:2}=0,674$, $p_{1:3}=0,003$, $p_{2:3}=0,006$
Моноцити/макрофаги (CD14), %	7,43±0,31 (6,77-8,08)	7,14±0,30 (6,52-7,75)	7,13±0,25 (6,63-7,64)	6,0-13,0	$p_F=0,781$, $p_{1:2}=0,500$, $p_{1:3}=0,525$, $p_{2:3}=0,997$
Загальний лейкоцитарний антиген (ЗЛА, CD45), %	98,9±0,4 (98,1-99,7)	99,2±0,1 (99,1-99,4)	99,0±0,1 (98,8-99,2)	95,0-100,0	$p_F=0,371$, $p_{1:2}=0,182$, $p_{1:3}=0,580$, $p_{2:3}=0,385$

Примітка: * - вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за дисперсійним аналізом ANOVA (p_F) та між парами груп ($p_{1:2}$, $p_{1:3}$, $p_{2:3}$) за критерієм Дункана.

Перевищення показника рівня CD3⁺-лімфоцитів не зафіксовано в жодному випадку у пацієток I групи. В той час, як підвищення цього показника спостерігалось у 2 (4,7%) та 3 (7,1%) жінок відповідно в II та III групі.

Підвищення рівнів CD4⁺-лімфоцитів зафіксовано у 1 (5,0%), 2 (4,7%) та 2 (4,8%) жінок відповідно по групах. При цьому випадків зниження цього показника не виявлено в жодному випадку.

У I клінічній групі вихід $CD8^+$ -лімфоцитів за межі референтних значень зафіксовано у 5 (25,0%), 18 (41,9%) та 13 (31,0%) жінок відповідно по групах, переважно за рахунок зниження показника: 4 (20,0%), 15 (34,9%) та 12 (28,6%) випадки; рідше за рахунок підвищення: 1 (5,0%), 3 (7%) та 1 (4,76%) випадок.

Імунорегуляторний індекс ($CD4^+/CD8^+$; референтний інтервал 1,2–3,2).

В I клінічній групі вихід імунорегуляторного індексу за межі референтних значень (1,2–3,2) зафіксовано у 4 (20,0%) жінок, пропорційно за рахунок підвищення та зниження цього показника – по 2 (10%) випадки. У II клінічній групі відхилення $CD4^+/CD8^+$ від норми спостерігалось у 3 жінок (13,2%), у більшості випадків за рахунок зниження – 2 (3,77%) пацієнтки. В III клінічній групі відхилення не зафіксовані.

Серед пацієнток I клінічної групи підвищення показника цитотоксичних клітин $CD3^+CD56^+$ зафіксовано в 2 (10%) випадках. В II клінічній групі відхилення цього показника від норми (3-8%) спостерігалось у 4 (7,5%) жінок, рівною мірою за рахунок підвищення та зниження – по 2 (3,77%) випадки. У 10 (23,8%) жінок III клінічній групі зафіксовано зниження показника $CD3^+CD56^+$ -клітин.

Особлива роль у процесі імплантації та нормальному перебігу належить натуральним кілерам периферичної крові (англ. peripheral blood natural killer cells, pNK), які під час вагітності мігрують до матки, де беруть участь у формуванні та розвитку плацентарної тканини [157, 249]. Ендоетріальні uNK (англ. uterine natural killer cells) клітини відіграють істотну роль у процесі імплантації та децидуалізації ендометрію [157, 249]. Вони беруть участь у складних взаємовідносинах між клітинами та їх цитокінами в імунній системі матері, порушення балансу яких може призводити до патології вагітності. До таких цитокінів, крім інтерлейкінів (англ. interleukins, IL), відносяться інтерферони (англ. interferon, IFN), продукція яких і їх дія складають найважливіший механізм вродженого імунітету. Особливо відзначимо, що такі клітини імунної системи, як Т-лімфоцити, моноцити/макрофаги здатні синтезувати інтерферон гамма (IFN- γ) [249, 282]. На ранніх етапах вагітності

uNK клітини виділяють фактор росту ендотелію судин (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), який є основним фактором регуляції ангиогенезу [157]. NK клітини зменшують продукцію TNF- α , продукцію IL-2 та IFN- γ Т-лімфоцитами, а також зменшують продукцію IL-12 макрофагами, що сприяє індукції імунної толерантності по відношенню до плоду [82]. За даними літератури, в генезі ранніх втрат ЗНВ істотна роль відводиться високому рівню натуральних кілерів периферичної крові pNK [229]. На даний час не з'ясована причина підвищення активності цитотоксичних NK клітин, яка може призвести до переривання вагітності на ранніх термінах [257].

Аналіз показника NK-клітин (CD3⁻, CD56⁺) у жінок тематичних груп визначив істотно більш рідке підвищення їх активності у жінок із здоровим гомозиготним поліморфізмом гена PAI-1 – одна (5%) пацієнтка в I групі. Також в одному (5%) випадку мова йшла про зниження їхньої активності до 4,3%.

В II групі відхилення NK-клітин від норми спостерігалось у 14 (26,42%) жінок, переважно за рахунок підвищення показника 9 (16,98%) від загальної кількості жінок у групі). В III клінічній групі вихід NK-клітин за межі референтних значень зафіксовано у 16 жінок (38,1%), з домінуванням підвищених значень в 11 (26,2%) випадках.

У I клінічній групі вихід В-лімфоцитів (CD3⁻, CD19⁺) за межі рекомендованих значень зафіксовано у 1 (5,0%) жінки за рахунок підвищення показника до 19,9% при референтному інтервалі 5-14%. У II клінічній групі відхилення В-лімфоцитів від норми спостерігалось у 6 жінок (11,32%), за рахунок підвищення показника у 4 (7,55%) жінок та зниження — у 2 (3,77%) жінок. У III клінічній групі зміни показника В-лімфоцитів спостерігалися у 10 жінок (23,8%), переважно за рахунок зниження показника у 8 (19,04%) жінок з мінімальним його значенням 2,1%, тоді як підвищення відзначалося у 2 (4,76%) пацієнток.

В I клінічній групі вихід рівня CD14⁺-клітин за межі референтних значень не зафіксовано (6,0-13,0%). У II клінічній групі вихід CD14⁺-клітин за

межі референтних значень зафіксовано у 4 жінок (10,8%): по 2 (3,77%) випадки підвищення та зниження його значення. Серед пацієток III клінічної групи зниження показника виявлено в 4 (9,5%) випадках.

Загальний лейкоцитарний антиген (CD45⁺) був підвищений у 2 (10%) жінок I групи, зниження цього показника нижче 95% спостерігалось у 3 (15%) пацієток. У II та III клінічних групах відхилень CD45⁺ від референтних значень не виявлено.

Таким чином, відхилення субпопуляцій лімфоцитів від референтних значень у жінок з невиношуванням вагітності мали різну частоту та спрямованість залежно від клінічної групи. Найменша кількість відхилень виявлена у жінок I клінічної групи, тоді як у II та особливо у III клінічних групах відзначалося зростання частоти порушень клітинної та гуморальної ланок імунітету, насамперед за рахунок змін Т-цитотоксичних клітин, НК-клітин, цитотоксичних CD3⁺CD56⁺-клітин та В-лімфоцитів. Для II групи характерним було переважання зниження рівня CD8⁺-лімфоцитів, тоді як у III групі відхилення частіше поєднували зниження цитотоксичних і В-клітин з підвищенням НК-клітин. Отримані дані свідчать про поступове формування імунного дисбалансу у жінок із патологічними варіантами поліморфізму гена PAI-1.

Відзначено позитивний кореляційний зв'язок між субпопуляціями лімфоцитів CD3⁺ та В-лімфоцитами (CD19⁺) – $rs=0,389$ ($p<0,001$). Цей зв'язок між Т- та В-лімфоцитами свідчить про скоординовану активацію адаптивної імунної системи у відповідь на абортивний стрес.

Встановлено помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем CD4⁺ та рівнем PAI-1 в сироватці крові $rs=0,296$ ($p=0,002$). Таким чином, вищі рівні CD4⁺ асоціюються із сформованим дисбалансом гемостазу при поліморфізмах в гені PAI-1, що може свідчити про імунну активацію, як відповідь на тромботичний ризик.

Більш активні CD4+ лімфоцити (за результатами РБТЛ-тесту) прямо корелюють з підвищеним рівнем ІЛ-6, підтверджуючи прозапальний статус цих пацієнток – $rs=0,468$ ($p<0,001$).

В ході статистичного аналізу встановлено значний кореляційний зв'язок між показником імунорегуляторного індексу (CD4+/CD8+) та ранніми втратами вагітності – $rs=0,344$ ($p<0,001$). Вищий імунорегуляторний індекс (тобто переважання хелперних функцій над цитотоксичними) статистично асоціюється з більшою частотою втрат на ранніх термінах. Це свідчить про дисбаланс між Th1 та Th2 типами імунної відповіді, зміщеною в бік Th2, що недостатня для підтримки імуносупресії на ранніх термінах вагітності.

Найсильніший виявлений обернений зв'язок був виявлений між субпопуляціями імунних клітин – НК-клітини (CD3-/CD56+) та В-лімфоцити (CD19+): $rs=-0,689$ ($p<0,001$). Зростання кількості НК-клітин прямо пов'язано із зниженням В-лімфоцитів, що вказує на їхню конкурентну активацію в імунній відповіді на рівні адаптивного імунітету.

Помірна позитивна кореляція між НК-клітинами та CD14+ моноцитами ($rs = 0,267$, $p = 0,004$) демонструє скоординовану активацію природженої імунної відповіді на рівні "цитокін-залежної синхронізації". В свою чергу позитивний кореляційний зв'язок CD3+CD56+ та CD4+ хелпери – $rs=0.468$, ($p<0,001$) демонструє кооперативну імунну відповідь: цитотоксичні Т-клітини активуються паралельно з CD4+ Т-хелперами.

Аналіз функціональної активності імунних клітин (ЦІК), який наведений в таблиці 3.11, не виявив вірогідних розбіжностей по групах.

Таблиця 3.11

Функціональна активність імунних клітин / ЦІК, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	I група – полімор- фізм PAI-1 (675 5G>5G) (n=20)	II група – полімор- фізм PAI-1 (675 5G>4G) (n=53)	III група – полімор- фізм PAI-1 (675 4G>4G) (n=42)	Референт- ний інтервал	Відмін- ності між групами*
Фагоцитарна активність нейтрофілів (НСТ-тест): Спонтанна, опт. од.	112,1±1,7 (108,6- 115,6)	111,2±1,8 (107,5- 114,9)	110,8±1,2 (108,2- 113,3)	80,0-125,0	$p_F=0,867$, $p_{1:2}=0,696$, $p_{1:3}=0,602$, $p_{2:3}=0,867$
Індукована, опт. од.	245,0±8,4 (227,4- 262,6)	234,9±4,6 (225,6- 244,2)	237,2±4,3 (228,5- 245,8)	150,0-380,0	$p_F=0,470$, $p_{1:2}=0,224$, $p_{1:3}=0,316$, $p_{2:3}=0,770$
Фагоцитарний індекс	2,10±0,05 (1,99-2,20)	2,12±0,04 (2,05-2,20)	2,14±0,03 (2,07-2,21)	1,5-3,0	$p_F=0,747$, $p_{1:2}=0,614$, $p_{1:3}=0,455$, $p_{2:3}=0,769$
Проліферативна активність лімфоцитів (РБТЛ) з мітогеном кон. А, опт. од.	1,39±0,04 (1,31-1,47)	1,36±0,03 (1,31-1,42)	1,35±0,02 (1,31-1,39)	1,2-1,68	$p_F=0,585$, $p_{1:2}=0,461$, $p_{1:3}=0,310$, $p_{2:3}=0,729$
Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК, великі), опт. од.	6,70±0,53 (5,58-7,82)	6,39±0,55 (5,28-7,51)	6,57±0,40 (5,77-7,37)	До 20	$p_F=0,922$, $p_{1:2}=0,702$, $p_{1:3}=0,863$, $p_{2:3}=0,813$
Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК, середні), опт. од.	76,4±2,1 (71,9-80,9)	71,2±2,3 (66,7-75,8)	74,5±1,3 (71,8-77,2)	60,0-90,0	$p_F=0,200$, $p_{1:2}=0,091$, $p_{1:3}=0,509$, $p_{2:3}=0,258$
Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК, дрібні), опт. од.	168,3±2,0 (164,2- 172,3)	164,8±3,8 (157,1- 172,6)	170,9±1,2 (168,4- 173,4)	130,0-160,0	$p_F=0,246$, $p_{1:2}=0,412$, $p_{1:3}=0,526$, $p_{2:3}=0,172$

Примітка: * - вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за дисперсійним аналізом ANOVA (p_F) та між парами груп ($p_{1:2}$, $p_{1:3}$, $p_{2:3}$) за критерієм Дункана.

Отже, можна дійти висновку, що втрата вагітності в першому триместрі є результатом комплексної взаємодії генетичних, імунних і гемостатичних чинників, що призводить до дисбалансу між ними, системою гемостаза та імуносупресією, а не ізольованої тромбофілічної або імунологічної патології.

Публікації до розділу: 2, 3, 5, 6

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ПАТОГІСТОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ ТА ЇХ ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА У ЖІНОК ІЗ РАННІМИ РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАРІАНТУ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА PAI-1

4.1. Аналіз результатів патогістологічних досліджень порушеної / перерваної вагітності протягом I триместру залежно від варіанті поліморфізма PAI-1

Патогістологічне дослідження відіграє важливу роль у виявленні раніше не діагностованих клініко-лабораторними методами захворювань та станів, які можуть бути причиною втрати вагітності у I триместрі. З урахуванням загальноприйнятих підходів при здійсненні патогістологічної діагностики, доцільним є застосування стандартизованих протоколів дослідження, які мають на меті забезпечити відтворюваність результатів серед лікарів-патологоанатомів та уніфікацію діагностичних підходів. Слід відмітити значну варіабельність гістологічних змін біологічного матеріалу порушеної / перерваної вагітності протягом I триместру, що обумовлює необхідність ретельного та системного підходу до їх патогістологічної оцінки.

У клінічній практиці патогістологічне дослідження є невід'ємною складовою для забезпечення ефективного клінічного ведення пацієнток як зі спорадичними, так і з повторними репродуктивними втратами на ранніх термінах вагітності [213, 244].

Так, патогістологічне дослідження є одним з обов'язкових критеріїв якості надання медичної допомоги, визначених Стандартом медичної допомоги «Спонтанний викидень (спонтанний аборт)», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 08 вересня 2025 року № 1400 [325]: після хірургічного лікування неповного викидня та/або завмерлої вагітності, відповідний біологічний матеріал має бути направлений на

патогістологічне дослідження, а його результати враховуються при формуванні тактики подальшого спостереження пацієнтки.

Отже, патогістологічне дослідження біологічного матеріалу порушеної / перерваної вагітності протягом I триместру має на меті зокрема наступне:

1. Виявлення раніше не діагностованих захворювань/патологічних станів матері або ембріона, які потребують активної клінічної тактики (інфекційні захворювання, міхурцевий занесок, зміни, що свідчать про анеуплоїдію, хвороби накопичення);
2. Виявлення патологічних станів, які можуть повторюватися при настанні наступних вагітностей або безпосередньо впливати на виникнення повторюваних репродуктивних втрат (хронічний гістіоцитарний інтервіллузит, порушення материнської перфузії плаценти або спадкові стани);
3. Виявлення патологічних станів, які можуть впливати на клінічне ведення наступних вагітностей (міхурцевий занесок, патологія екстраворсинчастого трофобласта).

Водночас результати патогістологічного дослідження є додатковим джерелом інформації у призначенні подальших молекулярно-генетичних досліджень.

Ключовими діагностично значущими морфологічними змінами при патогістологічному дослідженні біологічного матеріалу порушеної / перерваної вагітності протягом I триместру, які були також застосовані в цьому науковому дослідженні з огляду на його мету, доцільно вважати:

1. Патогістологічні зміни базальної пластинки (зокрема зміни судин, порушення процесів імплантації, наявність запальної інфільтрації, виявлення відкладень фібриноїду, порушення материнської перфузії);
2. Патогістологічні зміни ворсин (наявність гідропічних змін строми ворсин, дизморфічні зміни, формування цистерн);
3. Патогістологічні зміни трофобласта (наявність вільозної та екстравільозної трофобластичної гіперплазії) [196, 210].

Разом з цим, слід зазначити, що актуальна дефініція «повторної втрати вагітності» (recurrent pregnancy loss, RPL), надана European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) [75], не включає в себе такі стани як ектопічна (позатматкова) вагітність, міхурові (молярні) вагітності, а також порушення імплантації, що було частково враховано у діагностичних підходах цього дослідження.

Варто відмітити, що роль патогістологічних досліджень зокрема полягає у з'ясуванні потенційних патофізіологічних механізмів, які могли призвести до репродуктивних втрат на ранніх термінах вагітності шляхом розрізнення між собою ембріональних та плацентарних причин втрати вагітності, виявлення повторюваних патологічних патернів, а також шляхом встановлення потенційного зв'язку з генетичними та тромбофілічними порушеннями.

Водночас результати патогістологічного дослідження, як правило, відображають не першопричину ранніх репродуктивних втрат, а кінцевий патогенетичний шлях, який може бути спільним для багатьох патологічних станів, поєднуючи прояви таких явищ як ішемія, тромбоз і порушення плацентації [196, 234].

Узагальнений діагностичний алгоритм патогістологічного дослідження продемонстровано на рис.4.1.



Рис. 4.1 Алгоритм патогістологічного дослідження біологічного матеріалу порушеної/перерваної вагітності протягом I триместру, адаптований для цієї роботи з використанням стандартизованого підходу за даними [Novais Nogueira Cardoso RMA, Nogueira Cardoso PLN, Azevedo AP, Cadillá JS, Oliveira Rodrigues Amorim MGR, Rocha Gomes ME, Correia Pinto JMN. First-trimester miscarriage: A histopathological classification proposal. *Heliyon*. 2021 Mar 8;7(3):e06359. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06359. PMID: 33748461; PMCID: PMC7969342.] (зірками позначено частини алгоритму, які не використовувались в межах цієї наукової роботи з огляду на відсутність в дослідженому біологічному матеріалі ембріональних структур та інших позначених патогістологічних змін та станів).

Для патогістологічного дослідження було використано попередньо виготовлені парафінові блоки, які містили біологічний матеріал (зішкріби зі стінок порожнини матки включно з тканиною ендометрія, ворсинами хоріона, плацентарною тканиною), з яких для забезпечення належної якості та стандартизації застосованого методу було виготовлено додаткові гістологічні препарати (скельця). Біологічний матеріал було отримано після переривання вагітності в термінах до 12 тижнів відповідно до етичних вимог і стандартів біобезпеки.

Попередньо застосовані процедури гістологічної лабораторної обробки біологічного матеріалу проводились у відповідності до профільних норм наказів Міністерства охорони здоров'я України, а саме наказу Міністерства охорони здоров'я України від 06.09.2021 № 1877 «Про затвердження Порядку

проведення патологоанатомічного розтину», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 21 вересня 2021 року за № 1239/36861, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України від 21 квітня 2025 року № 693 «Деякі питання проведення прижиттєвої патологоанатомічної діагностики», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 06 травня 2025 року за № 676/44082 [323, 324].

У групі пацієток із ранніми репродуктивними втратами, які мали нормальний геном PAI-1 (група пацієток з поліморфізмом гена PAI-1 за диким типом – I група (n=20)), виявлено низку морфологічних змін, характерних для ранньої стадії зворотного розвитку після порушеної / перерваної вагітності малого терміну. Біологічний матеріал цієї групи пацієток представлений переважно екстра-ембріональними структурами, зокрема функціональним та базальним шарами ендометрія. Були виявлені вогнищеві крововиливи та ділянки лейкоцитарної запальної інфільтрації. Ворсини хоріона траплялися рідко, були дрібними, аваскулярними, з ознаками склерозу строми та атрофії синцитію. В окремих випадках спостерігалися ворсини хоріона з гіповаскуляризацією та збереженим двошаровим покриттям із клітин цитотрофобласта й синцитіотрофобласта.

У пацієток цієї групи спостерігається чітка кореляція між виявленими морфологічними змінами та строками завмирання вагітності, а також термінами її порушення / переривання. Так, у пацієток, у яких порушення / переривання вагітності відбувалось на ранніх етапах I триместру (< 8 тижнів) були виявлені такі патогістологічні зміни як незначна кількість ворсин хоріону, які є слабо васкуляризованими або аваскулярними; ворсинчастий трофобласт представлений двома шарами клітин (внутрішній шар – одноядерний цитотрофобласт, зовнішній – багатоядерний синцитіотрофобласт), розташованими циркулярно. Водночас у пацієток, у яких порушення / переривання вагітності відбулось у середині I триместру (у проміжку між 8 та 10 тижнями), спостерігалась рання колагенізація строми ворсин хоріону, а також вогнищеве збільшення об'єму дистальних ворсин із

наявністю чітко виражених капілярів. Для патогістологічних змін біологічного матеріалу пацієнток з порушенням / перериванням вагітності на пізньому етапі I триместру (> 10 тижнів) був характерним більш виражений ступінь колагенізації стромы ворсин хоріону та стовбурових ворсин.

Серед інших патогістологічних знахідок, які варто відмітити серед усіх категорій зазначеної групи пацієнток, були виявлені стромальні зміни у вигляді поєднання набряку (з розвитком міксоїдної дегенерції стромы ворсин в окремих випадках) та фіброзу, периворсинчасте відкладення фібриноїду, наявність запальної лейко-лімфоцитарної інфільтрації різного ступеня вираженості.

Децидуальна тканина мала виражену децидуалізацію, проте в деяких зразках відзначалися кістозно змінені залози (ефект ретардації), а також судини зони імплантації з характерними гравідарними змінами. У тканині ендометрія були виявлені ділянки некрозу, великі крововиливи, фібринові та червоні тромби в судинах, а також розсіяна лейкоцитарна (нейтрофільна) запальна інфільтрація.

Морфологічна картина в усіх зазначених випадках цієї групи пацієнток відповідала клінічному діагнозу порушеної / перерваної вагітності на ранньому терміні, у тому числі, з огляду на наявні клінічні дані медичної документації, було проведено клініко-морфологічну кореляцію з анембріонією та порушеною імплантацією плода. Спектр морфологічних змін, виявлених при патогістологічному дослідженні біологічного матеріалу в групі пацієнток із ранніми репродуктивними втратами, які мали нормальний геном PAI-1, продемонстровано на зображеннях, наведених нижче.

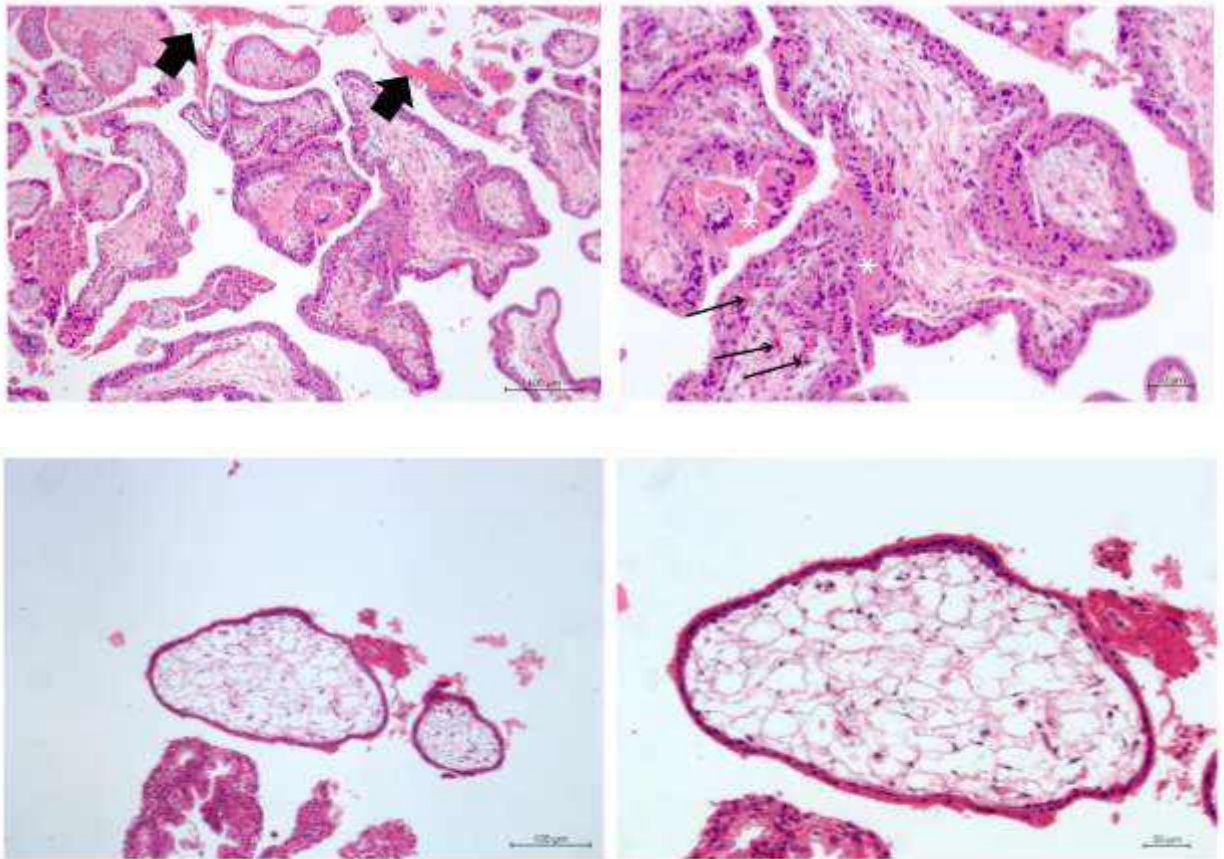


Рис. 4.2. (зверху ліворуч): ворсини хоріону різного розміру із зазубреними контурами, у міжворсинчастому просторі відмічаються скупчення еритроцитів – гематоми (відмічено стрілками). Забарвлення гематоксиліном-еозином, $\times 10$.

Рис. 4.3. (зверху праворуч): ворсини хоріону з гетерогенними змінами строми – ділянки набряку у поєднанні з вогнищевим фіброзом, в просвітах капілярів наявні ядерні еритроцити (відмічено стрілками), а також вільно розташовані між ворсинами гомогенні еозинофільні маси фібриноїду (позначено зірочками). Забарвлення гематоксиліном-еозином, $\times 20$.

Рис. 4.4 та 4.5 (внизу праворуч та ліворуч): поодинокі ворсини хоріона з вираженим набряком строми та відсутністю капілярів. Забарвлення гематоксиліном-еозином, $\times 10$ та $\times 20$ відповідно.

У групі пацієток із ранніми репродуктивними втратами з гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 (II клінічна група - $n=53$) було виявлено широкий спектр морфологічних змін, які можуть свідчити про різноманітні механізми порушення імплантації та розвитку вагітності на ранніх термінах.

У більшості випадків біологічний матеріал містив ворсини хоріона різного ступеня зрілості, а також децидуальну тканину. У зразках із наявним хоріальним мішком було виявлено ембріональні ворсини хоріона з типовими (без'ядерними) та ядерними еритроцитами в просвітах капілярів, а також

вогнищеву атрофію синцитію. Спостерігалися вогнищеві крововиливи з формуванням інфарктів та псевдоінфарктів під стінкою хоріонального мішка.

В окремих випадках морфологічні зміни відповідали внутрішньоматковій інфекції: було виявлено гнійний дифузний децидуїт із вогнищевими крововиливами, червоні та змішані тромби в судинах, продуктивний віллузіт із порожніми капілярами, а також фібринозно-десквамативний інтервіллузіт.

У випадках, пов'язаних із ендокринопатією, відзначено неповноцінну перебудову залоз (феномен ретардації, гіпоплазія) і строми ендометрія, недостатню перебудову судин у зоні імплантації. Виявлені також осередкові крововиливи в ретро- та інтрахоріальному просторі, гіпо- та аваскуляризовані ворсини хоріона з атрофічним синцитієм.

У частині зразків біологічний матеріал був представлений лише ендометрієм із ознаками ранньої стадії зворотного розвитку після порушеної вагітності малого терміну. Ворсини хоріона або структури хоріального мішка були відсутні, що ускладнювало оцінку патогістологічних ознак у цих випадках.

Результати, отримані за даними патогістологічного дослідження методом світлової мікроскопії, можуть свідчити про різноманітні патологічні механізми, які супроводжують порушення вагітності в групі з гетерозиготністю за геном PAI-1, зокрема інфекційні ураження, судинні розлади та недостатність гормональної підтримки.

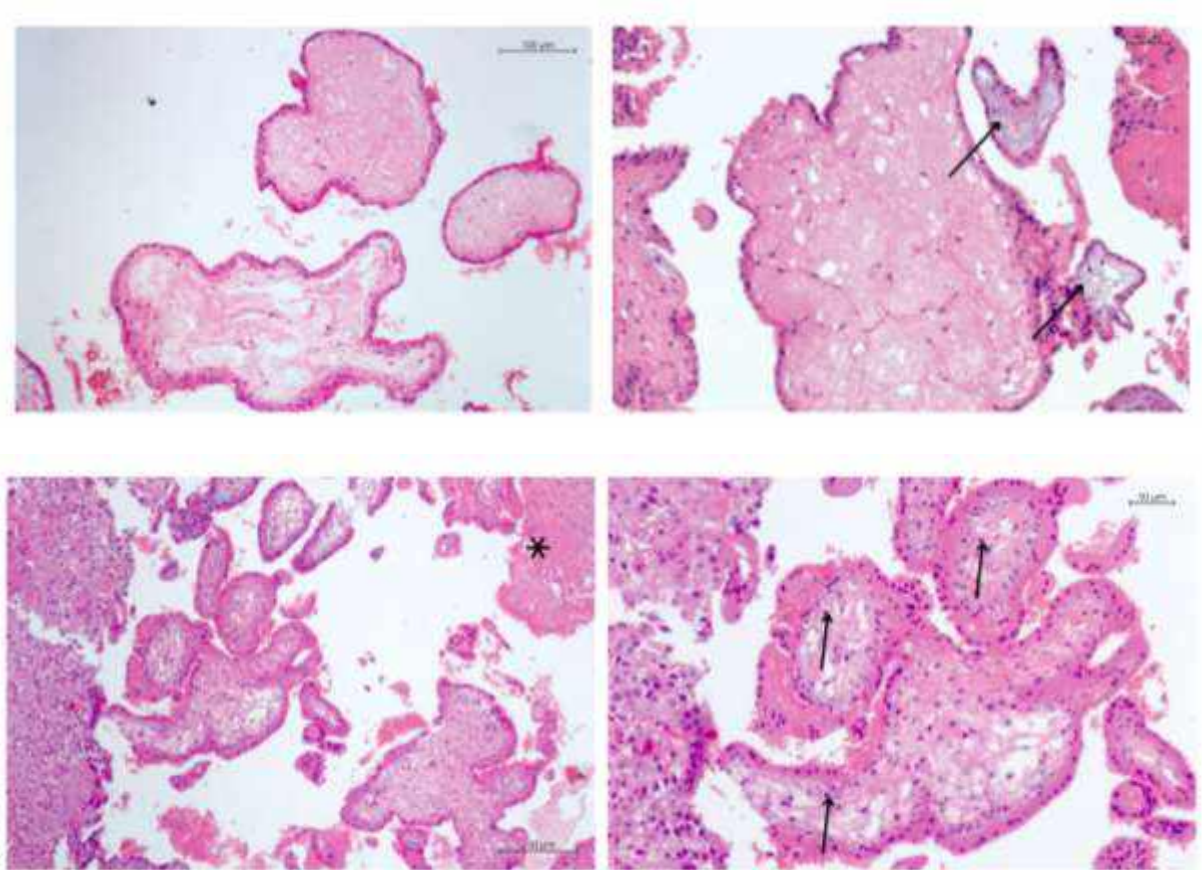


Рис. 4.6. (зверху ліворуч та праворуч): Гіповаскуляризовані та аваскулярні незрілі ворсини хоріону, в стромі відзначається виражений набряк (деякі ворсини з набряком стромі відмічено стрілками). Забарвлення гематоксиліном-еозином, $\times 10$ та $\times 20$ відповідно.

Рис. 4.7. (знизу ліворуч): Незрілі та проміжні ворсини хоріону з дизморфічними змінами (нерівномірні зазубрені контури), в міжворсинчастому просторі наявні гомогенні еозинофільні маси фібриноїду та запальний лейко-лімфоцитарний інфільтрат (позначено зірочкою). Забарвлення гематоксиліном-еозином, $\times 10$.

Рис. 4.8. (знизу праворуч): Ворсини хоріону з інфільтрацією стромі поодинокими лімфоцитами (відмічено стрілками). Вказані зміни спостерігаються у групі, яка налічує менш ніж 10 суміжних ворсин. Забарвлення гематоксиліном-еозином, $\times 20$.

У групі пацієток із ранніми репродуктивними втратами з гомозиготним патологічним поліморфізмом PAI-1 (III клінічна група - $n=42$) патогістологічне дослідження виявило значні морфологічні зміни, що свідчать про глибокі порушення імплантації та раннього розвитку вагітності.

Біологічний матеріал у всіх випадках містив ембріональні ворсини хоріона з типовими (без'ядерними) та ядерними еритроцитами в просвіті капілярів, з осередковою атрофією синцитію. Частина ворсин мала дизморфні зміни (у вигляді нерегулярної форми та контурів ворсин, наявності

поодиноких трофобластичних включень) у поєднанні з відсутністю судин. Разом з цим, дизморфний вигляд ворсин, який може бути віднесено до спектру морфологічних змін хоріонічних ворсин при немолярному аномальному каріотипі, не розглядався в цьому диференційно діагностичному контексті через низьку чутливість та специфічних таких змін. Екстраембріохоріальні структури не виявлялись.

Серед скупчень еритроцитів були наявні фрагменти ендометрія гравідарного типу та фрагменти децидуальної тканини з вогнищами фібриноїдного некрозу, крововиливами та фібриновими тромбами в судинах, а також поодинокі незрілі ворсини.

В окремих випадках біологічний матеріал містив хоріальний мішок із субтотальним продуктивним віллузітом, що супроводжувався редукцією стромальних каналів, капіляритами, вогнищевим фібринозно-ексудативним інтравілузітом. Гнійний децидуїт також був поширеною морфологічною ознакою.

У двох випадках морфологічні зміни узгоджувались з наявністю TORCH-інфекції, що підтверджується наявністю субтотального продуктивного віллузіту та виражених ознак децидуїту.

В інших випадках патогістологічні ознаки свідчили про внутрішньоматкову інфекцію, що супроводжувалася відшаруванням хоріального мішка, серозним децидуїтом із крововиливами, ретро- та інтрахоріальними гематомами, червоними тромбами в судинах. Також відзначався вогнищевий ексудативний віллузіт із редукцією капілярного русла ворсин та ексудативно-фібринозний інтравілузіт.

У всіх випадках спостерігався дизморфізм ворсин. Ендометрій мав ознаки ранньої стадії зворотного розвитку після порушеної вагітності малого терміну.

Вищеописані результати патогістологічних досліджень біологічного матеріалу цієї групи пацієнток вказують на тяжкі морфологічні порушення,

що, ймовірно, обумовлені глибокими порушеннями плацентації, запальними процесами та порушеннями у процесах коагуляції.

4.2. Аналіз щільності розташування капілярів у стромі ворсин за результатами імуногістохімічної експресії маркера CD34.

CD34 є міжклітинним адгезивним білком і поверхневим клітинним глікопротеїном. Імуногістохімічна експресія CD34 вважається чутливим методом для ідентифікації та кількісної оцінки ендотеліальних клітин з метою визначення плацентарного ангіогенезу та ступеня зрілості судин. У нормальній тканині плаценти CD34-позитивні ендотеліальні клітини виявляються в судинному руслі всіх типів хоріональних ворсин, при цьому інколи може спостерігатися слабка експресія у децидуальних клітинах.

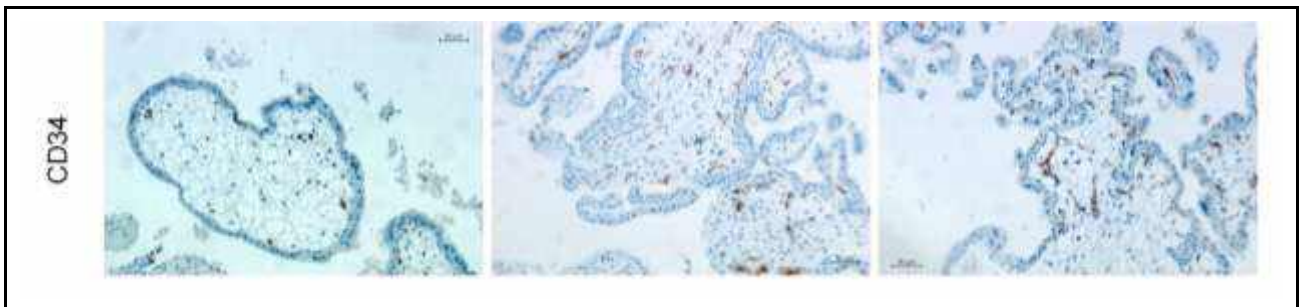


Рис. 4.9. Імуногістохімічна експресія (позитивна мембрана реакція в ендотелії судин хоріональних ворсин) маркера CD34 (Thermo Fisher Scientific, Clone RM300, $\times 20$) у досліджуваних групах: **ліворуч** – випадок з групи пацієнок з поліморфізмом гена PAI-1 за диким типом, **в центрі** – випадок з групи пацієнок з гомозиготним патологічним поліморфізмом PAI-1, **праворуч** – випадок з групи пацієнок з гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1.

В нашій науковій роботі передбачалось виконати кількісну оцінку експресії маркера CD 34 з метою визначення щільності розташування мікросудин (капілярів) в стромі ворсин. Однак, відповідна оцінка та її статистичний аналіз не були виконані. Таким чином, питання вивчення неоангіогенезу та його морфологічних особливостей у різних групах жінок з ранніми репродуктивними втратами не є предметом цього дослідження [125].

4.3. Характеристика проліферативного індексу клітин трофобласту за результатами морфометричної оцінки експресії маркера Кі 67 з використанням імуногістохімічного дослідження у жінок із ранніми репродуктивними втратами залежно від варіанту поліморфізму гена PAI-1.

Цей аналіз було проведено на підставі кількісної оцінки імуногістохімічної експресії Кі 67 як маркера клітинної проліферації, що являє собою нестабільний негістонний ядерний білок, який експресується у фазах G1, S, G2 та М клітинного циклу, після чого швидко катаболізується наприкінці М-фази і не визначається в клітинах під час G0 та на ранній фазі G1 клітинного циклу [280].

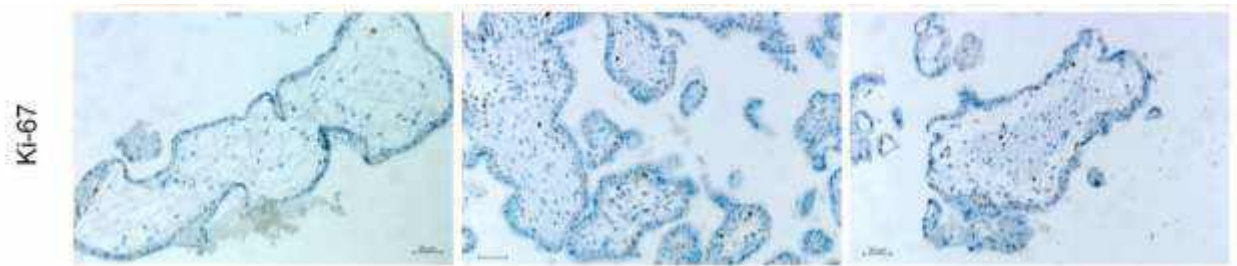


Рис. 4.10. Імуногістохімічна експресія (позитивна ядерна реакція в клітинах трофобласту) маркера клітинної проліферації Кі 67 (Abcam, ab15580, $\times 20$) у досліджуваних групах: **ліворуч** – випадок з групи пацієток з поліморфізмом гена PAI-1 за диким типом, **в центрі** – випадок з групи пацієток з гомозиготним патологічним поліморфізмом PAI-1, **праворуч** – випадок з групи пацієток з гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1.

Статистичний аналіз проліферативного індексу (Proliferation Index – PI, %) клітин трофобласту не виявив значущих відмінностей між різними групами жінок. Незважаючи на певні відмінності у середніх значеннях та розподілі рангових середніх, застосований критерій Данна (Dunn's test) не підтвердив статистично значущих різниць між жодною з порівнюваних груп.

Зокрема, порівняння контрольної групи (група з поліморфізмом гена PAI-1 за диким типом) з групою гомозигот за PAI-1 показало різницю середніх рангів у 1,000 ($p = 0,7664$), що є статистично незначущим. Аналогічними є результати порівняння між контрольною групою (група з поліморфізмом гена

РАІ-1 за диким типом) та гетерозиготами за РАІ-1: відмінність склала 2,500 ($p = 0,3912$), що також не досягло рівня статистичної значущості. При порівнянні групи гомозигот і гетерозигот за РАІ-1 середня рангова різниця становила 1,500 ($p = 0,6069$), що не дозволяє робити висновки про достовірний вплив генетичних змін на проліферативну активність трофобласту.



Рис. 4.11. Статистичний аналіз показників проліферативного індексу (Proliferation Index – PI, %) клітин трофобласту.

Отже, попри наявність помітної загальної тенденції до зниження проліферативного індексу у групі гетерозигот за РАІ-1, отримані результати не свідчать про статистично значущу різницю у проліферативному індексі клітин трофобласту між дослідженими групами.

4.4. Показник індекса апоптозу клітин трофобласту за результатами морфометричної оцінки експресії маркера TUNEL з використанням імуногістохімічного дослідження та флуоресцентної мікроскопії

TUNEL-реакція (terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling) використовується для виявлення розривів ДНК, що утворюються внаслідок її фрагментації на пізніх стадіях апоптозу та є більш сучасною альтернативою аналізу фрагментації ДНК при апоптозі за допомогою електрофорезу в агарозному гелі.

TUNEL-реакція ґрунтується на використанні ферменту термінальної дезоксинуклеотидилтрансферази (TdT), який приєднує дезоксинуклеотиди до 3'-гідроксильних кінців розривів ДНК. Під час проведення TUNEL-реакції дезоксинуклеотиди, приєднані за участі TdT, мають флуоресцентну мітку, яка надалі виявляється за допомогою флуоресцентних маркерів чи ферментних систем [127].

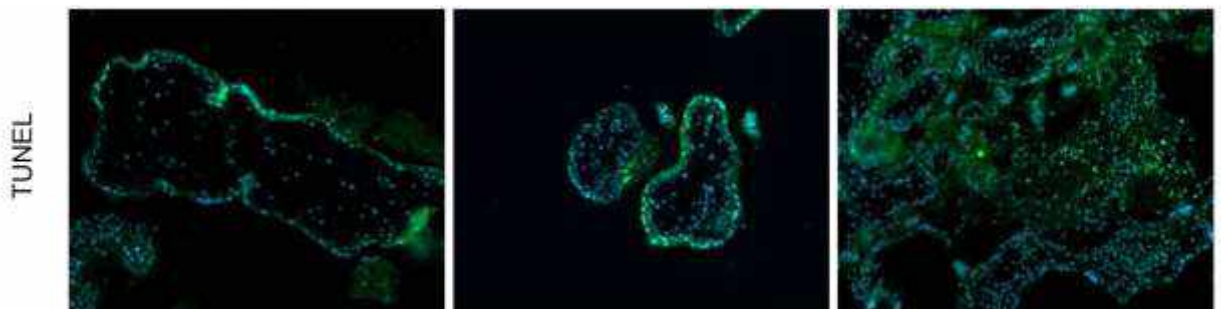


Рис. 4.12. Оцінка експресії маркера апоптозу TUNEL (Abcam, One-step TUNEL Apoptosis Assay Kit (Green Fluorescence), $\times 20$): флуоресцентні сигнали зеленого кольору в ядрах клітин трофобласту свідчать про позитивну реакцію TUNEL; сигнали синього кольору – контрфарбування ядер DAPI, негативна реакція TUNEL. **Ліворуч** – випадок з групи пацієток з поліморфізмом гена PAI-1 за диким типом, **в центрі** – випадок з групи пацієток з гомозиготним патологічним поліморфізмом PAI-1, **праворуч** – випадок з групи пацієток з гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1.

В процесі дослідження проводилась оцінка рівню апоптозу клітин трофобласту шляхом підрахунку частки TUNEL-позитивних клітин серед

загальної кількості клітин трофобласту у гістологічних препаратах – індексу апоптозу. Порівняння проводилося між контрольними зразками, що відповідали групі з поліморфізмом гена PAI-1 за диким типом, та групами з гомозиготністю і гетерозиготністю за геном PAI-1.

У контрольній групі середній рівень апоптозу становив 39,64% зі стандартним відхиленням 30,87. Медіана значень склала 28,31%, мінімальний показник був 17,30%, а максимальний – 84,65%. Довірчий інтервал 95% варіювався від -9,477% до 88,76%. У групі гомозигот за PAI-1 середній рівень TUNEL-позитивних клітин був значно нижчим і складав 8,60% зі стандартним відхиленням 4,35. Медіана цієї групи була 8,85%, а межі довірчого інтервалу 95% знаходилися в межах від 1,68% до 15,52%. Мінімальне значення становило 3,05%, а максимальне – 13,65%. У групі гетерозигот за PAI-1 середній рівень апоптозу склав 9,67% зі стандартним відхиленням 7,00. Медіана становила 8,28%, а мінімальне та максимальне значення – 2,87% і 25,23% відповідно. Довірчий інтервал 95% у цій групі був у межах від 3,82% до 15,52%.

Для оцінки статистично значущих відмінностей між групами був застосований критерій Данна (Dunn's test). Аналіз показав, що у контрольній групі рівень апоптозу був значно вищим у порівнянні з обома групами з поліморфізмом гену PAI-1. Різниця між контрольною групою та групою гомозигот була статистично значущою ($p = 0,0313$), так само як і між контрольною групою та групою гетерозигот ($p = 0,0114$). Водночас між групами гомозигот і гетерозигот за PAI-1 значущої різниці не спостерігалось ($p = 0,9658$).

Статистичний аналіз індексу апоптозу (TUNEL+ клітини, %) клітин трофобласту



Рис. 4.13. Статистичний аналіз показників індексу апоптозу (TUNEL+ клітини, %) клітин трофобласту.

Отримані результати свідчать про те, що наявність гомозиготного або гетерозиготного поліморфізму в гені PAI-1 асоціюється зі значно нижчим рівнем апоптозу трофобласту, що може мати важливе патофізіологічне значення у розвитку порушень вагітності та потребує подальшого прицільного вивчення.

РОЗДІЛ 5
АНАЛІЗ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОВЕДЕННЯ ВТОРИННОЇ
ПРОФІЛАКТИКИ РАННІХ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ У ЖІНОК З
НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ
ГЕНА PAI-1

5.1. Патогенетичне обґрунтування підходів до діагностики та вторинної
профілактики повторних ранніх репродуктивних втрат у жінок із
поліморфізмом гена PAI-1

Невиношування вагітності та репродуктивні втрати, які включають безпліддя (у тому числі неясного генезу), багаторазові невдачі ЕКЗ та множинні імплантаційні втрати (як одноразове мимовільне переривання вагітності, так і звичну втрату плоду, незалежно від шляху отримання вагітності – в природньому циклу або після застосування ДРТ) залишаються, як і раніше, найважливішою та актуальною проблемою практичного акушерства. Вивчаються та вдосконалюються методи діагностики загрози переривання вагітності, дискутуються та оспорується напрями у лікуванні та профілактики втрат вагітності, частота даного ускладнення не має тенденції до зниження [12, 67, 210].

Існує кілька національних і міжнародних керівництв щодо ведення рецидивуючих викиднів. Однак серед них немає єдиної думки щодо кількості втрачених вагітностей, типу зареєстрованих вагітностей (біохімічні, клінічні), гестаційного віку на момент втрати вагітності та послідовності попередніх втрат вагітності (табл. 5.1).

Ще в 1976 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначила рецидивні викидні як три і більше послідовних викидні до 22-го тижня вагітності або втрату плоду вагою <500 г [248].

Таблиця 5.1

Порівняння визначень / діагностичних критеріїв рецидивуючих викиднів у міжнародних рекомендаціях

Критерії	Керівництво (Рік публікації)				
	BOOZ (1977)	RCOG	ASRM	ESHRE	DGGG/ÖGGG/SGGG
Кількість RPL	3	3	2	2	3
Послідовність втрат	Не вказана	Послідовні	Послідовні	Послідовні та непослідовні	Послідовні та непослідовні
Тип вагітності	Всі види втрат вагітності не вказані	Всі види втрат вагітності не вказані	Клінічні вагітності	Невиявлені втрати вагітності (біохімічні втрати вагітності та/або вагітності, що завершилися і були проліковані, невідомої локалізації), клінічні вагітності	Всі види втрат вагітності не вказані
Докази втрати	Не наведені	Не наведені	УЗД або гістопатологічне дослідження	β-ХГЧ в сироватці або сечі; УЗД	Не наведені
Гестаційний вік на момент втрати вагітності (тижні)	20 (22)	24	Перший триместр вагітності, термін вагітності не вказано	24	24
Вага плода (в грамах)	<500 гр	Не вказана	Не вказана	Не вказана	<500 гр

Пізніше, в 2011 році, відповідно до визначення ВООЗ, керівництво Королівського коледжу акушерів і гінекологів (RCOG) визначило рецидивні викидні як втрату трьох або більше послідовних вагітностей до 24 тижнів вагітності [219]. Однак без вказівки ваги плода.

Визначення Європейського товариства репродукції людини та ембріології (ESHRE) відрізняється від визначення ВООЗ та RCOG. У початковому посібнику ESHRE повторні викидні визначаються як спонтанна втрата двох або більше вагітностей з моменту зачаття до 24 тижнів гестації [72]. Це визначення включає викидні як після спонтанного зачаття, так і після ДРТ. Однак воно виключає випадки невдалої імплантації, а також позаматкову і міхурову вагітність отже, охоплюючи тільки клінічно підтверджені вагітності. В останньому оновленому посібнику ESHRE [75] до визначення повторюваних викиднів не було внесено змін.

Аналогічно визначенню ESHRE, Американське товариство репродуктивної медицини (ASRM) визначає RPL як розлад, що характеризується спонтанною втратою двох або більше клінічних вагітностей [206]. У порівнянні з визначеннями ESHRE та ASRM, останні доступні рекомендації щодо РПЛ від Німецького товариства гінекології та акушерства (DGGG), Австрійського товариства гінекології та акушерства (ÖGGG) і Швейцарського товариства гінекології та акушерства (SGGG) відповідають визначенню ВООЗ, а саме три і більше послідовних рецидивуючих викиднів, для цілей рекомендацій щодо діагностики та лікування [265].

Термінологія, що використовується для опису типу та характеру спонтанної втрати вагітності, також не узгоджується між міжнародними рекомендаціями та дослідниками [67, 75, 206, 265]. У спеціальній літературі використовуються такі терміни: «повторна втрата вагітності», «повторний викидень» і «звичний аборт» [72]. Термін «викидень» відноситься до внутрішньоутробної загибелі ембріона/плода, підтвердженої ультразвуковим дослідженням або гістологією [219]. Таким чином, рекомендації ESHRE рекомендують використовувати термін «повторна втрата вагітності» для

опису повторних спонтанних втрат вагітності. На відміну від цього, термін «повторний викидень» пропонується зарезервувати для повторних втрат підтверджених внутрішньоматкових вагітностей [75]. Отже, не візуалізовані біохімічні втрати вагітності та невдалі вагітності невідомої локалізації слід відрізняти від викиднів [75].

З точки зору клінічної практики, рекомендації ESHRE та ASRM є більш корисними для пацієнок з RPL, оскільки вони пропонують особливий діагностичний підхід до жінок після двох послідовних викиднів, але не після трьох, як рекомендується в рекомендаціях RCOG та DGGG/ÖGGG/SGGG (табл. 5.1). На підтвердження цього, в рекомендаціях ESHRE підкреслюється важливість RPL як проблеми охорони здоров'я і необхідність подальших епідеміологічних досліджень впливу різних визначень RPL на діагностику, лікування і прогноз [219, 265].

Гестаційний вік при втраті вагітності викликає ще більш серйозні дебати, оскільки різні національні та міжнародні керівництва при визначенні рецидивуючих викиднів посилаються на 20, 22 або 24 тижні вагітності або вагу плода <350 г або <500 г, якщо гестаційний вік невідомий [75, 206, 248, 219].

Дуже обмежена кількість досліджень вивчала, чи відіграє послідовний або непослідовний характер рецидивуючих викиднів роль у прогнозі подальших вагітностей і народженні живої дитини [67, 265]. У цих дослідженнях послідовність втрат вагітності пропонується як предиктор майбутніх результатів зачаття. Результати двох досліджень [67, 265] показали відсутність істотної різниці в результатах при послідовних або непослідовних рецидивуючих викиднях і наявності у пацієнтки в минулому живої дитини. У дослідженні Егерупа та ін. [66] повідомляється, що пологи у жінок з вторинними рецидивуючими викиднями «усувають негативний прогностичний вплив» попередніх викиднів. Автори дійшли висновку, що для визначення рецидивуючих викиднів слід враховувати тільки послідовні втрати вагітності [66]. Це важливе відкриття; проте воно повинно бути підтверджене великою кількістю досліджень з більшою вибіркою.

Оскільки рекомендації щодо RPL та їх визначення вказують, коли слід розглядати певні діагностичні обстеження для пацієток з рецидивуючими викиднями з метою поліпшення клінічної допомоги та ведення жінок з RPL, необхідно досягти консенсусу щодо визначення міжнародними товариствами для більш послідовної оцінки ризику у окремих пацієток [75, 206, 219, 248].

Тромбофілія та схильність до порушення згортання крові можуть впливати на хоріонічний кровотік і викликати васкулопатію, що призводить до втрати вагітності [317]. Це припущення підтверджується недавнім метааналізом 89 досліджень за участю 30 254 осіб, який показав, що спадкова тромбофілія пов'язана з RPL [168]. Найпоширенішими типами тромбофілії, пов'язаними з рецидивуючими викиднями, є спадкові (фактор V Лейден, генетичний поліморфізм ферменту метилентетрагідрофолат-редуктази (MTHFR), мутація гена протромбіну, дефіцит білка C та ін.) або набуті (антифосфоліпідний синдром (АФС)) [168, 317].

Дослідники також повідомили про роль гена інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1, також відомого як SERPINE1) і виявили значну різницю між RPL і контрольною групою за мутацією PAI-1 4G/5G і варіантами мутації PAI-1 4G/4G [162]. Автори дійшли висновку, що у пацієток з трьома і більше викиднями цей показник був вищим, ніж у пацієток з двома викиднями ($p < 0,05$).

У зв'язку з безліччю потенційних етіологічних факторів і факторів ризику, які можуть бути пов'язані з рецидивуючими викиднями, жінки/пари, які страждають від RPL, повинні бути обстежені багатопрофільною командою. Генетичні фактори, вік матері, імунні розлади та спадкова тромбофілія складають групу немодифікованих факторів. Однак при необхідності можуть бути застосовані доступні сучасні методи лікування.

Розробка прогностичних інструментів для прогнозування рецидиву втрати вагітності та частоти народження живих дітей у випадках повторної втрати вагітності може поліпшити ведення жінок з RPL. Крім того,

інструменти прогнозування можуть допомогти в наданні прогнозу парам з RPL [22].

Згідно з оновленими рекомендаціями ESHRE, вік жінки, поряд з точною і повною історією вагітності, важливий для прогнозування шансів на народження живої дитини в наступній вагітності [22]. Тому останні рекомендації ESHRE пропонують встановлювати прогноз на основі віку жінки, «повної історії вагітності, включаючи кількість попередніх викиднів, народжень живих дітей та їх послідовність» [22].

Багато досліджень результатів вагітності у пацієток з тромбофілією та рецидивуючими викиднями повідомляють про аналогічний підхід до використання антикоагулянтної терапії для більшості типів тромбофілії: мутація FVL, мутація PG та АФС [209]. Для пацієток з рецидивуючими викиднями, пов'язаними з мутацією FVL, низькодозована АСК, НМГ і низькодозована АСК або тільки НМГ були запропоновані як ефективні методи лікування тромбофілії [242]. Однак рекомендації ESHRE не передбачають використання антитромботичної профілактики у жінок зі спадковою тромбофілією та анамнезом рецидивуючих викиднів, якщо це не показано для профілактики ВТЕ [22].

Не викликає сьогодні сумнівів той факт, що пошкодження ендотелію є важливою складовою тріади Вірхова, а відповідно невід'ємною частиною патогенезу тромботичних подій. У фізіологічних умовах поверхневий шар ендотелію судин (глікокаліксу) виступає в ролі рецептора механічного подразнення, бере участь у регуляції тону судин та їх проникності, а також контролює взаємодію циркулюючих клітин крові з клітинами ендотелію. Пошкодження глікокаліксу неминуче призводить до порушення повноцінного функціонування ендотелію і судини в цілому. При патологічних процесах, таких як атеросклероз, ішемія і діабет, відбувається витончення глікокаліксу і активація ендотеліальних клітин. У поєднанні ці два фактори запускають каскад реакцій, здатних приводити до звуження судин і їх тромбування. Нерідко в якості причини безпліддя або невиношування вагітності

розглядається хронічний запальний процес, при якому порушується мікроциркуляція і страждає функція ендотелію [98, 152].

Мембрана ендотелію безпосередньо контактує з кровотоком, і навіть незначні її пошкодження можуть призвести до активації каскаду системи згортання крові. Наприклад, нерідко у пацієнтів в групі ризику виявляється така патологія, як хронічний ендометрит (ХЕ). Це хронічне запальне захворювання протікає фактично безсимптомно. Недавні дослідження показали потенційний несприятливий вплив ХЕ на фертильність. За даними сучасної літератури, поширеність ХЕ становить до 56,8% у жінок, які страждають на безпліддя, і до 67,6% у жінок із ЗНВ [261].

З огляду на те, що ХЕ – це тривалий, часто поліетіологічний запальний процес, одним з його проявів стає порушення функції ендотелію судин ендометрія, що призводить до активації системи згортання крові і, як наслідок, до порушення процесів інвазії трофобласта. Ці порушення безумовно є вторинними, але даних про можливу тривалість і оборотність ендотеліальної дисфункції судин ендометрію після елімінації збудника і стихання запального процесу в сучасній літературі не виявлено. У подібних випадках антикоагулянтна терапія не здатна усунути причину, важливо обрати терапевтичний підхід, спрямований на відновлення глікокаліксу [11, 141, 292].

Результати статистичної обробки матеріалу дисертаційної роботи довели той факт, що наявність поліморфізму гену PAI-1 сприяє раннім втратам вагітності (до 12 тижнів) та обумовлює більш ранній термін гестації на момент переривання вагітності, про що свідчили кореляційні зв'язки в парах (див. розділ 3). Додатково було зазначено, що саме від виду поліморфізму цього гену залежав рівень PAI-1 в сироватці крові пацієнток, а саме з його рівнем були пов'язані ризики переривання вагітності до 12 тижнів гестації. Була визначена тенденція для утворення кореляційного зв'язку між гомозиготним поліморфізмом за патологічним типом гену PAI-1 та виникнення анембріонії, яка є одним з варіантів завмерлої вагітності на надмалих термінах гестації. Додатково, також, виявлена тенденція до встановлення кореляційного зв'язку

між наявністю ідіопатичного безпліддя та поліморфізмом гена PAI-1 – $r=0,638$ ($p=0,058$). Це підкреслює зацікавленість у більш детальному та масштабному аналізі ступеня впливу наявності поліморфізму гену PAI-1 на відсутність настання вагітності у подружжя з виключеним трубним та чоловічим факторами безпліддя (див. розділ 3).

Виявлений взаємозв'язок між показниками гемостазіограми у жінок тематичних груп (підвищений рівень МНВ, ПТІ та укорочення ПЧ) з наявністю мимовільних викиднів в анамнезі, у тому числі ранніх репродуктивних втрат, розвитком плацента-асоційованих ускладнень (ПЕ, ЗРП в анамнезі), а також, безпосередньо вплив наявності поліморфізма гена PAI-1 на підвищення показника ПТІ, як маркера гіперкоагуляційних змін, визначило необхідність корекції змін в системі гемостазу та розробки спрямувань щодо покращення показників внутрішньоматкової гемодинаміки та корекції проявів ендотеліальної дисфункції.

Саме тому, після отримання даних дослідження та статистичної обробки матеріалу, згідно із дизайном наукової роботи, вважали за необхідне розробити патогенетично обгрунтований метод вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із поліморфізмом гену PAI-1, що було одним із завдань.

Під час виконання нашої роботи ми застосовували з метою корекції ендотеліальної дисфункції сулодексид.

Відомо, що поверхня просвіту судини вистелена глікокаліксом, який складається з багатого вуглеводами шару протеогліканів, гіалуронової кислоти, глікопротеїнів і адсорбованих білків плазми. Глікокалікс виконує кілька функцій, у тому числі контролює судинний тонус і регулює проникність, інгібує активність комплементу і взаємодіє з лейкоцитами і тромбоцитами [96, 163, 246]. Головною з його функцій є підтримка кровотоку за допомогою забезпечення антитромботичного та профібринолітичного ефекту. Ключовою ланкою в цьому процесі є антитромбін, який пов'язаний з гепарансульфатними протеогліканами і взаємодіє з факторами згортання.

Гепарин, сульфатований глікозаміноглікан, має численні сприятливі ефекти на ендотелій за рахунок захисту від активних форм кисню, інгібування зв'язування лейкоцитів і пригнічення цитокінів. Гепарин також зв'язується безпосередньо з ендотелієм і відновлює глікокалікс.

Сулодексид – це полімер, до складу якого входять нерозгалужені полісахаридні ланцюги, утворені повторенням певної дисахаридної одиниці. Цей препарат виділили з ендотелію свині, він з'явився на фармацевтичному ринку ще в 1974 р. [328]. Сулодексид містить $\approx 80\%$ гепарансульфату (також відомого як швидкодіючий гепарин) і 20% дерматансульфату. Виробляється даний препарат з більш сульфатованих відходів гепариноїдів. При виробництві гепарин хімічно розкладається і перетворюється в клінічний препарат сулодексид.

Сулодексид абсорбується у тонкому кишечнику, метаболізується переважно печінкою, виводиться переважно нирками. 90% введеної дози сулодексиду акумулюється в ендотелії судин, де його концентрації у $20\text{-}30$ разів перевищують концентрації у тканинах інших органів. На відміну від нефракціонованого та низькомолекулярного гепарину десульфатування, яке призводило б до зменшення антитромботичної дії та значного прискорення виведення сулодексиду, не відбувається [328, 330].

Гепариноподібна фракція діє як антикоагулянт. Впливає на фактори згортання крові, інактивує їх, особливо X-й фактор, або фактор Стюарта – Прауера, знижує концентрацію фібриногену, ферментів, що інгібують плазміноген, і підвищує концентрацію самого плазміногену-1.

Фармакологічна дія препарату також не обмежується лише антикоагулянтним ефектом, він додатково має антиагрегантні, ангіопротекторні, фібринолітичні властивості [44, 327, 329].

Додатково сулодексид пригнічує активацію лейкоцитів і їх адгезію до ендотеліальних клітин, зменшує вивільнення цитокінів, TNF- α і фактора агрегації тромбоцитів з поліморфноядерних лейкоцитів [44, 327]. Вважається, що гепарин і похідні гепарину зв'язують білки гострої фази і компоненти

комплементу, цитокіни і фактори росту. Гепарини також інгібують адгезію до ендотеліальних клітин шляхом зв'язування L- і P-селектину [166]. Крім того, сулодексид підсилює ефекти вивільнення розчинного ендогліну з моноцитів, що вважається важливою протизапальною дією [329]. Зменшуючи секрецію медіаторів запалення, включаючи інтерлейкіни 1 β , 7, 8, 12, 17 і гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, сулодексид пригнічує дію макрофагів. Вважається, що гепарановий компонент пригнічує вироблення супероксиду в нейтрофілах. Реактивні види оксидів також зменшуються за рахунок підвищення активності супероксиддисмутази [85].

Основна роль сулодексиду полягає в захисті та відновленні ендотелію. Ендотелій необхідний для гомеостазу коагуляційної системи з модуляцією місцевого запального середовища та регуляцією тону судин. Першорядне значення для підтримки цілісності та функції ендотелію мають глікозаміноглікани, які забезпечують структурний матрикс і покривають поверхню ендотелію, щоб допомогти в регуляції проникності. Сулодексид підтримує і відновлює функціональність ендотеліального глікокаліксу через збільшену кількість попередників ендотеліальних глікоаміногліканів [329].

Ангіопротекторний його ефект забезпечується завдяки високій тропності препарату до ендотелію. Згідно з проведеними раніше дослідженнями, відзначено здатність препарату знижувати рівень ліпідів плазми [329]. Це було дуже важливим фактором для пацієток з ранніми втратами вагітності, адже нами виявлені вірогідні асоціативні зв'язки між концентрацією PAI-1 у плазмі крові, поліморфізмом гена PAI-1 і показниками ліпідного профілю у тематичних вагітних.

Таким чином, сулодексид має одночасно 5 ефектів, а отже, він може впливати на різні рівні патогенезу і надавати комплексну дію. Завдяки наявності різних форм даного препарату він може використовуватися як в амбулаторних умовах, так і в стаціонарі.

Препарат, на відміну від інших антикоагулянтів, має найбільш сприятливу дію, оскільки ризик розвитку кровотечі низький [120, 216, 251,

276, 329]. При призначенні препарату ми уникали комбінації з іншими фармакологічними препаратами, що впливають на систему згортання крові.

Спочатку застосування сулодексиду було обумовлено переважно його антитромботичним ефектом і розглядалося в контексті тромбопрофілактики. Клінічне застосування було зосереджено на хронічних венозних захворюваннях і профілактиці рецидивуючих венозних тромбозів. У міру накопичення досвіду застосування при різних захворюваннях спектр патології став значно ширшим. В даний час про наявність ендотеліальної дисфункції можна говорити при синдромі полікістозних яєчників, цукровому діабеті, ожирінні, курінні, артеріальній гіпертензії, хронічних захворюваннях нирок, щитовидної залози, хронічній венозній недостатності, серцево-судинних захворюваннях. Необхідно зазначити, що сулодексид не замінює гепарини або прямі оральні антикоагулянти в разі наявності показань для їх призначення. Базові його ефекти спрямовані на безпечне тривале превентивне застосування при хронічній патології судинної системи.

Сьогодні науковці виконують дослідження щодо застосування препарату сулодексиду для вирішення проблеми безпліддя. Це зумовлене тим фактом, що в ряді наукових робіт описаний факт надлишку PAI-1 у деяких пацієнток з безпліддям, особливо ідіопатичним, що співпадало і з нашими результатами. Проведені наукові дослідження свідчили про позитивний ефект прийому сулодексиду як можливого варіанту вирішення проблеми безпліддя в тих випадках, якщо причиною є підвищення PAI-1.

Сулодексид застосовують у ДРТ, так як ДРТ супроводжується високим гормональним навантаженням у процесі суперовуляції, що призводить до високого ризику тромбоемболічних ускладнень. Застосування даного препарату при ДРТ є профілактичним, але ряд науковців рекомендують саме його у протоколах [153].

За останні роки накопичилася достатня кількість робіт, що демонструють можливість і ефективність застосування препарату в акушерській практиці. Вивчення можливостей профілактики ускладнень з

боку плода у жінок з гестаційною артеріальною гіпертензією [140, 297] показало, що включення сулодексиду в комплекс лікування зменшувало відносний ризик розвитку плацентарної дисфункції на 63% [92, 237]. Є позитивний досвід застосування препарату з метою лікування та профілактики судинних ускладнень у пацієнок з цукровим діабетом (ЦД) I типу у II та III триместрах вагітності.

Однак, подібних досліджень досить мало, але їх результати привертають увагу та потребують подальшого аналізу.

Враховуючи той факт, що збільшення рівня PAI-1 і зниження рівня тканинного активатора плазміногену можуть розглядатися як маркерні зрушення, що відображають ступінь ендотеліопатії при ЗНВ, ми призначали жінкам на етапі прегравідарної підготовки сулодексид перорально по 250 ЛО 2 рази на день з 5-го дня менструального циклу до моменту початку менструальної кровотечі.

В жодному випадку жінок I групи вищезгадана терапія не призначала за відсутності обґрунтування для призначення. Але, в 8 (40%) випадках мова йшла про зниження активності протеїнів C та S, тому, навіть без наявності патологічного поліморфізму гена PAI-1 ми призначали терапію сулодексидом у цих жінок. Серед жінок II та III клінічної групи таку терапію отримували 21 (39,6%) та 23 (54,8%) жінок відповідно. При призначенні ми орієнтувалися на показники активності природніх антикоагулянтів (зниження її показників), значення ПТІ та показник АЧГЧ. В жодному випадку ми не спостерігали побічних дій препарату.

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

Враховуючи зміни, які відбуваються з боку вен малого таза та нижніх кінцівок у пацієнок із носійством поліморфізмів генів тромбофілії та втратами вагітності в анамнезі, іноді неодноразовими, які впливають на здоров'я венозної судинної стінки завдяки коливанням рівнів ендогенного

прогестерону та вживанням іноді завеликих доз екзогенного прогестерону, ми вважали доцільним включення до програми вторинної профілактики діосміну дозою 600 мг зранку після їжі. Цей біофлаваноїд має ангіопротекторну та капіляростабілізуючу дію, сприяє поліпшенню венозного відтоку, підвищенню резистентності судин із паралельним додатковим зниженням їх проникності. Завдяки синергізму цих дій відбувається протинабрякова та протизапальна його дія. Важливим є той факт, що судинозвужувальна дія препарату стосується лише венозного та лімфатичного русла. Саме ці властивості препарату призводять до значного покращення трофіки тканин та їх мікроциркуляції, зменшення набряку тканин завдяки зниженню проникності капілярів та підвищенню їх резистентності внаслідок дії препарату. Додатково препарат має помірну антиагрегантну та протизапальну дію. Це є дуже значущим впливом. Тому, що при виконанні нашого дослідження ми спостерігали додаткову активацію прозапального компоненту у наших пацієнток. Саме такий багатоконпонентний механізм впливу комбінації застосування препаратів сулодексиду та діосміну у наших пацієнток сприяв покращенню показників маткового кровотоку.

Діосмін отримували в 100% випадків жінки із застосуванням в них сулодексиду, а також як монотерапію додатково отримували 14 (70%), 18 (33,96%) та 11 (26,2%) пацієнток відповідно по групах.

Наступним акцентом при розробці патогенетично обґрунтованого методу вторинної профілактики був вплив на рівні ліпідів, які, за результатами нашої роботи мають асоціативні зв'язки з виникненням ендотеліальної дисфункції (див. розділ 3).

Отримані за результатами аналізу асоціативні зв'язки між анамнестичними даними, типом поліморфізму гена PAI-1 і показниками ліпідного обміну засвідчили впевненість у здатності рівнів ХС ЛПНЩ додатково впливати на регуляцію рівню PAI-1 у пацієнток із різними поліморфізмами цього гена та сприяти порушенню імплантації, повноцінної інвазії трофобласта та процесам неоангіогенезу.

Саме тому, комплексна терапія на етапі прегравідарної підготовки включала додаткове призначення езетимібу у зв'язку із підвищенням рівнів ХС та ХС ЛПНЩ.

Езетиміб – це представник нового класу ліпідознижувальних речовин, які селективно пригнічують інтестинальну абсорбцію ХС та відповідних рослинних стеролів. Езетиміб є перорально активним та має механізм дії, відмінний від інших класів холестеринознижувальних препаратів (наприклад статинів, секвестрантів жовчних кислот (смоли), кислотних похідних фібратів та рослинних станолів). Молекулярною мішенню езетимібу є переносник стеролів Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), що відповідає за всмоктування ХС та фітостеролів у кишечнику.

Езетиміб, інгібітор абсорбції холестерину, вважається ліпідознижувальним препаратом другої лінії, який застосовується або на додаток до статинів, коли не досягається цільовий рівень ХС ЛПНЩ, або якщо статини не можуть бути призначені. Монотерапія езетимібом знижує рівень ХС ЛПНЩ у плазмі приблизно на 18%, тоді як комбінація високих доз потужних статинів з езетимібом може знизити рівень ХС ЛПНЩ у плазмі на 70%.

Результати нашого дослідження довели, що гіперхолестеринемія більш характерна для жінок старшого віку та мала помірний ризик, а підвищені рівні загального ХС, його фракції ХС ЛПНЩ на тлі зниження продукції ХС ЛПВЩ тісно асоціювалися з ризиком пізніх репродуктивних втрат [7, 232, 330].

Додатково ми враховували той факт, що кілька рандомізованих клінічних випробувань та довгострокових спостережних досліджень повідомляють про підвищений ризик виникнення цукрового діабету після початку прийому статинів, особливо при терапії високими дозами. Крім того, терапія статинами може погіршити контроль глікемії у осіб з ЦД [214, 219, 330].

Було запропоновано кілька основних механізмів, що пояснюють діабетогенний ефект терапії статинами, включаючи потенційний вплив на

функцію β -клітин та чутливість до інсуліну. Варто також зазначити, що більшість пацієнтів, у яких розвинувся ЦД під час терапії статинами, мали переддіабет або ознаки метаболічного синдрому (МС). Однак є докази того, що співвідношення ризику та користі для серцево-судинних захворювань (ССЗ) сильно схиляється на користь терапії статинами у осіб з групи ризику, незважаючи на підвищений ризик погіршення метаболізму глюкози [227, 331]. Проте додавання ліпідознижувального препарату, який одночасно знижує рівень ХС ЛПНЩ у плазмі крові та протидіє діабетогенній дії статинів, може бути корисним для профілактики ССЗ. Але, наше наукове дослідження не мало за мету зниження ризиків ССЗ, тому ми не бачили доцільності комбінованого призначення статинів та езетімібу.

Вплив езетімібу на метаболізм глюкози залишається недостатньо вивченим, незважаючи на те, що більше десяти років тому було висловлено припущення, що лікування езетімібом може покращити чутливість до інсуліну. Лікування езетімібом пов'язують зі значним зниженням НОМА-IR незалежно від поліпшення інших метаболічних компонентів. У висновку, лікування езетімібом може бути пов'язане з поліпшенням чутливості до інсуліну; додатково, принаймні частково, впливати на розмір адипоцитів у вісцеральному жирі, зменшувати запалення адипоцитів, знижувати рівень вільних жирних кислот та окислення жирних кислот. Однак для отримання остаточних відповідей необхідні подальші дослідження. Саме цей факт був для нас вирішальним при включенні саме езетімібу до нашого алгоритму вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат. Адже сьогодні доведено, що зміни в системі гемостазу та фібринолізу є одними зі складових МС [163, 268, 331]. Отримано численні дані, що вказують на існування причинно-наслідкового зв'язку між підвищенням концентрації фібриногену та атеросклеротичними процесами. Відомо, що підвищення рівня фібриногену може призвести до порушення реологічних властивостей крові, підвищувати її в'язкість, тобто створювати гіперкоагуляційний фон МС. J.D. Brunzell (1999) до компонентів МС відніс схильність до тромбозів і підвищений рівень PAI-1

[26]. За пропозицією Gigolini (1994), гіперфібриногенемія вважається складовою МС нарівні з гіпертригліцеридемією та гіперінсулінемією (ГІ).

Результати дисертаційної роботи також виявили різницю між показниками рівня фібриногену залежно від поліморфізма гена PAI-1 ($p_H=0,011$). Найвищі значення фібриногену визначалися у жінок I групи – 3,23 г/л [3,01; 3,42] проти 2,81 г/л [2,57; 3,20] та 2,94 г/л [2,64; 3,39] відповідно по групах ($p_{1:2}=0,011$; $p_{1:3}=0,031$). Відмінностей за рівнями фібриногену між жінками II та III груп не виявлено ($p_{2:3}=1,00$). Нажаль, ми не мали змогу оцінити рівні розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) у жінок клінічних груп, як продуктів деградації фібрину. На відміну від Д-димеру, який є посттромботичним маркером, РФМК є протромботичним маркером, тому, що вони з'являються раніше ніж Д-димер, мають вплив на первинний тромбоцитарний гемостаз, активують як спонтанну, так і індуковану агрегацію тромбоцитів. РФМК з'являються саме в момент утворення згортка, являють собою олігомерні комплекси фібрину з фібриногеном та продуктами деградації. Вони є маркерами тромбінемії та активують агрегацію тромбоцитів [298].

Певне значення в збільшенні концентрації фібриногену в крові при МС має підвищення кількості ІЛ-6, що виділяється активованими моноцитами і гладком'язовими клітинами. Фактором, що сприяє тромбоутворенню, є посилення реакції вивільнення тромбоксану A2 і тромбоцитарного фактора росту з активованих тромбоцитів, які впливають як на стан судинної стінки, так і на гемокоагуляцію [221, 298].

Сьогодні саме підвищення рівня PAI-1 визнано незалежним і дуже значущим фактором ризику декомпенсації порушень ССС, ускладнень атеросклерозу у осіб з ЦД 2-го типу та ожирінням [294].

Шляхом наукового пошуку було доведено, що активність PAI-1 в плазмі крові достовірно корелює зі ступенем ожиріння за даними індексу маси тіла (ІМТ) і співвідношенням окружності талії (ОТ) і стегон (ОС), а також з концентрацією циркулюючого С-пептиду та інсуліну. Відомо, що найбільш

виражений зв'язок відзначається між PAI-1 і рівнем інсуліну. Тригліцеридемія також є важливим фактором, що визначає активність PAI-1. Саме тому, критерієм виключення з дослідження було наявність ожиріння у пацієнток. Ми не мали за мету оцінювати показники вуглеводного обміну, підтверджувати наявність інсулінорезистентності (IP) у кожної жінки, адже це потребувало додаткових економічних витрат з боку жінки, але ми могли враховувати вже відомий вплив можливої IP на процеси інвазії трофобласту при наступних вагітностях. Тому, ми вивчали вплив застосування езетимібу на стан ліпідного обміну, адже усі отримані нами дані та асоціативні зв'язки формували хибне коло між змінами в продукції PAI-1, генетичним поліморфізмом PAI-1, змінами в ліпідному профілі та серед показників, які відповідають за імунологічну толерантність з боку матері.

Тобто, правомірно стверджувати, що на рівень PAI-1 в плазмі крові, крім генетичних, також впливає ряд набутих факторів. Регуляція секреції PAI-1 під дією ХС ЛПДНЩ ендотеліальними клітинами і гепатоцитами здійснюється за участю специфічних ЛПНЩ-рецепторів. Рівень PAI-1 в плазмі корелює з рядом метаболічних і клінічних параметрів, таких як сироваткова концентрація тригліцеридів, плазмовий рівень інсуліну, індекс маси тіла. Рівень PAI-1 часто підвищується при запаленні.

Езетиміб призначали 7 (35,0%), 36 (67,9%) і 31 (73,8%) пацієнткам I, II та III клінічної групи відповідно по 10 мг на день, так як він пригнічує абсорбцію холестерину без впливу на абсорбцію тригліцеридів, жирних кислот, етинілестрадіолу та прогестерону, жиророзчинних вітамінів А і D, що у випадку жінок із невиношуванням вагітності є дуже важливим. Ми вважали недоцільним застосування у наших пацієнтів статинів, тому був обраний саме езетиміб.

Враховуючи середній вік жінок груп спостереження – $32,5 \pm 0,9$ (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) – важливим було розуміння основних клітинних

механізмів, що лежать в основі репродуктивного старіння та виснаження яєчників. Після 35 років шанси на успішне запліднення яйцеклітин зменшуються завдяки прискоренню процесу атрезії (загибелі незрілих фолікулів). Внаслідок погіршення якості ооцитів відбувається зниження якості ембріонів, що в подальшому може призводити до завмерлих вагітностей через анеуплоїдію (генетичні аномалії).

Хромосомні аномалії залежать від багатьох подій: веретена поділу, його стабільності, від довжини теломер, активності теломерази, кількості та функції мітохондрій і, відповідно, чіткого розходження хромосом у процесі мейозу. Механізм анеуплоїдії ооцитів є енергозалежним і відіграє значну роль у розвитку ооцитів. Вироблення енергії для метаболічних потреб ооциту забезпечується мітохондріями, яких в ооциті найбільша кількість. Також, в ооциті найбільша кількість копій мітохондріальної ДНК (мтДНК) порівняно з будь-якою клітиною організму.

Процес дозрівання ооциту потребує збільшення кількості і функціональності мітохондрій з метою підготовки їх до енергетичних витрат, які будуть пов'язані із мейозом, заплідненням та ранніми стадіями ембріонального розвитку. Порушення механізму вироблення АТФ в ооциті впливають також на імплантаційний потенціал майбутнього ембріона. Додатково важливо враховувати той факт, що старіння яєчників людини нерозривно пов'язане з накопиченням окисного пошкодження та прогресуючою мітохондріальною дисфункцією в ооциті, процесами, що розпочинаються дуже рано під час фолікулярного розвитку ооциту.

Саме тому, на етапі прегравідарної підготовки ми застосовували *ресвератрол* в 100% випадків в усіх клінічних групах, який є природним поліфенолом, що був виявлений в різноманітних рослинах (горчак японський *Polygonum cuspidatum* та ін.), харчових продуктах і напоях (виноград, горіхи, журавлина, червоне вино). Йому притаманна здібність стимулювати збільшення кількості мітохондрій (мітохондріальний біогенез) у гранульозних клітинах (ГК), які відіграють важливу роль у регуляції розвитку яєчників та

функціонують за допомогою перехресних сигналів, для яких вирішальним фактором є енергетична підтримка ооцита. Наслідком цього є підвищення внутрішньоклітинних рівнів АТФ. Саме під час росту фолікула від стадії зупиненого примордіального до стадії овуляції відбувається важлива взаємодія між ооцитами та асоційованим із ними ГК. Розвиток ооцитів залежить від молекулярних взаємодій із соматичними клітинами, які забезпечують ооцит поживними речовинами, що підтримують базальну метаболічну активність і сигналізують про це, регулюючи його диференціацію.

Скоріш за все, ці процеси відбуваються через активацію НАД-залежного деацетилазного білка родини сіртуїнів SIRT1 (гомолог Sir2), який в організмі кодується геном SIRT1, розташованим на хромосомі 10q21.3.

Завдяки властивостям ресвератролу відбувається збільшення експресії антиоксидантних ферментів, таких як супероксиддисмутаза 2 (SOD2), каталаза, глутатіонпероксидаза (GPx); зниження рівня активних форм кисню (ROS) та захист мітохондрій від ушкодження.

Доведено, що тривалий пероральний прийом ресвератролу збільшує кількість фолікулів, покращує довжину теломер і активність теломерази; крім того, спостерігається підвищення якості ооцитів. Вплив ресвератролу на дозрівання яйцеклітини людини, запліднення та ембріональний розвиток є й досі предметом вивчення. Саме тому, ми вважали за необхідне призначення ресвератролу дозуванням 500 мг на день протягом 3 місяців на етапі прегравідарної підготовки з метою вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат.

Обов'язковим було проведення прегравідарної кофакторної вітамінотерапії із дотриманням рекомендованих доз та форм фолієвої кислоти, вітаміну Д, вітамінів В₆ та В₁₂, а також застосовували препарати, що містять міо-інозитол та D-кіро-інозитол у співвідношенні 40:1.

Після проведення вторинної профілактики жінками клінічних груп ми проаналізували його клінічну ефективність, оцінюючи зміни, які відбулися з

боку показників системи гемостазу протягів 1, 3 та 6 місяців та обміну ліпідів протягів 3 та 6 місяців з початку терапії. Надалі жінки планували наступну вагітність з подальшою оцінкою її результативності.

5.2. Характеристика динаміки змін показників системи гемостазу у жінок з невиношуванням вагітності залежно від поліморфізму гена PAI-1

Одним із завдань досліджень була оцінка клінічної ефективності розробленого патогенетично обґрунтованого методу вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із поліморфізмом гену PAI-1.

Виявлений взаємозв'язок між показниками гемостазіограми у жінок тематичних груп з ранніми репродуктивними втратами залежно від виявленого поліморфізму гена PAI-1 спонукав нас врахувати необхідність проведення корекції коагуляційних змін у жінок тематичних груп під час проведення вторинної профілактики виникнення переривань вагітності під час наступної бажаної вагітності.

Оцінка змін показників коагулограми проводилася через 1, 3 та 6 місяців з моменту старту терапії. Динаміка змін наведена в таблиці 3.1.

Аналіз значень ПТІ після переривання попередньої вагітності мав найбільші значення у жінок II клінічної групи $108,1 \pm 2,7\%$ з максимальним його показником $197,2\%$ та абсолютною кількістю випадків 3 (5,7%) пацієнток ($p_{\chi^2}=0,014$; $p_{1:2}=0,056$, $p_{1:3}=1,00$ та $p_{2:3}=0,021$ за FET і χ^2).

Нормалізація цього показника відбулася протягом трьох місяців застосування розробленої терапії.

Гіперфібриногенемія спостерігалася у 4 (20%), 4 (7,55%) та у 9 (21,4%) жінок I, II та III клінічних груп відповідно. Протягом першого місяця проведення вторинної профілактики відбувалися зміни з боку значень рівнів фібриногену. В жодному випадку в I групі наприкінці першого місяця спостереження не виявлено перевищення вищезгаданого показника неглядаючи на те, що саме пацієнти цієї групи не отримували терапію сулодексидом. Отже,

можливо було зробити припущення, що зростання показника фібриногену максимально до 3,93 г/л було пов'язано саме із фактом попередньої перерваної вагітності, адже незначне підвищення рівня фібриногену у першому триместрі вагітності є фізіологічною нормою.

По-іншому виглядала динаміка змін цього показника у жінок із патологічним поліморфізмом гена PAI-1, зменшення якого відбувалося більш повільно, протягом трьох місяців проведення вторинної профілактики завдяки гепариноподібній фракції сулодексиду (табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

**Динаміка змін показників гемостазіограми у жінок тематичних груп
протягом спостереження, $M \pm m$ (95% ДІ)**

Показник	Період дослідження	Всі пацієнти (n=115)	I група (n=20)	II група (n=53)	III група (n=42)	p між групами
ПЧ, с	0 міс.	11,3±0,1 (11,1–11,5)	11,7±0,2 (11,3–12,1)	11,2±0,1 (10,9–11,5)	11,2±0,1 (11,0–11,5)	$p_F=0,133$ $p_{1:2}=0,056^*$, $p_{1:3}=0,05^*$, $p_{2:3}=0,951$
	1 міс.	11,3±0,1 (11,2–11,4)	11,6±0,1 (11,3–11,8)	11,3±0,1 (11,1–11,4)	11,3±0,1 (11,1–11,4)	$p_F=0,057$ $p_{1:2}=0,048^*$, $p_{1:3}=0,033^*$, $p_{2:3}=0,915$
	3 міс.	11,2±0,01 (11,2–11,3)	11,4±0,1 (11,2–11,6)	11,2±0,1 (11,1–11,4)	11,2±0,1 (11,0–11,3)	$p_F=0,120$ $p_{1:2}=0,177$, $p_{1:3}=0,034^*$, $p_{2:3}=0,371$
	6 міс.	11,0±0,01 (10,9–11,1)	11,1±0,1 (10,9–11,4)	11,0±0,01 (11,0–11,1)	10,8±0,1 (10,7–11,0)	$p_F=0,04^*$ $p_{1:2}=0,424$, $p_{1:3}=0,019^*$, $p_{2:3}=0,331$

Продовж. табл. 5.2

Показник	Період дослідження	Всі пацієнти (n=115)	I група (n=20)	II група (n=53)	III група (n=42)	p між групами
МНВ / INR	0 міс.	1,00±0,01 (0,98 – 1,01)	1,00±0,01 (0,98 – 1,01)	0,98±0,01 (0,96 – 1,00)	1,01±0,01 (0,99 – 1,04)	p _F =0,128 p _{1:2} =0,351, p _{1:3} =0,450, p _{2:3} =0,112
	1 міс.	0,99±0,001 (0,98 – 1,00)	1,00±0,001 (0,99 – 1,00)	0,99±0,01 (0,98 – 1,00)	0,99±0,01 (0,98 – 1,00)	p _F =0,878 p _{1:2} =0,622, p _{1:3} =0,651, p _{2:3} =0,939
	3 міс.	0,99±0,001 (0,98 – 0,99)	0,99±0,001 (0,98 – 1,00)	0,98±0,01 (0,97 – 0,99)	0,99±0,01 (0,98 – 1,00)	p _F =0,784 p _{1:2} =0,607, p _{1:3} =0,968, p _{2:3} =0,610
	6 міс.	0,98±0,001 (0,97 – 0,98)	0,99±0,01 (0,98 – 1,01)	0,96±0,01 (0,95 – 0,97)	0,99±0,001 (0,98 – 1,00)	p _F <0,001* p _{1:2} =0,001*, p _{1:3} =0,833, p _{2:3} =0,001*
ПТІ, %	0 міс.	105,1±1,6 (101,8–108,3)	102,0±2,0 (97,7–106,3)	108,±2,7 (102,7–113,6)	102,7±2,6 (97,4–108,0)	p _F =0,223 p _{1:2} =0,184, p _{1:3} =0,870, p _{2:3} =0,212
	1 міс.	103,4±1,6 (101,2–105,6)	101,2±1,4 (98,3–104,0)	106,4±1,8 (102,8–109,9)	100,7±1,9 (96,9–104,4)	p _F =0,047* p _{1:2} =0,046*, p _{1:3} =0,864, p _{2:3} =0,069*
	3 міс.	102,8±0,8 (101,2–104,3)	100,7±0,7 (99,2–102,2)	106,2±1,3 (103,6–108,8)	99,4±1,1 (97,1–101,7)	p _F <0,001* p _{1:2} =0,007*, p _{1:3} =0,529, p _{2:3} =0,001*
	6 міс.	101,4±0,7 (100,1–102,8)	100,0±0,8 (98,3–101,6)	104,9±0,9 (103,2–106,7)	97,6±1,2 (95,2–100,0)	p _F <0,001* p _{1:2} =0,003*, p _{1:3} =0,153, p _{2:3} <0,001*

Продовж. табл. 5.2

Показник	Період дослідження	Всі пацієнти (n=115)	I група (n=20)	II група (n=53)	III група (n=42)	p між групами
АЧТЧ/с	0 міс.	27,6±0,3 (26,9 – 28,3)	26,2±0,4 (25,4 – 27,1)	27,6±0,6 (26,5 – 28,7)	28,3±0,6 (27,2 – 29,4)	p _F =0,116 p _{1:2} =0,131, p _{1:3} =0,031*, p _{2:3} =0,444
	1 міс.	27,6±0,3 (27,0 – 28,2)	26,2±0,4 (25,3 – 27,1)	27,5±0,5 (26,6 – 28,5)	28,4±0,5 (27,5 – 29,3)	p _F =0,028* p _{1:2} =0,075*, p _{1:3} =0,005*, p _{2:3} =0,251
	3 міс.	27,7±0,2 (27,2 – 28,2)	26,0±0,3 (25,4 – 26,6)	27,8±0,3 (27,2 – 28,5)	28,4±0,5 (27,5 – 29,3)	p _F =0,002* p _{1:2} =0,003*, p _{1:3} <0,001*, p _{2:3} =0,371
	6 міс.	27,7±0,2 (27,3 – 28,0)	26,3±0,3 (25,6 – 27,0)	27,8±0,2 (27,3 – 28,2)	28,2±0,3 (27,6 – 28,8)	p _F =0,001* p _{1:2} =0,001*, p _{1:3} <0,001*, p _{2:3} =0,331
ТЧ/с	0 міс.	17,3±0,2 (17,0 – 17,7)	16,7±0,3 (16,2 – 17,3)	17,5±0,2 (17,1 – 18,0)	17,4±0,3 (16,7 – 18,1)	p _F =0,237 p _{1:2} =0,095, p _{1:3} =0,135, p _{2:3} =0,786
	1 міс.	17,5±0,1 (17,3 – 17,7)	17,3±0,2 (16,8 – 17,7)	17,5±0,2 (17,2 – 17,9)	17,6±0,2 (17,2 – 17,9)	p _F =0,664 p _{1:2} =0,420, p _{1:3} =0,368, p _{2:3} =0,876
	3 міс.	17,5±0,1 (17,3 – 17,7)	17,3±0,2 (17,0 – 17,7)	17,9±0,1 (17,7 – 18,1)	17,6±0,2 (17,2 – 17,9)	p _F =0,048* p _{1:2} =0,024*, p _{1:3} =0,360, p _{2:3} =0,143
	6 міс.	17,8±0,1 (17,6 – 17,9)	17,5±0,2 (17,1 – 18,0)	17,9±0,1 (17,7 – 18,1)	17,7±0,2 (17,4 – 18,1)	p _F =0,409 p _{1:2} =0,189, p _{1:3} =0,384, p _{2:3} =0,598

Продовж. табл. 5.2

Показник	Період дослідження	Всі пацієнти (n=115)	I група (n=20)	II група (n=53)	III група (n=42)	p між групами
Фібриноген / г/л	0 міс.	3,01 [2,64; 3,25]	3,23 [3,01; 3,42]	2,81 [2,57; 3,20]	2,94 [2,64; 3,39]	$p_H=0,011^*$, $p_{1:2}=0,011^*$, $p_{1:3}=0,031^*$, $p_{2:3}=1,00$
	1 міс.	2,92 [2,7; 3,2]	3,21 [3,11; 3,32]	2,9 [2,60; 3,10]	2,9 [2,56; 3,20]	$p_H<0,001^*$, $p_{1:2}<0,001^*$, $p_{1:3}=0,001^*$, $p_{2:3}=1,00$
	3 міс.	2,98 [2,78; 3,11]	3,12 [3,01; 3,23]	2,9 [2,75; 3,01]	2,9 [2,56; 3,20]	$p_H<0,001^*$, $p_{1:2}<0,001^*$, $p_{1:3}=0,002^*$, $p_{2:3}=1,00$
	6 міс.	2,90 [2,78; 3,01]	3,03 [2,85; 3,21]	2,9 [2,85; 2,95]	2,8 [2,60; 3,20]	$p_H<0,001^*$, $p_{1:2}=0,284$, $p_{1:3}=0,001^*$, $p_{2:3}=0,023^*$

Примітка: *Вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за дисперсійним аналізом ANOVA (p_F) або Краскела-Уолліса (p_H) та між парами груп ($p_{1:2}$, $p_{1:3}$, $p_{2:3}$) за критеріями Дункана або Данна

Усі пацієнтки із гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 мали зниження рівня фібриногену за перший місяць вторинної профілактики в середньому на 15% від початкового та в трьох випадках мова все ж таки йшла про підвищення цього показника. Нормалізація рівню фібриногена відбулася протягом трьох місяців терапії.

У 9 (21,4%) пацієток із патологічним гомозиготним поліморфізмом гена PAI-1 зниження показника фібриногена також відбувалося поступово. За перший місяць терапії показник знизився в середньому на 12%. В трьох випадках попереднього збільшення показника до 3,58, 3,696 та 3,6 нг/мл мова йшла про його нормалізацію протягом першого місяця. У інших 6 пацієток тільки наприкінці третього місяця терапії показник фібриногена повернувся до меж референтних значень.

Протягом наступних трьох місяців застосування сулодексиду показники фібриногену коливалися в межах нормативних значень.

Враховуючі той факт, що нами не виявлено достовірних відмінностей між клінічними групами за середніми рівнями активності природніх антикоагулянтів, ми не досліджували їх динаміку.

5.3. Характеристика закономірностей змін показників ліпідного обміну у пацієток з невиношуванням вагітності в ранніх термінах після проведення вторинної профілактики втрат вагітності залежно від поліморфізму гена PAI-1

Задля вирішення поставленого завдання протягом медикаментозного супроводу після попереднього викидня ми оцінювали динаміку змін з боку обміну ліпідів, яка проводилася через 3 та 6 місяців від початку терапії, яка відображена в таблиці 5.3.

Через 3 місяці від початку корекції гіперхолестеринемія спостерігалася у 4 (20%), 13 (24,5%) та 9 (21,4%) пацієток ($p_{\chi^2}=0,895$, з них $p_{1:2}=0,683$, $p_{1:3}=0,897$ і $p_{2:3}=0,722$) та в середньому рівень ХС складав $4,19\pm 0,16$ (95%ДІ: 3,86-4,52), $4,69\pm 0,09$ (95%ДІ: 4,50-4,87) та $4,77\pm 0,11$ (95%ДІ: 4,54-4,99) ммоль/л відповідно по групах ($p_F=0,008$, з них $p_{1:2}=0,005$, $p_{1:3}=0,002$ і $p_{2:3}=0,637$). Зниження показника в порівнянні із початком лікування відбувалося в середньому на 14,8%, 14,9% та 15,0% відповідно.

Рівень ТГ коливався від 0,36 до 1,05 ммоль/л в групі I, від 0,36 до 1,05 ммоль/л в групі II та від 0,36 до 1,05 ммоль/л в групі III; складаючи в середньому $0,66\pm 0,07$ (95%ДІ: 0,52-0,81), $0,80\pm 0,06$ (95%ДІ: 0,68-0,91), та $0,68\pm 0,04$ (95%ДІ: 0,6-0,76) ммоль/л відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,165$, з них $p_{1:2}=0,277$, $p_{1:3}=1,00$ і $p_{2:3}=0,117$). Гіпертригліцеридемія не спостерігалася в жодному випадку у жінок I та III групи. Серед 3 (5,7%) жінок II клінічної групи із гіпертригліцеридемією на початку лікування показник рівню ТГ зменшився в середньому на 20% протягом перших трьох місяців лікування.

Таблиця 5.3

**Характеристика змін показників обміну ліпідів у пацієнток
клінічних груп на етапі проведення вторинної профілактики
($M \pm m$, 95% ДІ)**

Показник	Період дослідження	Всі пацієнти (n=115)	I група (n=20)	II група (n=53)	III група (n=42)	p між групами
ХС , ммоль/л	0 міс.	5,45±0,08 (5,29-5,6)	4,92±0,19 (4,54-5,31)	5,51±0,11 (5,29-5,73)	5,61±0,13 (5,35-5,87)	$p_F=0,008^*$, $p_{1:2}=0,005^*$, $p_{1:3}=0,002^*$, $p_{2:3}=0,638$
	3 міс.	4,63±0,07 (4,50-4,77)	4,19±0,16 (3,86-4,52)	4,69±0,09 (4,50-4,87)	4,77±0,11 (4,54-4,99)	$p_F=0,008^*$, $p_{1:2}=0,005^*$, $p_{1:3}=0,002^*$, $p_{2:3}=0,637$
	6 міс.	4,30±0,05 (4,20-4,41)	3,86±0,11 (3,63-4,1)	4,40±0,08 (4,24-4,56)	4,40±0,07 (4,26-4,53)	$p_F<0,001^*$, $p_{1:2}<0,001^*$, $p_{1:3}<0,001^*$, $p_{2:3}=0,984$
ТГ , ммоль/л	0 міс.	0,91±0,04 (0,83-0,99)	0,83±0,09 (0,65-1,01)	1,0±0,07 (0,85-1,14)	0,85±0,05 (0,75-0,94)	$p_F=0,163$, $p_{1:2}=0,147$, $p_{1:3}=0,873$, $p_{2:3}=0,167$
	3 міс.	0,73±0,03 (0,67-0,79)	0,66±0,07 (0,52-0,81)	0,80±0,06 (0,68-0,91)	0,68±0,04 (0,6-0,76)	$p_F=0,164$, $p_{1:2}=0,149$, $p_{1:3}=0,879$, $p_{2:3}=0,167$
	6 міс.	0,67±0,02 (0,62-0,71)	0,61±0,05 (0,50-0,73)	0,72±0,04 (0,64-0,81)	0,62±0,03 (0,56-0,68)	$p_F=0,096^*$, $p_{1:2}=0,114$, $p_{1:3}=0,953$, $p_{2:3}=0,106$
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	0 міс.	3,14±0,07 (3,01-3,27)	2,73±0,14 (2,44-3,02)	3,17±0,10 (2,97-3,36)	3,31±0,11 (3,09-3,53)	$p_F=0,010^*$, $p_{1:2}=0,013^*$, $p_{1:3}=0,002^*$, $p_{2:3}=0,404$
	3 міс.	2,51±0,05 (2,40-2,61)	2,18±0,11 (1,95-2,42)	2,53±0,08 (2,38-2,69)	2,63±0,09 (2,45-2,80)	$p_F=0,013^*$, $p_{1:2}=0,012^*$, $p_{1:3}=0,002^*$, $p_{2:3}=0,490$
	6 міс.	2,21±0,04 (2,14-2,28)	1,99±0,07 (1,84-2,13)	2,27±0,06 (2,15-2,39)	2,24±0,05 (2,14-2,34)	$p_F=0,017^*$, $p_{1:2}=0,005^*$, $p_{1:3}=0,009^*$, $p_{2:3}=0,752$

Продовж. табл. 5.3

Показник	Період дослідження	Всі пацієнти (n=115)	I група (n=20)	II група (n=53)	III група (n=42)	p між групами
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	0 міс.	0,56±0,02 (0,51-0,61)	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 _F =0,640, p _{1:2} =0,375, p _{1:3} =0,362, p _{2:3} =0,972
	3 міс.	0,33±0,01 (0,30-0,36)	0,30±0,03 (0,24-0,37)	0,36±0,03 (0,31-0,41)	0,31±0,02 (0,27-0,34)	p _F =0,164, p _{1:2} =0,149, p _{1:3} =0,879, p _{2:3} =0,167
	6 міс.	0,30±0,01 (0,28-0,32)	0,28±0,02 (0,23-0,33)	0,33±0,02 (0,29-0,37)	0,28±0,01 (0,25-0,31)	p _F =0,164, p _{1:2} =0,114, p _{1:3} =0,953, p _{2:3} =0,106
ХС ЛПВЦ, ммоль/л	0 міс.	1,67±0,03 (1,61-1,74)	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 _F =0,609, p _{1:2} =0,880, p _{1:3} =0,412, p _{2:3} =0,468
	3 міс.	1,86±0,04 (1,78-1,93)	1,80±0,10 (1,59-2,01)	1,82±0,05 (1,71-1,93)	2,02±0,06 (1,91-2,14)	p _F =0,292, p _{1:2} =0,855, p _{1:3} =0,205, p _{2:3} =0,244
	6 міс.	1,95±0,04 (1,88-2,02)	1,91±0,10 (1,70-2,11)	1,91±0,05 (1,81-2,01)	1,94±0,06 (1,81-2,07)	p _F =0,295, p _{1:2} =0,980, p _{1:3} =0,246, p _{2:3} =0,226
Індекс атерогенності	0 міс.	2,38±0,08 (2,24-2,53)	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 _F =0,246, p _{1:2} =0,097, p _{1:3} =0,156, p _{2:3} =0,735
	3 міс.	1,59±0,06 (1,47-1,70)	1,41±0,12 (1,16-1,66)	1,68±0,09 (1,50-1,85)	1,55±0,09 (1,31-1,74)	p _F =0,219, p _{1:2} =0,092*, p _{1:3} =0,332, p _{2:3} =0,412
	6 міс.	1,27±0,04 (1,19-1,36)	1,09±0,09 (0,91-1,27)	1,37±0,07 (1,23-1,51)	1,23±0,06 (1,11-1,36)	p _F =0,050*, p _{1:2} =0,018*, p _{1:3} =0,194, p _{2:3} =0,228

Примітка: * - вказано рівні статистичної значущості відмінностей між групами в цілому за ANOVA (p_F) і між парами груп (p_{1:2}, p_{1:3}, p_{2:3}) за критерієм Дункана.

Значущі зміни відбувалися в показниках ХС ЛПНЩ вже через 3 місяці від старту вторинної профілактики. На початку терапії кількість випадків збільшення показника ХС ЛПНЩ вище референсного значення відмічалось у 8 (40%), 35 (66%) та 28 (66,7%) жінок I, II та III клінічних груп відповідно. Сполучення високого рівня ХС зі змінами в показнику ХС ЛПНЩ спостерігалися у 8 (40%), 35 (66%) та 23 (54,76%) жінок відповідно по групах.

Протягом трьох місяців терапії показник ХС ЛПНЩ знизився ~ на 20%, в усіх групах та перевищував допустиму межу у 4 (20%), 19 (35,8%) та 20 (47,6%) жінок ($p_{\chi^2}=0,105$, з них $p_{1:2}=0,194$, $p_{1:3}=0,037$ і $p_{2:3}=0,247$). Тобто максимальні зміни серед показників ліпідограми відбувалися у жінок саме з боку загального ХС та ХС ЛПНЩ. Ці зміни свідчили про те, що езитиміб впливає саме на рівні ХС та ХС ЛПНЩ, що при поліморфізмі гену PAI-1 є дуже важливим патогенетичним напрямком.

Наприкінці 6 місяця проведення вторинної профілактики з метою впливу на показники обміну ліпідів підвищення рівня ХС не визначалася в жодному випадку жінок I клінічної групи.

Незначна гіперхолестеринемія спостерігалася у 3 (5,7%) та 1 (2,4%) жінок із поліморфізмом гена PAI-1(675 5G>4G) та (675 4G>4G).

Показники рівнів ХС ЛПНЩ протягом 6 місяців вторинної профілактики також динамічно змінювалися.

Нормалізування показників ліпідного обміну у тематичних жінок відбувалося поступово, що є фізіологічним на прегравідарному етапі, та не супроводжувалося підвищенням рівня глюкози в жодному випадку.

5.4. Клінічний аналіз перебігу першого триместру вагітності у жінок тематичних груп, яка настала після проведення вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат

Результатом проведення вторинної профілактики стало настання вагітності у 48 (41,74%) пацієнок: 7 (35%), 20 (37,7%) та 21 (50%) пацієнок відповідно по групах.

Самостійна вагітність настала у 6 (30%), 16 (30,19%) та 16 (38,09%) жінок відповідно по групах. Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) застосовувалися в 1 (5%) , 4 (7,51%) та 5 (11,9%) випадках в I, II та III групі. Мова про вагітність двійнею йшла у 1 (1,89% – монохоріальна діамніотична двійня) та 1 (2,38% – діхоріальна діамніотична двійня) жінки II та III клінічних груп відповідно. В обох випадка двійня отримана без застосування ДРТ.

У випадку настання вагітності терапія сулодексидом припинялася. Враховуючи анамнез пацієнок, зниження активності антитромбіну, протеїнів С та S призначалася терапія еноксапарином натрію у профілактичному дозуванні залежно від маси тіла вагітної під контролем показників коагулограми. Серед жінок I групи терапію НМГ отримували 4 (57,1%) пацієнтки у зв'язку зі зниженням активності природніх антикоагулянтів, що було встановлено на етапі спостереження. Пацієнок II та III групи терапія НМГ охоплювала 100% випадків.

Особливо ретельно підходили до спостереження вагітних жінок, в яких в анамнезі мала місце ПЕ: 2 (10%) та 1 (4,8%) пацієнтка в II та III клінічній групі відповідно. Враховуючі стартові високі ризики її повторення призначення АСК дозою 50 мг на день відбувалося раніше 12 тижнів – з моменту реєстрації внутришньоматкової вагітності.

Дизайном дослідження визначалося 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%) пацієнок I та II

клінічних груп відповідно. В жодному випадку у жінок III клінічної групи вищезазначене ускладнення не спостерігалось, не дивлячись на профілактичне застосування НМГ.

Під час настання вагітності при виникненні загрозливого викидня (з РХГ чи без неї) призначали вагінально мікронізований прогестерон 400 мг двічі на добу (1 (14,3%), 6 (30,0%) та 4 (19,04%) вагітних в кожній групі (розрахунок наведений згідно із кількості вагітних по групах)). Надалі дозу препарату знижували до 200 мг двічі на добу. Терапія НМГ не відмінялася.

У 2 (10%) пацієток II групи вагітність перервалася до визначення розташування плідного яйця з підйомом рівнів хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) до показників 890 та 710, тобто мова йшла про вагітність неясної локалізації. Також у однієї (5%) жінки III клінічної групи відбулося завмирання вагітності в терміні гестації 6 тижнів. При проведенні каріотипування абортусу отримали трисомію за 13 та 21 парою хромосом. Таким чином, оцінювання результатів наприкінці I триместру проводили у 18 (33,96%) пацієток II клінічної групи та 20 (47,6%) III групи. Повторних втрат вагітності у жінок I клінічної групи не відбувалося.

При проведенні УЗС в I триместрі середній рівень ПІ в МА становив 1,500 (1,250; 1,625), 1,660 (1,505; 1,975) та 1,410 (1,261; 1,550) ум. од. відповідно по групах ($p_{12}=0,034$, $p_{23}=0,029$).

Результати біохімічного скринінгу в першому триместрі вагітності з розрахунком ризиків Astraia наведені в таблиці 5.4.

При розрахунку ризиків виникнення хромосомних аномалій (ХА) плода та розвитку ПЕ спеціалізованим міжнародним програмним комплексом Astraia для пренатального скринінгу I триместру (11–13 тижнів +⁶), розробленим за стандартами Fetal Medicine Foundation (FMF, Лондон), в усіх випадках встановлений низький ризик виникнення ХА плода.

Таблиця 5.4

Середні рівні показників подвійного біохімічного тесту та рівнів PIGF у вагітних жінок тематичних груп, Me [25%; 75%]

Показник	Клінічна група			Відмінності між групами*
	I група (n=7)	II група (n=18)	III група (n=20)	
ХГЛ, нг/мл	36,0 (9,0; 69,0)	42,0 (31,0; 70,0)	29,5 (25; 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)	$p_H=0,416$, $p_{1:2}=1,0$, $p_{1:3}=0,862$, $p_{2:3}=0,800$
PAPP-A, МО/мл	4,21 (3,89; 7,70)	3,57 (2,34; 4,87)	4,40 (2,67; 5,03)	$p_H=0,505$, $p_{1:2}=0,787$, $p_{1:3}=1,0$, $p_{2:3}=1,0$
PAPP-A, 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)	$p_H=0,502$, $p_{1:2}=0,762$, $p_{1:3}=0,923$, $p_{2:3}=1,0$

Встановлений високий ризик розвитку ПЕ у 1 (14,28%), 4 (22,2%) та 5 (25%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,842$).

Надалі, жінкам із високим ризиком розвитку ПЕ призначали АСК дозою 100-150 мг до 36 тижнів вагітності.

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

Ми пов'язуємо це саме з фактом впливу НМГ на перебіг вагітності та з його здатністю регулювати біологічну функцію людського трофобласту, так як НМГ здатен відновлювати функції інвазії та диференціювання трофобласту, що було експериментально доведено *in vitro* [59, 206, 328]. Ці дослідження довели прямий вплив НМГ на трофобласт. Проліферація трофобласта людини - фізіологічний процес, важливий для ремоделювання тканин на межі матері і плода. Результати експерименту *in vitro* довели, що НМГ мають подвійний вплив на проліферацію трофобласта, що характеризується стимуляцією проліферації клітин при низьких концентраціях (0,25–2,5 МО/мл) та інгібуванням при високих концентраціях (25–250 МО/мл).

Наші дослідження [305] також довели ефективність впливу профілактичних доз НМГ на інвазію, проліферацію та імплантацію плідного яйця. Це сприяє запобіганню рецидивуючих втрат вагітності в малих термінах. На його ефекти можуть впливати різні фактори, у тому числі концентрація препарату та час початку застосування. Тому раннє своєчасне його застосування покращує перинатальні результати.

Публікації до розділу: 2, 4, 5, 7.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Зниження частоти ранніх репродуктивних втрат та покращення перебігу ранніх термінів гестації, як підґрунття для ефективної вагітності, залишаються однією з ключових задач сучасного акушерства та репродуктивної медицини. Неглядячи на багаточисленні дослідження з питань невиношування вагітності, показники ранніх втрат вагітності залишаються на рівні ~30% та не мають тенденції до зменшення, а причина виникнення цього ускладнення залишається невстановленою в більшій кількості випадків. Це обумовлює необхідність пошуку нових патогенетично обґрунтованих маркерів ризику. Формування груп ризику виникнення рецидивуючого переривання вагітності в ранні терміни, не лише за віком жінки, дасть можливість проводити персоналізовану прегравідарну підготовку на етапах планування, а не після реєстрації двої її втрат [73, 210, 262]. Найбільшою проблемою тривалий час була відсутність узгодження між світовими товариствами щодо критеріїв встановлення діагнозу ЗНВ. Дослідження, результати яких було опубліковано в 2021 році у журналі Lancet, ставили під сумнів традиційний підхід до різного ставлення до надання допомоги у випадках спорадичних і повторних викиднів. Автори критикували будь-яке поширене ставлення до спорадичних викиднів як до чогось прийняттого і закликали до всесвітніх реформ, які поліпшили б підтримку та догляд за жінками та їхніми партнерами після одного викидня, а не тільки після трьох.

Різні результати досліджень щодо впливу «некритеріальних» тромбофілій на перебіг процесів імплантації, інвазії та плацентації, також не мають спільної думки відносно важливості врахування їх впливу.

У зв'язку з цим метою даного дослідження було підвищити результативність виношування вагітності у жінок з РРВ та поліморфізмом гена PAI-1 шляхом розробки патогенетично обґрунтованого методу вторинної профілактики виникнення ранніх репродуктивних втрат з урахуванням клінічних, біохімічних, патогістологічних та імуногістохімічних змін.

Згідно із поставленими в роботі завданнями, усі відібрані пацієнтки (n=115) були поділені на 3 групи: I клінічну групу становили 20 пацієнток із поліморфізмом гена PAI-1 за диким типом (675 5G>5G) – група контролю, II групу – 53 жінки з гетерозиготним поліморфізмом гена PAI-1 (675 5G>4G), III групу – 42 жінки із гомозиготним патологічним поліморфізмом гена PAI-1 (675 4G>4G). Всі пацієнтки спостерігалися проспективно.

Середній вік жінок груп спостереження варіював в межах 26 – 41, 20 – 45, 25 – 43 років та в середньому становив $32,5 \pm 0,9$ (95% ДІ: 30,6 – 34,4), $33,9 \pm 0,7$ (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 госпіталізації не відрізнявся між групами та становив $7,8 \pm 0,5$; $8,2 \pm 0,4$ і $7,4 \pm 0,4$ тижнів відповідно. Середній гестаційний вік на момент переривання вагітності становив 8 [7; 9], 8 [6; 10] і 7 [6; 8] тижнів в I, II та III групах. За цим показником відзначено тенденцію до його зменшення у пацієнток III групи порівняно з I-ою клінічною групою ($p_H=0,086$, $p_{1:3}=0,092$ за критеріями Краскела-Уоліса та Данна).

Не було 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] вагітності в II групі проти 2,0 [1,0; 3,0] вагітностей у III групі ($p_H=0,430$), з них першовагітними були 5 (25%), 12 (22,6%) і 14 (33,2%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,588$). Водночас, вагітність закінчувалася пологами дещо частіше у жінок I клінічної групи ((n=9 – 45%) порівняно з жінками в групі II (n=13 – 24,5%) та III (n=10 – 23,8%) ($p_{\chi^2}=0,169$ в цілому, з них $p_{1:2}=0,089$ та $p_{1:3}=0,091$ за критерієм χ^2) [327].

У багатьох країнах досі домінує підхід, за яким детальне обстеження проводять лише після розвитку ЗНВ, хоча сучасні дані вказують на необхідність ранньої оцінки ризиків навіть після першої втрати вагітності [22, 73, 206, 210, 220]. Сьогодні не викликає сумнівів твердження, що ЗНВ – це не спорадична анеуплоїдія, а наявність чіткого патофізіологічного механізму,

який й досі має купу «білих плям» у розумінні. Клінічним викликом завжди був та залишається високий відсоток випадків – від 50% до 70% – коли звичайні оцінки анатомічних, ендокринних та цитогенетичних факторів не дають остаточної етіології. Рецидивні викидні є окремою клінічною одиницею, а не просто кількістю викиднів. Це зумовлено взаємозв'язком ризику викидня з результатами попередніх вагітностей та доведеним фактом того, що рецидивуючі викидні, як правило, відбуваються навіть за відсутності у плода хромосомних аномалій.

Причини втрати вагітності є різноманітними й включають, окрім хромосомних аномалій, анатомічні, інфекційні та гормональні порушення, а також генетичну схильність, пов'язану з поліморфізмами генів тромбофілії, фолатного метаболізму та регуляції судинного тону, які реалізуються під впливом тригерів, зокрема вагітності [22, 56, 73].

Саме тому, ми мали завдання уточнити частоту виникнення ранніх репродуктивних втрат та акушерських ускладнень у жінок із поліморфізмом гену PAI-1 шляхом аналізу даних спадкового та акушерсько-гінекологічного анамнезів залежно від виду поліморфізма цього гена. Це дозволило підкреслити вплив патологічних форм поліморфізму цього гена на виникнення ранніх втрат вагітності.

Спорадичний викидень серед тематичних жінок спостерігався в 5 (25%), 12 (22,6%) і 14 (33,2%) випадках відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,588$) на момент початку спостереження. Первинне ЗНВ спостерігалось у 3 (15,0%), 13 (24,5%) та 15 (35,7%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,224$ в цілому, з них $p_{1:3}=0,083$); вторинне – у 12 (60,0%), 40 (75,5%) та 13 (30,95%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}<0,001$, з них $p_{1:2}=0,089$, $p_{1:3}=0,069$ та $p_{2:3}<0,001$ за χ^2). Спонтанні термінові пологи в анамнезі мали 9 (45%), 13 (24,5%) та 10 (23,8%) пацієнток ($p_{\chi^2}=0,169$, з них $p_{1:2}=0,089$, $p_{1:3}=0,091$ за χ^2).

Первинне ЗНВ було більше притаманне жінкам із поліморфізмом гена PAI-1 675 5G>4G та 675 4G>4G: 13 (24,5%) та 15 (35,7%) випадків відповідно по групах. Вторинне ЗНВ частіше зустрічалось у жінок із гетерозиготним

поліморфізмом гена PAI-1. Втрата вагітності в більшій кількості випадків – 35 (87,5%) з 40 – відбувалася за типом викидня, що не відбувся, та лише в 5 (12,5%) жінок за типом мимовільного викидня з ознаками маткової кровотечі. Завмерлі вагітності до 12 тижнів мали 10 (50%), 38 (71,7%) та 35 (83,3%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,023$); втрати вагітності після 12 тижнів – 3 (15%), 3 (5,7%) та 2 (4,8%) пацієнток відповідно ($p_{\chi^2}=0,294$).

Науково важливим був факт того, що у 3 (15%), 5 (9,4%) та 6 (14,3%) пацієнток в I, II та III групах вагітність настала за допомогою ДРТ і лише у жінок I групи це було зумовлено трубним фактором. У жінок з поліморфізмами PAI-1 (675 5G>4G) та (675 4G>4G) мова йшла про ідіопатичне безпліддя.

Це узгоджується із сучасними уявленнями про те, що генетично зумовлена підвищена експресія PAI-1 асоціюється з ризиком ідіопатичного безпліддя. PAI-1 розглядається як один із ключових генів-кандидатів, що регулює інвазію трофобласта та формування матково-плацентарного кровообігу, а його рівень у плазмі визначається поєднанням генетичних, метаболічних, ендокринних і поведінкових факторів [136, 189, 284, 300, 307].

Для жінок із поліморфізмами гена PAI-1 (675 5G>4G) та (675 4G>4G) були характерні саме втрати вагітності до 12 тижнів гестації порівняно із 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 χ^2).

Аналогічні результати були отримані у дослідженні С.І. Glueck та співавт. (2000 р.) [97], в якому взяли участь 133 жінки, які мали щонайменше одну вагітність і в яких було виявлено мутації генів гіпофібринолітичної та тромбофілічної систем; було проведено ретроспективне визначення зв'язку цих мутацій із несприятливими наслідками вагітності, зокрема передчасними пологами, викиднем, мертвонародження, внутрішньоутробну затримку росту (ВЗР), еклампсію та відшарування плаценти. У жінок із наявністю поліморфізму гена спостерігалася вища частота передчасних пологів ($p=0,021$ за χ^2), ЗРП ($p=0,035$ за χ^2) та ускладнень вагітності ($p=0,001$ за χ^2). Кількість

вагітностей ($p = 0,0001$) та поліморфізм 4G/4G гена PAI-1 ($p = 0,029$) були позитивно пов'язані з ускладненнями вагітності за результатами покрокової логістичної регресії. Було визначено, що спадковий гіпофібриноліз, опосередкований гомозиготністю 4G/4G за геном PAI-1, є незалежним значущим, потенційно оборотним фактором ризику ускладнень вагітності, який, ймовірно, діє через тромботичну індукцію плацентарної недостатності.

Дослідження, які були проведені Maria D Salazar Garcia та співавт. у 2016 році також довели, що поліморфізм гена PAI-1 (675 4G/4G) був поширений у групах з рецидивуючими викиднями (PB), рецидивною невдачею імплантації (PHI) та PHI/PB порівняно з контрольною групою ($p = 0,003$) і асоціювався з підвищеним ризиком PHI, PB та PHI з PB (OR = 4,5, 2,2 та 2,7). У жінок з PAI-1 (675 4G/4G) спостерігалися значно вищі показники ІМТ, рівня глюкози та PAI-1, а також нижча цитотоксичність НК-клітин порівняно з жінками без PAI-1 4G/4G [222].

В умовах гіпофібринолізу, зумовленого поліморфізмом PAI-1, порушується баланс між фібринолізом і фібриноутворенням під час імплантації, що обмежує інвазію трофобласта через недостатню деградацію позаклітинного матриксу. Водночас PAI-1 виступає ключовим антиінвазивним фактором, пригнічуючи протеолітичну активність та сприяючи накопиченню фібрину. Це призводить до порушення ремоделювання спіральних артерій і асоціюється з розвитком прееклампсії та затримки росту плода [30, 243, 79, 289, 300].

Саме тому при виконанні роботи ми проводили вимірювання концентрації PAI-1 у сироватці крові тематичних жінок на тлі поліморфізму цього гена.

Аналіз рівнів PAI-1 залежно від варіанту поліморфізму виявив достовірні відмінності між групами. Кількість досліджень становила 20 (100%), 37 (69,8%) та 32 (76,2%) відповідно. У пацієток із диким типом гена PAI-1 рівень показника був значно нижчим порівняно з II та III групами: 2,76–6,32 нг/мл проти 97,85–189,55 та 62,80–192,45 нг/мл відповідно. Виявлені

кореляційні зв'язки в парах: рівень PAI-1 та наявність поліморфізму гена PAI-1 ($rs=0,736$, $p<0,0001$), переривання вагітності до 12 тижнів ($rs=0,244$, $p=0,021$); зворотній кореляційний зв'язок між рівнем PAI-1 в сироватці крові та показником протромбінового часу ($rs=-0,254$, $p=0,016$), частотою анембріогенії ($rs=-0,229$, $p=0,031$).

Glueck С. та співавт. (2000 р.) довели, що надмірна експресія PAI-1 була пов'язана з утворенням тромбів у різних типах кровоносних судин та несприятливими ускладненнями вагітності, зокрема викиднем, мертвонародженням, ЗРП та відшаруванням плаценти. Зроблено висновок, що спадковий гіпофібриноліз, опосередкований гомозиготністю 4G/4G за геном PAI-1, є незалежним значущим, потенційно оборотним фактором ризику ускладнень вагітності, який, ймовірно, діє через тромботичну індукцію плацентарної недостатності [97].

Схожі результати були отримані в дисертації Юценка М.І. (2024 р.). Отримані данні щодо поліморфізмів гену PAI-1 – корелювали із втратами вагітності у ранні терміни ($rv=0,181$, $p=0,034$), підвищеним рівнем вільного естріолу ($E_{звільного}$) у II триместрі ($rs=0,208$, $p=0,017$), але зі зниженим рівнем sFlt-1 ($rs=-0,331$, $p=0,010$) і співвідношення sFlt-1 / PlGF у терміні 32-33⁺⁶ тижнів гестації ($rs=-0,310$, $p=0,015$) [333]. Це саме доводило вплив наявності поліморфізму на збереження балансу між продукцією ангіогенних та антиангіогенних факторів. За результатами цього наукового дослідження шанси розвитку ПЕ при гетерозиготних або патологічних поліморфізмів генів F7, PAI-1, ITGB3- β , eNOS3 та їх сполучень зростають в 2,22 - 3,56 рази ($p<0,05$) [333].

У 2024 році Mohaddese Maghsudlu та співавт. опублікували систематичний огляд і метааналіз зв'язку між поліморфізмом гена PAI-1 (-675 4G/4G) та рецидивуючими викиднями (РВ). Було проаналізовано 23 дослідження типу «випадок-контроль», що відрізнялися високим ступенем статистичної гетерогенності, що вказувало на необхідність аналізу підгруп. Був виявлений значущий позитивний зв'язок між ризиком РВ та генотипом

РАІ-1 (-675 4G/4G) (ОР: 2,57; 95% ДІ: 1,69–3,90), а також генотипом 4G/5G (ОР: 2,02; 95% ДІ: 1,39–2,92) і змішаним генотипом (4G/4G+4G/5G) (ОР: 2,31; 95% ДІ: 1,81–2,93). З урахуванням етнічної приналежності поліморфізм РАІ-1 (-675 4G/4G) значно асоціюється з азіатським походженням (ОР: 2,10; ДІ: 1,65–2,69), тоді як сильна асоціація (ОР: 6,47; ДІ: 3,23–12,97), що спостерігається у осіб близькосхідного походження, статистично незначуща ($p = 0,16$). Асоціація поліморфізму РАІ-1 4G/5G з рецидивуючими викиднями була значущою лише у осіб близькосхідного походження (ОР: 2,93; ДІ: 2,41–3,56), а змішаний генотип був значуще асоційований з рецидивуючими викиднями в азіатській (ОР: 2,37; ДІ: 1,55–3,61), близькосхідній (ОР: 3,01; ДІ: 2,16–4,19) та європейській популяціях (ОР: 1,38; ДІ: 0,91–2,10). Зв'язок між РВ та РАІ-1 4G/4G був значущим як для РВ до 12 тижнів (ОР: 1,82; 95% ДІ: 1,34–2,47), так і для РВ до 24 тижнів (ОР: 1,46; 95% ДІ: 1,11–1,92), тоді як при розгляді гетерозиготної форми зв'язок був значущим лише для РВ до 24 тижнів (ОР: 1,91; 95% ДІ: 1,58–2,31). Що стосується змішаного генотипу, то спостерігається значущий позитивний зв'язок між РАІ-1 і ПВ до 12 тижнів (ОР: 2,09; 95% ДІ: 1,49–2,93) і до 24 тижнів (ОР: 2,10; 95% ДІ: 1,52–2,92). Отже був доведений значущий зв'язок між поліморфізмом rs1799762 РАІ-1 та ризиком повторних викиднів [174].

Дослідження Jeon Y.J. та співавт. (2013 р.) довели, що хронічно підвищений рівень РАІ-1 через алель РАІ-1 -675 4G/4G може впливати на фолікулогенез і спричиняти ішемічне ураження яєчника, що призводить до первинної їх недостатності [133].

У 2013 р. Lee B.E. та співавт. виявили, що у корейських жінок з анамнезом рецидивуючих викиднів поліморфізми гена РАІ-1 були пов'язані з ідіопатичними рецидивуючими викиднями та з підвищеною концентрацією у плазмі судинних факторів ризику, таких як гомоцистеїн [159].

Патогістологічне дослідження є обов'язковим компонентом якості медичної допомоги при спонтанному викидні: відповідно до стандарту МОЗ України (наказ №1400 від 08.09.2025), біологічний матеріал після підлягає

обов'язковому дослідженню, а його результати визначають подальшу тактику ведення пацієнтки. Але, не завжди окремо проведене патогістологічне дослідження дозволяє безпечібно зрозуміти природу ранньої втрати вагітності. Тому одним із напрямків роботи стала не тільки патоморфологічна оцінка абортусів, а й комплексна оцінка результатів як патогістологічних, так й імуногістохімічних досліджень порушеної / перерваної вагітності протягом I триместру з оцінкою стану мікроциркуляторного русла, проліферативної активності трофобласту та оцінки рівня апоптозу залежно від варіанту поліморфізму гена PAI-1.

У пацієток із поліморфізмом гена PAI-1 (675 5G>5G) виявлено морфологічні зміни, характерні для раннього зворотного розвитку вагітності, з переважанням екстраембріональних структур, вогнищевими крововиливами та запальною інфільтрацією. Ворсини хоріона були поодинокими, переважно аваскулярними або гіповаскуляризованими, з ознаками склерозу та атрофії синцитію. Характер змін залежав від терміну переривання: до 8 тижнів — мінімальна васкуляризація ворсин, у 8-10 тижнів — поява капілярів і початкова колагенізація, після 10 тижнів — виражена колагенізація строми.

У пацієток із поліморфізмами гена PAI-1 (675 5G>4G) та (675 4G>4G) виявлені різноманітні морфологічні зміни: від наявності ворсини хоріона різного ступеня зрілості з ознаками атрофії синцитію, гіпо- або аваскуляризації до дизморфних, часто аваскулярних ворсини з ознаками не тільки атрофії синцитію, а й явищами фібриноїдного некрозу, крововиливів, інфарктів і фібринових тромбів у децидуальній тканині. Сукупність цих змін вказувала на поєднання порушень плацентації, запалення та коагуляційних розладів.

Дослідження, які були проведені Silva J.F. та Serakides R. (2016 р.), довели, що процес інвазії трофобластів на межі між матір'ю та плодом є ключовим процесом під час імплантації та плацентації, і в ході цього процесу екстраворсинчасті цитотрофобласти (ЕВТ) набувають інвазивних властивостей, які дозволяють їм проникати в материнські тканини та

ремоделювати їх (інтерстиціальні EVT) і спіральну артерію матки (ендоваскулярні EVT). EVT можуть руйнувати позаклітинний матрикс (ПКМ), сприяючи міграції клітин на материнську сторону [240]. Цей процес точно контролюється багатьма факторами, що експресуються материнськими клітинами та трофобластами. Lala P.K. та співавт. (2002 р.) [155] довели, що трофобласти та злоякісні пухлини використовують одні й ті самі біохімічні медіатори для полегшення інвазії, зокрема деградацію позаклітинного матриксу та імуносупресію в умовах навколишнього середовища. PAI-1 може інгібувати інвазію трофобластів, одночасно сприяючи міграції пухлинних клітин.

Статистичний аналіз проліферативного індексу (Proliferation Index – PI, %) клітин трофобласту не виявив значущих відмінностей між різними групами жінок ($p_{1:2}=0,3912$, $p_{1:3}=0,7664$, $p_{2:3}=0,6069$ за критерієм Данна), що не дозволяє робити висновки про достовірний вплив генетичних змін на проліферативну активність трофобласту.

Оцінка рівня апоптозу трофобласту методом TUNEL виявила значно вищим показник апоптозу у жінок із поліморфізмом гена PAI-1 за диким типом ніж у пацієток із поліморфізмами гена PAI-1 (675 5G>4G) та (675 4G>4G) ($p_{1:2}=0,0114$, $p_{1:3}=0,0313$, $p_{2:3}=0,9658$).

Це свідчило що зі збільшенням «патологічності» поліморфізму PAI-1 (від дикого типу до гомозиготного) наростає вираженість морфологічних порушень імплантації та плацентації, які супроводжуються судинними, запальними й коагуляційними змінами. Водночас зниження рівня апоптозу трофобласту при наявності мутацій PAI-1 вказує на порушення клітинного оновлення та інвазії, що може бути одним із ключових механізмів розвитку ранніх репродуктивних втрат.

Ми вважали за обов'язкове вирішити одне з завдань дослідження, а саме – вивчити асоціації між показниками системи гемостазу, рівнем природніх антикоагулянтів та рівнем PAI-1 в сироватці крові залежно від варіанту поліморфізму PAI-1 у жінок із ранніми репродуктивними втратами. До

моменту забору крові не отримували антикоагулянтну й антиагрегантну терапію.

За результатами кореляційного аналізу встановлено тенденцію до формування зв'язку між подовженням АЧТЧ та ранніми втратами вагітності до 12 тижнів гестації ($rs=0,176$; $p=0,060$), а також між АЧТЧ і наявністю поліморфізму гена PAI-1 ($rs=0,164$; $p=0,079$). Гіперфібриногенемія спостерігалася у 4 (20%), 4 (7,55%) та у 9 (21,4%) жінок I, II та III клінічних груп відповідно. Рівень фібриногену у сироватці крові достовірно відрізнявся між клінічними групами ($p_H=0,011$). Найвищі значення фібриногену визначалися у жінок I групи – 3,23 г/л [3,01; 3,42] проти 2,81 г/л [2,57; 3,20] та 2,94 г/л [2,64; 3,39] відповідно по групах ($p_{1:2}=0,011$; $p_{1:3}=0,031$). Відмінностей за рівнями фібриногену між жінками II та III груп не виявлено ($p_{2:3}=1,00$). Зниження рівня фібриногену у поєднанні з подовженням АЧТЧ у жінок із патологічними варіантами поліморфізму PAI-1 може свідчити про порушення адаптаційних механізмів системи гемостазу, що потенційно сприяє дефектам імплантації та підвищенню ризику ранніх репродуктивних втрат.

В ході аналізу отриманих даних також були виявлені наступні кореляційні зв'язки: підвищений рівень МНВ і мимовільні аборти в анамнезі – $rs=0,228$ ($p=0,014$); підвищений рівень ПТІ і ЗРП – $rs=0,189$ ($p=0,043$) та преєклампсія в анамнезі – $rs=0,159$ ($p=0,089$), а також в парі – збільшений ПТІ понад норму і поліморфізм гена PAI-1 – $rv=0,273$ ($p=0,014$); укорочений ПЧ розведення і ранні втрати вагітності (до 12 тижнів) – $rs= -0,252$ ($p=0,007$), а також з більш раннім терміном гестації на момент переривання вагітності – $rs=0,199$ ($p=0,033$); подовження АЧТЧ і ранні втрати вагітності (до 12 тижнів) – $rs=0,176$ ($p=0,060$) та поліморфізм гена PAI-1 – $rs=0,164$ ($p=0,079$); збільшення ТЧ розведення і втрати вагітності як в ранні (до 12 тижнів) – $rs=0,190$ ($p=0,042$), так й в пізні терміни (після 12 тижнів) – $rs=0,238$ ($p=0,010$); зниження рівня фібриногену у сироватці крові і поліморфізм гена PAI-1 – $rs= -0,185$ ($p=0,048$).

Задля вирішення завдання вивчення асоціації між показниками системи гемостазу, рівнем природних антикоагулянтів і рівнем PAI-1 у сироватці крові залежно від варіанта поліморфізму гена PAI-1 у жінок із РРВ додатково, після отримання інформованої згоди, проводили визначення рівнів антитромбіну, протеїнів С та S клотинговим методом. Нами не виявлено достовірних відмінностей між клінічними групами за середніми рівнями активності природних антикоагулянтів; не виявлено зв'язків між наявністю поліморфізму гену PAI-1 та їх активністю.

Враховуючі ключову роль PAI-1 в формуванні матково-плацентарного кровообігу, ступінь залежності його плазмового рівню від метаболічних (дисліпідемія) факторів, проводили аналіз рівнів показників обміну ліпідів.

Гіперхолестеринемію виявили в 7 (35,0%), 36 (67,9%) і 31 (73,8%) пацієнтки, відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,009$, з них $p_{1:2}=0,011$, $p_{1:3}=0,003$ і $p_{2:3}=0,532$ за χ^2). Усі жінки з гіперхолестеринемією мали умовний ризик в усіх тематичних групах. Гіпертригліцеридемію відзначили в 1 (5,0%) випадку в I групі та в 4 (7,5%) випадках у II групі. За даними кореляційного аналізу виявили прямий зв'язок між рівнем загального ХС із віком обстежуваних жінок ($r=0,204$, $p=0,045$) і пізніми репродуктивними втратами (12-22 тижні) ($r_s=0,179$, $p=0,050$); зворотний зв'язок відзначили між рівнем загального ХС і терміном, у якому вагітність перервалася ($r_s=-0,194$, $p=0,037$). Рівень ТГ прямо корелював із природним шляхом досягнення вагітності ($r_s=0,226$, $p=0,015$). За результатами аналізу показників рівня ХС ЛПВЩ виявили зворотний кореляційний зв'язок із терміном вагітності, у якому вона перервалася ($r_s=-0,183$, $p=0,049$). Аналізуючи показники ХС ЛПНЩ, встановили прямі кореляційні зв'язки з певними анамнестичними показниками: із віком обстежуваних пацієнток ($r=0,295$, $p=0,005$) і пізніми репродуктивними втратами (12-22 тижні) ($r_s=0,205$, $p=0,028$). Рівень ХС ЛПДНЩ також прямо корелював зі старшим за 30 років віком досліджуваних жінок ($r_s=0,184$, $p=0,049$) і природним шляхом настання вагітності ($r_s=0,228$, $p=0,014$).

Таким чином, встановлено, що гіперхолестеринемія більш характерна для жінок старшого віку, а підвищені рівні ТГ і ХС ЛПДНЩ - для вагітних, запліднення яких відбулося природним шляхом. При цьому зазначено, що підвищені рівні загального ХС, його фракції ХС ЛПНЩ на тлі зниження продукції ХС ЛПВЩ тісно асоціюються з ризиком пізніх репродуктивних втрат.

Аналіз асоціативних зв'язків показав наявність достовірних кореляцій між рівнем PAI-1, його генетичними поліморфізмами та показниками ліпідного профілю. Зокрема, підвищені рівні загального холестерину та ЛПНЩ прямо асоціювалися як із концентрацією PAI-1 ($r=0,268$, $p=0,011$; $r=0,289$, $p=0,006$), так і з наявністю його поліморфізмів ($r_s=0,217$, $p=0,020$; $r_s=0,279$, $p=0,003$). Отримані дані свідчать, що модифіковані ліпопротеїди, зокрема окислені ЛПНЩ і ЛПДНЩ, є важливим патогенетичним фактором ендотеліальної дисфункції. Їх вплив на регуляцію рівня PAI-1, залежно від генотипу, сприяє порушенню імплантації, інвазії трофобласта та процесів неоангіогенезу.

В дисертаційній роботі Дуки Ю.М. (2016 р.) [317] також були встановлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем загального ХС у жінок з НВ не тільки з ІМТ ($r= 0,153$; $p=0,044$), але й з показником PAPP-A (MoM) в терміні гестації 11-13 тижнів ($r= 0,161$; $p=0,042$), концентрацією $E_{звільненого}$ в 16-18 тижнів гестації ($r= 0,152$; $p=0,046$). Рівень ХС ЛПДНЩ також корелював із ІМТ ($r= 0,169$; $p=0,026$). Тенденція, що спостерігалася, пояснювала схильність до підвищеної активності тромбоцитів, що була доведена лабораторно. Це створювало умови до активації судинно-тромбоцитарного гемостазу, що є наслідком підвищеної ліпофільності плазми вагітної, як однієї з ланок підвищеної протромбогенної готовності організму.

Впродовж останніх років з'являється все більше робіт, які доводять що причиною переривання вагітності на ранніх термінах можуть бути імунні порушення. Ендоетріальні uNK-клітини відіграють ключову роль у процесах імплантації та децидуалізації, забезпечуючи імунну регуляцію на матково-

плацентарному рівні. Порушення їх взаємодії з цитокинами та іншими клітинами імунної системи може призводити до розвитку патології вагітності. За даними літератури, у генезі ранніх втрат ЗНВ істотна роль надається високому рівню натуральних кілерів периферичної крові рNK [157, 249, 257, 282].

З урахуванням сучасних даних актуальним є вивчення розвитку плацентарної дисфункції у вагітних із поліморфізмами гена PAI-1 у поєднанні з аналізом імунологічних механізмів та фібринолітичної активності. У зв'язку з цим одним із завдань дослідження було визначення асоціацій між показниками клітинно-гуморального імунітету, рівнями про- і протизапальних цитокінів, концентрацією PAI-1 та варіантом його генетичного поліморфізму у жінок із ранніми репродуктивними втратами. Підвищення рівнів TNF- α понад нормативні значення було зафіксовано у 1 (5,0%), 9 (17,0%) та 7 (16,7%) жінок відповідно по групах. Тобто, частота підвищення рівня TNF- α була суттєво вищою у жінок із патологічними варіантами поліморфізму гена PAI-1 порівняно з гомозиготами за диким типом. Однак, нами не виявлено вірогідних розбіжностей між показником TNF- α у жінок усіх тематичних груп. Перевищення рівня IL-4 референтної межі виявлено у 1 (5,0%), 25 (47,2%) та 26 (61,9%) пацієнток відповідно. Таким чином, частота підвищення IL-4 прогресивно зростала зі збільшенням “патологічного навантаження” поліморфізму гена PAI-1, досягаючи максимальних значень у гомозиготних носіїв алеля 4G. При аналізі показників IL-6 не зареєстровано жодного перевищення його рівня в I групі. В той час, як в II групі підвищений його рівень спостерігався у 9 (17,0%) жінок, а в III групі – в одному (2,4%) випадку. Показники рівня IL-10 відповідали нормативному коридору в 100% випадків у пацієнток усіх груп спостереження.

Найбільш виражені імунологічні відхилення у вигляді гіперпродукції прозапальних (TNF- α , IL-6) та Th2-асоційованого цитокіну IL-4 спостерігалися у жінок із патологічними варіантами поліморфізму гена PAI-1, особливо за гомозиготного носійства алеля 4G, що підтверджує участь

імунних механізмів у формуванні ранніх репродуктивних втрат у цієї категорії пацієнок. У жінок-носіїв патологічних алелів гена PAI-1 свідчить про мультифакторний характер патогенезу ранніх репродуктивних втрат, у якому імунна активація реалізується на тлі гіпофібринолітичного стану. Кореляційний аналіз виявив тісні зв'язки між підвищеним рівнем IL-4 та рівнем PAI-1 у сироватці крові ($r_s=0,601$; $p<0,001$), а також поліморфізмом гена PAI-1 ($r_s=0,647$; $p<0,001$). Підвищений рівень IL-4 також достовірно асоціювався з ранніми втратами вагітності ($r_s=0,296$; $p=0,002$) і більш раннім терміном її переривання ($r_s=-0,244$; $p=0,012$). Менш виражені, але достовірні зв'язки встановлено між рівнем IL-10 та PAI-1 ($r_s=0,255$; $p=0,009$), поліморфізмом гена PAI-1 ($r_s=0,196$; $p=0,046$), а також між IL-10 та IL-4 ($r_s=0,193$; $p=0,049$). Підвищений рівень IL-6 достовірно асоціювався з високою частотою мимовільних абортів в анамнезі у жінок з НВ – $r_s=0,318$ ($p<0,001$). IL-6 тісно пов'язаний із регуляцією системи гемостазу: показано, що IL-6 стимулює експресію PAI-1 у ендотеліальних клітинах і моноцитах, посилюючи інгібування фібринолізу та сприяючи формуванню протромботичного і про-запального мікросередовища [84, 143].

В дисертаційній роботі Дуки Ю.М. (2016 р.) [317] була встановлена пряма залежність концентрації IL-6 від наявності і ступеня ожиріння – коефіцієнт кореляції $r=0,251$ ($p=0,013$) та з НВ ($r=0,278$, $p=0,027$); зворотна кореляція – між рівнем IL-6 та рівнем плацентації, а саме – передлежанням плаценти повним або неповним ($r=-0,393$, $p<0,001$).

Аналіз характеристик гуморальної ланки імунітету не виявив достовірних розбіжностей між показниками жінок тематичних груп.

Отримані дані свідчать про важливу роль імунно-опосередкованої регуляції експресії PAI-1 у розвитку НВ.

Відхилення субпопуляцій лімфоцитів від референтних значень у жінок з НВ мали різну частоту та спрямованість залежно від клінічної групи. Найменша кількість відхилень виявлена у жінок I клінічної групи, тоді як у II та особливо у III клінічних групах відзначалося зростання частоти порушень

клітинної та гуморальної ланок імунітету, насамперед за рахунок змін Т-цитотоксичних клітин, НК-клітин, цитотоксичних CD3⁺CD56⁺-клітин та В-лімфоцитів. Для II групи характерним було переважання зниження рівня CD8⁺-лімфоцитів, тоді як у III групі відхилення частіше поєднували зниження цитотоксичних і В-клітин з підвищенням НК-клітин. Отримані дані свідчать про поступове формування імунного дисбалансу у жінок із патологічними варіантами поліморфізму гена PAI-1.

Аналіз асоціативних зв'язків між клітинно-гуморальними показниками імунітету, профілем про- та протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10) та рівнем PAI-1 з урахуванням поліморфізму PAI-1 675 4G/5G дозволяє розглядати втрату вагітності в першому триместрі як результат комплексної взаємодії генетичних, імунних і гемостатичних чинників, а не ізольованої тромбофілічної або імунологічної патології [109, 199].

Результатом проведених нами досліджень стало встановлення взаємозв'язку між показниками гемостазіограми (підвищення МНВ, ПТІ та укорочення ПЧ) і наявністю РРВ, плацента-асоційованих ускладнень, а також поліморфізмом гена PAI-1, що супроводжувався ознаками гіперкоагуляції. Це обґрунтовує необхідність корекції порушень гемостазу, покращення внутрішньоматкової гемодинаміки та зменшення проявів ендотеліальної дисфункції. Ендотеліальна дисфункція є ключовою ланкою патогенезу багатьох захворювань і розглядається як важлива мішень превентивної медицини, зокрема в акушерстві. Відновлення функції ендотелію спрямоване на зниження ризику судинних ускладнень під час вагітності. У зв'язку з цим прегравідарна підготовка та вторинна профілактика репродуктивних втрат повинні передбачати оцінку станів, асоційованих з ендотеліальною дисфункцією.

У дослідженні Yang W. та співавт. (2019) показано, що у жінок зі ЗНВ значення показників маткових артерій (PI, RI, S/D) були достовірно вищими порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$). Підвищення цих індексів асоціювалося з різними етіологічними формами ЗНВ, окрім ХА. Отримані дані

свідчили, що порушення матково-плацентарної перфузії може розглядатися як незалежний фактор ризику НВ [296].

У дослідженні Kang X. та співавт. показано, що у жінок зі ЗНВ показники PI та S/D маткових артерій були вищими порівняно з контрольною групою та зростали зі збільшенням кількості втрат. Застосування низьких доз АСК супроводжувалося достовірним зниженням цих показників, що свідчить про покращення матково-плацентарної перфузії. Це підтверджує терапевтичну доцільність використання АСК для корекції порушень кровотоку у пацієток зі ЗНВ [140].

У дослідженні А.Г. Ящука та співавт. (2019), проведеному за участю 11 пацієток із двома і більше мимовільними викиднями в анамнезі та порушенням перфузії в маткових артеріях, було оцінено ефективність сулодексиду. Пацієток розподілили на дві групи залежно від товщини ендометрія (<7 мм і >7 мм), препарат призначали у дозі 250 ЛЕ 2 рази на добу протягом трьох менструальних циклів. У результаті лікування нормалізація маткового кровотоку досягнута у 94,0% жінок першої групи та у 97,7% другої групи. Крім того, у пацієток із товщиною ендометрія понад 7 мм відзначено її збільшення з 9,1 мм до 10,1 мм, що може бути пов'язано з ангіопротекторною та антиоксидантною дією препарату [297].

Сулодексид – глікозаміноглікановий препарат із комплексною дією, що поєднує антикоагулянтний, антиагрегантний, фібринолітичний, ангіопротекторний і протизапальний ефекти. Він відновлює ендотеліальний глікокалікс, покращує функцію ендотелію та мікроциркуляцію, знижує рівень PAI-1 і активує фібриноліз. Додатково пригнічує запальну відповідь і адгезію лейкоцитів, а також сприяє нормалізації ліпідного профілю. Це забезпечує його ефективність у корекції ендотеліальної дисфункції та порушень гемостазу. Вивчення можливостей профілактики ускладнень з боку плода у жінок з гестаційною артеріальною гіпертензією [140, 287] показало, що включення сулодексиду в комплекс лікування зменшувало відносний ризик розвитку плацентарної дисфункції на 63% [237].

Додатково Т.А. Меліковою у 2017 році вивчено клінічну ефективність природного антикоагулянту сулодексиду при порушеннях у системі гемостазу у вагітних із загрозою передчасних пологів. Обстежено 57 вагітних із загрозою передчасних пологів. Доведено було, що пацієнтки із загрозою передчасних пологів мають суттєві зміни в системі гемостазу, що проявляються гіперагрегацією тромбоцитів та гіперкоагуляцією в плазмовій ланці гемостазу, а також появою маркерів активації внутрішньосудинного згортання крові. Застосування сулодексиду у вагітних забезпечувало високий антитромботичний потенціал і помірну антикоагуляційну активність, сприяло нормалізації реологічних властивостей крові шляхом впливу на всі ланки гемостазу, покращенню перебігу гестаційного періоду та функціонального стану плода. [184].

У 2020 Yan-yan TAO [258] з групою вчених досліджували захисну дію та молекулярні механізми впливу сулодексиду на пошкодження функції ендотеліальних клітин пупочної вени людини, індуковане сироваткою вагітних при преєклампсії (ПЕ). Для спостереження за захисною дією сулодексиду на пошкодження функції ендотелію, індуковане патологічною сироваткою, використовували матригельні методи. Рівень секреції sFLT-1 та PlGF у визначали за допомогою методу ELISA. Порівняно з контрольною групою, висока концентрація сулодексиду пригнічувала проліферацію ендотеліальних клітин. Препарат значно підвищував активність капілярноподібних структур та активував ангиогенез. Преєклампсія пригнічувала ангиогенез, в той час, як сулодексид захищав ендотеліальні клітини від пошкодження. Сулодексид сприяв зниженню секреції sFLT-1 та підвищенню PlGF. Був зроблений висновок, що сулодексид може захищати ендотеліальні клітини від ендотеліальної дисфункції, що індукована преєклампсією завдяки регуляції балансу секреції sFLT-1 / PlGF [327].

Ми призначали сулодексид на етапі прегравідарної підготовки по 250 ЛЄ 2 рази на добу з 5-го дня менструального циклу до початку менструації протягом 3–6 циклів. У I групі терапію застосовували лише за наявності

показань, зокрема при зниженні активності протеїнів С і S (8 випадків, 40%), тоді як у II та III групах її отримували 21 (39,6%) та 23 (54,8%) жінок відповідно. Показаннями були зниження активності природних антикоагулянтів, зміни ПТІ та АЧТЧ. У процесі лікування проводили динамічний контроль показників гемостазу та стану ендометрія, при цьому побічних ефектів не зафіксовано. З урахуванням змін венозного русла у пацієток із поліморфізмами генів тромбофілії до програми вторинної профілактики було включено діосмін у дозі 600 мг/добу. Препарат, завдяки ангіопротекторній, протизапальній та помірній антиагрегантній дії, покращує венозний відтік і мікроциркуляцію, що сприяє оптимізації маткового кровотоку. Його застосовували у 100% випадків разом із сулодексидом, а як монотерапію – 14 (70%), 18 (33,96%) та 11 (26,2%) пацієток відповідно по групах.

Комплексна терапія на етапі прегравідарної підготовки передбачала призначення езетимібу при підвищених рівнях загального холестерину та ХС ЛПНЩ. Ми вивчали вплив застосування езетимібу на стан ліпідного обміну, адже усі отримані нами данні та асоціативні зв'язки формували «порочне» коло між змінами в продукції PAI-1, генетичним поліморфізмом PAI-1, змінами в ліпідному профілі та серед показників, які відповідають за імунологічну толерантність з боку матері. Езетиміб – селективний інгібітор кишкової абсорбції холестерину через блокаду переносника NPC1L1, що забезпечує зниження рівня ХС ЛПНЩ приблизно на 18% при монотерапії та до 70% у комбінації зі статинами. Отримані результати показали, що гіперхолестеринемія частіше зустрічалася у жінок старшого віку та асоціювалася з підвищеним ризиком пізніх репродуктивних втрат, особливо при поєднанні високого ХС ЛПНЩ і зниженого ХС ЛПВЩ. Езетиміб призначали 7 (35,0%), 36 (67,9%) і 31 (73,8%) пацієткам I, II та III клінічної групи відповідно по 10 мг на день, так як він пригнічує абсорбцію холестерину без впливу на абсорбцію тригліцеридів, жирних кислот, етинілестрадіолу та прогестерону, жиророзчинних вітамінів А і D, що у випадку жінок із

невиношуванням вагітності є дуже важливим. Нормалізація показників ліпідного обміну на тлі терапії досягалася протягом 3 місяців.

Комплексне призначення сулодексиду та езетімібу призводило до нормалізації показників доплерометрії маткових артерій вже на другому місяці прийому терапії та призводило до поліпшення показників ендометрія на третьому місяці терапії.

Також ми вважали за необхідне призначення ресвератролу дозуванням 500 мг на день протягом 3 місяців на етапі прегравідарної підготовки з метою вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат.

Grzeczka, A. та Kordowitzki, P стверджують, що ресвератрол - природний поліфенол чинить антиоксидантну та метаболічну дію, активує SIRT1, стимулює мітохондріальний біогенез у гранульозних клітинах, підвищує рівень АТФ і знижує оксидативний стрес. Це сприяє покращенню якості ооцитів, підвищенню функціональної активності яєчників і створює передумови для оптимізації репродуктивного потенціалу. У зв'язку з цим його застосування розглядалося як складова вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат [102].

Обов'язковим було проведення прегравідарної кофакторної вітамінотерапії із дотриманням рекомендованих доз та форм фолієвої кислоти, вітаміну Д, вітамінів В₆ та В₁₂, а також застосовували препарати, що містять міо-інозитол та D-кіро-інозитол у співвідношенні 40:1.

Одним із завдань дослідження була оцінка клінічної ефективності розробленого патогенетично обґрунтованого методу вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із поліморфізмом гена PAI-1.

Встановлений взаємозв'язок між показниками гемостазіограми та варіантом поліморфізму PAI-1 обґрунтував необхідність корекції коагуляційних порушень у межах прегравідарної підготовки. Динаміку показників коагулограми оцінювали через 1, 3 та 6 місяців від початку терапії.

Аналіз показників ПТІ після переривання попередньої вагітності продемонстрував найвищі значення у II клінічній групі (108,1±2,7%,

максимум — 197,2%; 5,7% випадків; $p\chi^2=0,014$), з подальшою нормалізацією протягом 3 місяців терапії. Гіперфібриногенемія спостерігалась у 20%, 7,55% та 21,4% пацієток I, II та III груп відповідно; у I групі показники нормалізувалися вже протягом першого місяця, що, ймовірно, пов'язано з фізіологічними змінами після перерваної вагітності. У пацієток із патологічними варіантами PAI-1 зниження рівня фібриногену відбувалося поступово: у гетерозигот – у середньому на 15% за перший місяць, у гомозигот – на 12%, із повною нормалізацією протягом 3 місяців. Надалі показники залишалися в межах референтних значень на тлі терапії сулодексидом.

Динаміка змін показників обміну ліпідів проводилась через 3 та 6 місяців від початку терапії. Через 3 місяці від початку корекції гіперхолестеринемія спостерігалася у 4 (20%), 13 (24,5%) та 9 (21,4%) пацієток ($p_{\chi^2}=0,895$, з них $p_{1:2}=0,683$, $p_{1:3}=0,897$ і $p_{2:3}=0,722$) та в середньому рівень ХС складав $4,19\pm 0,16$ (95%ДІ: 3,86-4,52), $4,69\pm 0,09$ (95%ДІ: 4,50-4,87) та $4,77\pm 0,11$ (95%ДІ: 4,54-4,99) ммоль/л відповідно по групах ($p_F=0,008$, з них $p_{1:2}=0,005$, $p_{1:3}=0,002$ і $p_{2:3}=0,637$). Зниження показника в порівнянні із початком лікування відбувалося в середньому на 14,8%, 14,9% та 15,0% відповідно. Рівень ТГ коливався від 0,36 до 1,05 ммоль/л в групі I, від 0,36 до 1,05 ммоль/л в групі II та від 0,36 до 1,05 ммоль/л в групі III; складаючи в середньому $0,66\pm 0,07$ (95%ДІ: 0,52-0,81), $0,80\pm 0,06$ (95%ДІ: 0,68-0,91), та $0,68\pm 0,04$ (95%ДІ: 0,6-0,76) ммоль/л відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,165$, з них $p_{1:2}=0,277$, $p_{1:3}=1,00$ і $p_{2:3}=0,117$). Гіпертригліцеридемія не спостерігалася в жодному випадку у жінок I та III групи. Серед 3 (5,7%) жінок II клінічної групи із гіпертригліцеридемією на початку лікування показник рівню ТГ зменшився в середньому на 20% протягом перших трьох місяців лікування.

Наприкінці 6-го місяця вторинної профілактики підвищення рівня загального холестерину не відзначалося у жінок I групи, тоді як незначна гіперхолестеринемія зберігалася у 5,7% та 2,4% пацієток II і III груп відповідно. Рівні ХС ЛПНЩ також демонстрували поступову позитивну

динаміку. Загалом нормалізація ліпідного профілю відбувалася поступово, без підвищення рівня глюкози.

Результатом проведення вторинної профілактики стало настання вагітності у 48 (41,74%) пацієток: 7 (35%), 20 (37,7%) та 21 (50%) пацієток відповідно по групах.

Самостійна вагітність настала у 6 (30%), 16 (30,19%) та 16 (38,09%) жінок відповідно по групах. Допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) застосовувалися в 1 (5%), 4 (7,51%) та 5 (11,9%) випадках в I, II та III групі. При настанні вагітності терапія сулодексидом припинялася.

Рекомендації ESHRE не передбачають використання антитромботичної профілактики у жінок зі спадковою тромбофілією та анамнезом рецидивуючих викиднів, якщо це не показано для профілактики ВТЕ. Однак багато досліджень вивчали різні режими терапії НМГ та/або низькими дозами АСК у жінок з рецидивуючими викиднями, пов'язаними з тромбофілією [53, 121, 200].

Бадавї та ін. (2008) вивчали НМГ (еноксапарин 20 мг/день) у жінок з анамнезом трьох і більше викиднів [17] і рекомендували цю терапію до 34 тижнів вагітності.

Кларк та ін. (2010) оцінили ефект НМГ (еноксапарин 40 мг/день) і АСК (75 мг/день) з першого триместру (до семи тижнів вагітності) до 36 тижнів [46]. У дослідженні Мартінееллі та ін. (2012 р.) вивчався вплив надропарину 3800 МО/день на жінок з рецидивуючими викиднями [177]. В іншому дослідженні порівнювалася дія трьох різних антикоагулянтних режимів для лікування жінок з рецидивуючими викиднями в першому триместрі вагітності: (1) АСК 100 мг на день; (2) еноксапарин 40 мг/день; (3) АСК 100 мг і еноксапарин 40 мг/день [278]. Порівняння ефективності трьох варіантів лікування показало, що «всі три режими лікування були значно ефективними при порівнянні живонароджень і втрат плода» [278].

Антикоагулянтні ефекти НМГ в II і III триместрів сприяють запобіганню тромбозу в матково-плацентарному просторі (мікроциркуляторні порушення,

макротромбози). Наукові дослідження, які були проведені в 2004, 2007 роках призвели до висновків, що необхідним є ранній початок профілактики у фертильному циклі або з етапів імплантації бластоцисти (з 8 тижнів вагітності – Grisetal, Blood-2004) до завершення плацентації й остаточного становлення плацентарного судинного русла (Lockwood, 2007).

З урахуванням анамнезу та зниження активності антитромбіну, протеїнів С і S призначали еноксапарин у профілактичних дозах під контролем коагулограми. У I групі НМГ отримували 57,1% пацієток, тоді як у II та III групах – у 100% випадків. У вагітних із анамнезом преєклампсії (10% у II та 4,8% у III групі) проводили посилений моніторинг, а з урахуванням високого ризику рецидиву ацетилсаліцилову кислоту у дозі 50 мг/добу призначали з моменту підтвердження внутрішньоматкової вагітності до 12 тижнів.

Моніторинг за перебігом вагітності привав до проведення першого скринінгу з оцінкою ризиків розвитку ПЕ. У першому триместрі ретрохоріальна гематома виникла у 28,6% (2) пацієток I групи та 20% (4) II групи, тоді як у III групі таких випадків не зафіксовано, незважаючи на профілактичне застосування НМГ. У II групі у 10% (2) пацієток відзначено вагітність неясної локалізації з підвищенням ХГЛ, а в III групі у 5% (1) випадків – завмирання вагітності на 6-му тижні з виявленою трисомією 13 та 21 хромосом. Оцінка результатів наприкінці I триместру проводилася у 33,96% (18) та 47,6% (20) пацієток II та III груп відповідно, при цьому у I групі повторних втрат не зафіксовано.

При проведенні УЗС в I триместрі середній рівень ПІ в МА становив 1,500 (1,250; 1,625), 1,660 (1,505; 1,975) та 1,410 (1,261; 1,550) ум. од. відповідно по групах ($p_H=0,034$, $p_{2:3}=0,029$). При розрахунку ризиків виникнення хромосомних аномалій (ХА) плода та розвитку ПЕ спеціалізованим міжнародним програмним комплексом Astraia для пренатального скринінгу I триместру (11–13⁺⁶ тижнів), розробленим за стандартами Fetal Medicine Foundation (FMF, Лондон), в усіх випадках встановлений низький ризик виникнення ХА плода. Встановлений високий

ризик розвитку ПЕ у 1 (14,28%), 4 (22,2%) та 5 (25%) жінок відповідно по групах ($p_{\chi^2}=0,842$). Надалі, жінкам із високим ризиком розвитку ПЕ призначали АСК дозою 100-150 мг до 36 тижнів вагітності. Жінки із ПЕ в анамнезі, які почали отримувати терапію АСК з моменту реєстрації внутришньоматкової вагітності на тлі терапії НМГ за результатами дослідження *Astraia* були віднесені до групи низького ризику її розвитку.

Аналіз *Monica Cruz-Lemini* та співавторів, який включав 15 досліджень з участю 2795 жінок довів, що лікування НМГ у жінок з високим ризиком ПЕ асоціювалося зі зниженням розвитку ПЕ (ВШ 0,62; 95% ДІ 0,43-0,90; $p=0,010$); ЗРП (ВШ 0,61; 95% ДІ 0,44-0,85; $p=0,003$) і перинатальної смерті (ВШ 0,49; 95% ДІ 0,25-0,94; $p=0,030$). Акцент робився на ранньому призначенні антикоагулянтної терапії, саме до 16 тижнів вагітності. Це призводило до значного зниження ризиків ПЕ (13 досліджень, 2474 учасниці) (ВШ 0,55; 95% ДІ 0,39-0,76; $p=0,0004$). В дослідженнях з порівняльним аналізом ефективності низьких доз АСК (6 рандомізованих контрольованих досліджень, 920 учасників) та комбінації НМГ з низькими дозами АСК доведено, що саме їх комбінація призводить до зниження ризиків виникнення плацента-асоційованих ускладнень (ВШ 0,62; 95% ДІ 0,41-0,95; $p=0,030$) [51].

Jiahui Chen та співавтори в своєму дослідженні показали, що НМГ знижували частоту виникнення ПЕ (ВР = 0,67; 95% ДІ = 0,50-0,90; $p=0,009$) у вагітних високого ризику без тромбофілії [40].

Отримані нами результати також підтвердили ефективність профілактичних доз НМГ у покращенні процесів інвазії, проліферації та імплантації, що сприяє зниженню ризику ранніх репродуктивних втрат. Ефективність терапії завжди залежить від дози та часу її призначення, при цьому ранній початок застосування асоціюється з кращими перинатальними результатами [332].

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі результатів проведеного дослідження наведено теоретичне обґрунтування та запропоновано вирішення актуального завдання в акушерстві – попередження рецидивуючих ранніх репродуктивних втрат у жінок із поліморфізмом гена PAI-1 та втратами вагітності в першому триместрі шляхом розробки патогенетично обґрунтованого методу вторинної профілактики їх виникнення на підставі клініко-анамнестичних показників, діагностичних змін з боку маркерів системи гемостазу, показників обміну ліпідів, зсувів клітино-гуморального імунітету та генетичної детермінованості.

1. Аналіз акушерського анамнезу виявив більш обтяжений його перебіг саме у жінок із наявністю гетерозиготного та гомозиготного патологічного поліморфізму гена PAI-1. Доведено, що для поліморфізмів гена PAI-1 (675 5G>4G) та (675 4G>4G) притаманні втрати вагітності до 12 тижнів гестації порівняно із 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 χ^2).
2. Гіперекспресія PAI-1 безпосередньо залежить від виду поліморфізму цього гена ($rs=0,736$, $p<0,0001$) та пов'язана з несприятливим перебігом вагітності. Парний аналіз засвідчив достовірне подовження АЧТЧ у жінок III групи порівняно з I групою ($p_{1:3}=0,031$), що свідчило про зміни у внутрішньому шляху коагуляції, асоційовані з поліморфізмом гена PAI-1 (675 4G>4G). Взаємозв'язок показників гемостазіограми визначався в парах: підвищене МНВ і мимовільні аборти в анамнезі – $rs=0,228$ ($p=0,014$); підвищений ПТІ і ЗРП – $rs=0,189$ ($p=0,043$), ПЕ в анамнезі – $rs=0,159$ ($p=0,089$) та поліморфізм гена PAI-1 – $rv=0,273$ ($p=0,014$); укорочений ПЧ розведення і ранні втрати вагітності (до 12 тижнів) – $rs= -0,252$ ($p=0,007$), з більш раннім терміном гестації на момент переривання вагітності – $rs=0,199$ ($p=0,033$); подовження АЧТЧ

- і ранні втрати вагітності (до 12 тижнів) – $r_s=0,176$ ($p=0,060$) та поліморфізм гена PAI-1 – $r_s=0,164$ ($p=0,079$); збільшення ГЧ розведення і втрати вагітності як в ранні (до 12 тижнів) – $r_s=0,190$ ($p=0,042$), так й в пізні терміни (після 12 тижнів) – $r_s=0,238$ ($p=0,010$); зниження рівня фібриногену у сироватці крові і поліморфізм гена PAI-1 – $r_s=-0,185$ ($p=0,048$).
3. Підвищені рівні ХС і його фракції ЛПНЩ прямо корелювали як із високою концентрацією PAI-I ($r=0,268$, $p=0,011$ і $r=0,289$, $p=0,006$), так і з поліморфізмами гена PAI-1 ($r_s=0,217$, $p=0,020$ і $r_s=0,279$, $p=0,003$); віком жінки ($r=0,204$, $p=0,045$ і $r=0,295$, $p=0,005$) та тісно асоціюються з ризиком пізніх репродуктивних втрат (12-22 тиж.) ($r_s=0,179$, $p=0,050$ і $r_s=0,205$, $p=0,028$). Додатковий вплив рівнів ХС ЛПНЩ на регуляцію рівня PAI-1 у пацієток із різними поліморфізмами гена PAI-1 призводить до порушення імплантації, перешкоджає повноцінній інвазії трофобласта та процесам неоангіогенезу.
4. Аналіз показників клітино-гуморального імунітету, про- та протизапальних цитокінів встановив проміжний або дозозалежний вплив гетерозиготного варіанта 4G/5G на прозапальний імунний фенотип. Дисперсійний аналіз Краскела-Волліса виявив тенденцію до збільшення продукування IL-6 у жінок із поліморфізмом гена PAI-1 (675 4G/5G) ($p_H=0,058$), рівень якого достовірно асоціювався з високою частотою ранніх мимовільних викиднів ($r_s=0,318$; $p<0,001$). Встановлено тісні кореляційні зв'язки підвищеного рівня IL-4 з рівнем PAI в сироватці крові ($r_s=0,601$, $p<0,001$) і поліморфізмом цього гена ($r_s=0,647$, $p<0,001$). Підвищений рівень IL-4 достовірно асоціювався з ранніми втратами вагітності в анамнезі (до 12 тижнів) – $r_s=0,296$ ($p=0,002$), більш раннім терміном гестації на момент переривання вагітності – $r_s=-0,244$ ($p=0,012$). Менш виражені, але достовірні асоціативні зв'язки встановлено між підвищеним рівнем IL-10 із рівнем PAI-1 ($r_s=0,255$, $p=0,009$) і поліморфізмом гена PAI-1 ($r_s=0,196$,

$p=0,046$); із рівнем IL-4 – $r_s=0,193$ ($p=0,049$). Виявлені асоціативні зв'язки доводять, що важливою патогенетичною ланкою є імуніопосередковане регулювання експресії PAI-1.

5. Патогістологічні та імуногістохімічні дослідження довели, що зі збільшенням «патологічності» поліморфізму PAI-1 (від дикого типу до гомозиготного) наростає вираженість морфологічних порушень імплантації та плацентації, які супроводжуються судинними, запальними й коагуляційними змінами. Виявлені різноманітні морфологічні зміни у пацієнток із поліморфізмами гена PAI-1 (675 5G>4G) та (675 4G>4G): від наявності ворсини хоріона різного ступеня зрілості з ознаками атрофії синцитію, гіпо- або аваскуляризації до дизморфних, часто аваскулярних ворсини з ознаками не тільки атрофії синцитію, а й явищами фібриноїдного некрозу, крововиливів, інфарктів і фібринових тромбів у децидуальній тканині. Статистичний аналіз PI клітин трофобласту не виявив достовірний вплив генетичних змін на його проліферативну активність ($p_{1:2}=0,3912$, $p_{1:3}=0,7664$, $p_{2:3}=0,6069$ за критерієм Данна). Водночас зниження рівня апоптозу трофобласту при наявності мутацій PAI-1 вказує на порушення клітинного оновлення та інвазії, що може бути одним із ключових механізмів розвитку ранніх репродуктивних втрат ($p_{1:2}=0,0114$, $p_{1:3}=0,0313$, $p_{2:3}=0,9658$).
6. Своєчасна діагностика патології, що супроводжується ендотеліальною дисфункцією та призначення на прегравідарному етапі комплексної терапії (сулодексид та езитиміб) є перспективним напрямом мінімізації ускладнень вагітності завдяки здатності цих препаратів відновлювати ендотелій та нормалізувати продукцію PAI-1. Раннє призначення НМГ жінкам із втратами вагітності в ранні терміни, так як їх ефекти може впливати не тільки концентрація препарату, а й час початку застосування, призводить до покращення проліферації, інвазії та диференціації трофобласту завдяки їхній цитопротекторній дії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Враховуючи вплив поліморфізму PAI-1 на розвиток ідіопатичного безпліддя та ранніх втрат вагітності, для визначення групи ризику невдач ЕКЗ та освідомлення причин виникнення вагітності неясної локалізації, крім уточнення клініко-анамнестичних факторів, дослідження на рівень АФА та тромбофілій високого ризику, рекомендовано проводити дослідження на поліморфізм гена PAI-1, як представника «некритеріальних» тромбофілій. Це дозволить провести патогенетично обгрунтоване лікування ендотеліопатії у цих жінок на етапі прегравідарної підготовки, що приведе до зниження перинатальних втрат.
2. Для забезпечення адекватної профілактики виникнення рецидивуючих ранніх втрат вагітності у жінок із поліморфізмом гена PAI-1, рекомендовано проводити обстеження стану ліпідного обміну за для врахування виявлених змін з метою їх корекції під час проведення прегравідарної підготовки.
3. Виявлені залежності під час проведення наукового дослідження обгрунтували доцільність персоніфікованого підходу у пацієнток з поліморфізмом гена PAI-1 залежно від його варіанту та впровадження його в медичну практику перинатальних центрів II та III рівня.
4. Зважаючи на той факт, що ендотеліальна дисфункція притаманна поліморфізму гена PAI-1, на етапі прегравідарної підготовки доцільно проводити комплексну корекцію дисліпідемії та зсувів показників системи гемостазу шляхом призначення комплексу – сулодексид 250 ЛО двічі на день та езитимібу 10 мг.
5. З моменту реєстрації «+» ХГЛ проводити заміну сулодексида на НМГ в профілактичній дозі мінімально до 8 тижнів вагітності з метою їх прямого впливу на трофобласт, що сприяє відновлюванню функції інвазії та диференціювання трофобласту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abbas Y, Turco MY, Burton GJ, Moffett A (2020) Investigation of human trophoblast invasion in vitro. *Hum Reprod Update* 26:501–513. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa017>
2. Abrahams VM (2008) Pattern recognition at the maternal-fetal interface. *Immunol Investig* 37(5):427–447. <https://doi.org/10.1080/08820130802191599>
3. Adler G, Mahmutbegovic E, Valjevac A, Adler MA, Mahmutbegovic N, Safranow K, Czerska E, Pawinska-Matecka A, Ciechanowicz I, Marjanovic D (2018) Association between -675 ID, 4G/5G PAI-1 gene polymorphism and pregnancy loss: A systematic review. *Acta Inform Med* 26(3):156–159. <https://doi.org/10.5455/aim.2018.26.156-159>
4. Agersnap I, Nissen PH, Hvas AM (2022) The role of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) in placenta-mediated pregnancy complications: A systematic review. *Semin Thromb Hemost* 48(5):607–624. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1742082>
5. Ahangari N, Doosti M, Mousavifar N, Attaran M, Shahrokhzadeh S, Memarpour S, Ghayoor Karimiani E (2019) Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss. *Arch Gynecol Obstet* 300(3):777–782. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05224-7>
6. Alecsandru D, Klimczak AM, Garcia Velasco JA, Pirtea P, Franasiak JM (2021) Immunologic causes and thrombophilia in recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 115(3):561–566. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.017>
7. 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
8. Ali S, Majid S, Ali MN, Taing S, Rehman MU, Arafah A (2021) Cytokine imbalance at materno-embryonic interface as a potential immune mechanism

- for recurrent pregnancy loss. *Int Immunopharmacol* 90:107118. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107118>
9. Alijotas-Reig J, Llurba E, Gris JM (2014) Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: A new challenging role for regulatory T cells. *Placenta* 35(4):241–248. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.02.004>
 10. 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. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31828aca19>
 11. Álvares FCC, Sousa FTR, Oliveira ECF (2026) Chronic endometritis and recurrent pregnancy loss: A review of evidence and underlying mechanisms. *JBRA Assist Reprod* 30(1):219–224. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20250176>
 12. American College of Obstetricians and Gynecologists (2018) ACOG practice bulletin No. 197: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 132(1):e18–e34. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002703>
 13. American College of Obstetricians and Gynecologists (2020) Early pregnancy loss: Practice bulletin No. 200 (reaffirmed 2023). *Obstet Gynecol* 135(5):e197–e207. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003899>
 14. Arachchillage DRJ, Makris M (2019) Inherited thrombophilia and pregnancy complications: Should we test? *Semin Thromb Hemost* 45(1):50–60. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657782>
 15. Ashton SV, Whitley GS, Dash PR, Wareing M, Crocker IP, Baker PN, Cartwright JE (2005) Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25(1):102–108. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000148547.70187.89>
 16. Aso Y (2007) Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis. *Front Biosci* 12:2957–2966
 17. Badawy AM, Khiary M, Sherif LS, Hassan M, Ragab A, Abdelall I (2008) Low-molecular weight heparin in patients with recurrent early miscarriages

- of unknown aetiology. *J Obstet Gynaecol* 28(3):280–284.
<https://doi.org/10.1080/01443610802042688> (retraction published 2022:
<https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2144516>)
18. Bancroft JD, Layton C (2013) The hematoxylin and eosin. In: Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD (eds) *Bancroft's theory and practice of histological techniques*, 7th edn. Churchill Livingstone, pp 173–186
19. Baroutis D, Koukoumpanis K, Tzani AA, Theodora M, Rizogiannis K, Bairaktaris D, Manios E, Pergialiotis V, Alexopoulos E, Daskalakis G (2025) Low-molecular-weight heparin in preeclampsia: Effects on biomarkers and prevention: A narrative review. *Biomedicines* 13(10):2337.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines13102337>
20. Bastelica D, Morange P, Berthet B, Borghi H, Lacroix O, Grino M et al (2002) Stromal cells are the main plasminogen activator inhibitor-1-producing cells in human fat: Evidence of differences between visceral and subcutaneous deposits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:173–178
21. Bellver J, Soares SR, Alvarez C, Muñoz E, Ramírez A, Rubio C, Serra V, Remohí J, Pellicer A (2008) The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 23(2):278–284.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dem383>
22. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S et al (2023) ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss: An update in 2022. *Hum Reprod Open* 2023(1):hoad002.
<https://doi.org/10.1093/hropen/hoad002>
23. Bernal A, DeMoraes GV, Thrift TA, Willard CC, Randel RD (1999) Effects of induced hypothyroidism on ovarian response to superovulation in Brahman (*Bos indicus*) cows. *J Anim Sci* 77(10):2749–2756.
<https://doi.org/10.2527/1999.77102749x>
24. Bertoldo A, Pizzol D, Yon DK, Callegari M, Gobbo V, Cuccurese P, Butler L, Caminada S, Stebbing J, Richardson F et al (2024) Resveratrol and female

- fertility: A systematic review. *Int J Mol Sci* 25(23):12792.
<https://doi.org/10.3390/ijms252312792>
25. Brenner B (2004) Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 114(5–6):409–414. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.08.004>
26. Brunzell JD, Hokanson JE (1999) Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 22(Suppl 3):C10–C13
27. Bulmer JN, Lash GE (2019) Uterine natural killer cells: Time for a re-appraisal? *F1000Research* 8:999.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.19132.1>
28. Burton GJ, Jauniaux E (2004) Placental oxidative stress: From miscarriage to preeclampsia. *Am J Pathol* 164(5):1731–1736.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63730-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63730-1)
29. Burton GJ, Jauniaux E (2018) Development of the human placenta and fetal heart: Synergic or independent? *Front Physiol* 9:373.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00373>
30. Burton GJ, Jauniaux E (2021) Pathophysiology of placental-derived pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 224(1S):S35–S50.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.054>
31. Campello E, Spiezia L, Adamo A, Simioni P (2019) Thrombophilia, risk factors and prevention. *Expert Rev Hematol* 12(3):147–158.
<https://doi.org/10.1080/17474086.2019.1583555>
32. Cao C, Bai S, Zhang J, Sun X, Meng A, Chen H (2022) Understanding recurrent pregnancy loss: Recent advances on its etiology, clinical diagnosis, and management. *Med Rev* 2(6):570–589. <https://doi.org/10.1515/mr-2022-0030>
33. Carvalho T, Ângelo-Dias M, Moutinho F, Serra SS, Costa T, Martins JP, Duarte GS, Lima J (2026) Recurrent pregnancy loss: Systematic review and meta-analysis of overall prevalence and the distribution of major etiological categories. *Front Med* 13:1805994.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2026.1805994>

34. Cavalcante MB, Costa FS, Araujo Júnior 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(9):1082–1086. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.938032>
35. Chambers M, Rees A, Cronin JG, Nair M, Jones N, Thornton CA (2020) Macrophage plasticity in reproduction and environmental influences on their function. *Front Immunol* 11:607328. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.607328>
36. Chen H, Nie S, Lu M (2015) Association between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol* 73(4):292–300. <https://doi.org/10.1111/aji.12321>
37. Chen Y, Budd RC, Kelm RJ Jr, Sobel BE, Schneider DJ (2006) Augmentation of proliferation of vascular smooth muscle cells by plasminogen activator inhibitor type 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:1777–1783
38. Chen Y, Kelm RJ Jr, Budd RC, Sobel BE, Schneider DJ (2004) Inhibition of apoptosis and caspase-3 in vascular smooth muscle cells by plasminogen activator inhibitor type 1. *J Cell Biochem* 92(1):178–188. <https://doi.org/10.1002/jcb.20058>
39. Chen Y, Wu XX, Tan JP, Liu ML, Liu YL, Zhang JP (2012) Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester. *Fertil Steril* 97(3):764–770. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.002>
40. Chen, J., Nie, S., Lu, M., 2015. Association between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Reproductive Immunology* 73(6), 523–532. <https://doi.org/10.1111/aji.12321>

41. Chester MR, Tirlapur A, Jayaprakasan K (2022) Current management of recurrent pregnancy loss. *Obstet Gynaecol* 24(4):260–271. <https://doi.org/10.1111/tog.12832>
42. Chester, M. R., Tirlapur, A., & Jayaprakasan, K. (2022). *Current management of recurrent pregnancy loss*. *The Obstetrician & Gynaecologist*, 24(4), 260–271. <https://doi.org/10.1111/tog.12832>
43. Cho HY, Park HS, Ahn EH, Ko EJ, Park HW, Kim YR, Kim JH, Lee WS, Kim NK (2021) Association of polymorphisms in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue plasminogen activator (tPA), and renin (REN) with recurrent pregnancy loss in Korean women. *J Pers Med* 11(12):1378. <https://doi.org/10.3390/jpm11121378>
44. Christiansen CH, Baum CM, Bass JD (2011) The Person-Environment-Occupational Performance (PEOP) model. In: Duncan E (ed) *Foundations for practice in occupational therapy*, 5th edn. Elsevier, pp 93–104
45. Christiansen OB, Nybo Andersen AM, Bosch E, Daya S, Delves PJ, Hviid TVF, Kutteh WH, Laird SM, Li TC, Van der Ven K (2005) Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 83(4):821–839. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.12.018>
46. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, Whyte S, Greer IA, Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators (2010) SPIN study: A multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 115(21):4162–4167. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-267252>
47. Conlan MG, Tomasini BR, Schultz RL, Mosher DF (1988) Plasma vitronectin polymorphism in normal subjects and patients with disseminated intravascular coagulation. *Blood* 72(1):185–190
48. Contreras-Duarte S, Cantin C, Farias M, Leiva A (2021) High total cholesterol and triglyceride levels increase arginase metabolism, impairing nitric oxide signaling and worsening fetoplacental endothelial dysfunction in gestational

- diabetes mellitus pregnancies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1867(12):166216. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166216>
49. Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK, Papadopoulou A, Al-Memar M, Brewin J, Abrahams VM, Maheshwari A, Christiansen OB, Stephenson MD, Goddijn M, Oladapo OT, Wijeyaratne CN, Bick D, Shehata H, Small R, Bennett PR, Regan L, Rai R, Bourne T, Kaur R et al (2021) Recurrent miscarriage: Evidence to accelerate action. *Lancet* 397(10285):1675–1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00681-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00681-4)
50. Coomarasamy A, Gallos ID, Papadopoulou A, Dhillon-Smith RK, Al-Memar M, Brewin J et al (2021) Sporadic miscarriage: Evidence to provide effective care. *Lancet* 397(10285):1658–1674. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)
51. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J et al (2015) Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 213(4):569–579. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.038>
52. Cuadrado-Torroglosa I, Garcia-Velasco JA, Alecsandru D (2024) The impacts of inflammatory and autoimmune conditions on the endometrium and reproductive outcomes. *J Clin Med* 13(13):3724. <https://doi.org/10.3390/jcm13133724>
53. de Jong PG, Goddijn M, Middeldorp S (2013) Antithrombotic therapy for pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 19(6):656–673. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt019>
54. de Oliveira AA, Spaans F, Cooke CLM, Davidge ST (2024) Excessive hypercholesterolaemia during pregnancy as a risk factor for endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *J Physiol*. <https://doi.org/10.1113/JP285943>
55. De Ziegler D, Frydman RF (2021) Recurrent pregnancy losses, a lasting cause of infertility. *Fertil Steril* 115:531–532. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.004>

56. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ (2020) Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers* 6:98. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00228-z>
57. Ding J, Zhang Y, Cai X et al (2022) Decidual immune cells and their roles at the maternal–fetal interface. *Front Immunol* 13:901747. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.901747>
58. 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. <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1424811>
59. 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. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.003>
60. Dosiou C, Giudice LC (2005) Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: Endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev* 26(1):44–62. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0021>
61. Drannik GN (2010) *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya: Posobie dlya studentov, vrachey-internov, immunologov, allergologov, vrachey lechebnogo profilya vsekh spetsialnostey*, 4th edn. OOO “Poligraf plyus”
62. du Fossé 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(5):650–669. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa010>
63. Dubyk LV, Yuzko OM, Chernetska NV, Kolotylo TR (2020) Early pregnancy and endothelial dysfunction. *Wiad Lek* 73(4):743–745. <https://doi.org/10.36740/WLek202004122>
64. Dugalić S, Petronijevic M, Stefanovic A, Jeremic K, Vrzic Petronijevic S, Soldatovic I et al (2018) The association between intrauterine growth restriction and maternal inherited thrombophilias: A case-control study.

- Medicine (Baltimore) 97(41):e12799.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012799>
65. Duriez M, Quillay H, Madec Y, El Costa H, Cannou C, Marlin R et al (2014) Human decidual macrophages and NK cells differentially express toll-like receptors and display distinct cytokine profiles upon TLR stimulation. *Front Microbiol* 5:316. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00316>
66. Egerup P, Kolte AM, Larsen EC, Christiansen OB (2016) Recurrent pregnancy loss: What is the impact of consecutive versus non-consecutive losses? *Hum Reprod* 31(11):2428–2434. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew205>
67. El Hachem H, Crepaux V, May-Panloup P, Descamps P, Legendre G, Bouet PE (2017) Recurrent pregnancy loss: Current perspectives. *Int J Womens Health* 9:331–345. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S100817>
68. Eriksson P, Nilsson L, Karpe F, Hamsten A (1998) Very-low-density lipoprotein response element in the promoter region of the human plasminogen activator inhibitor-1 gene implicated in the impaired fibrinolysis of hypertriglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18(1):20–26. <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.1.20>
69. Eriksson P, Reynisdottir S, Lönnqvist F, Stemme V, Hamsten A, Arner P (1998) Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese and obese individuals. *Diabetologia* 41(1):65–71. <https://doi.org/10.1007/s001250050868>
70. Erlebacher A (2013) Immunology of the maternal-fetal interface. *Annu Rev Immunol* 31:387–411. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-100003>
71. ESHRE Endometriosis Guideline Group (2022) Endometriosis: Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. *Hum Reprod Open* 2022(2):hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>

- 72.ESHRE Guideline Group on Recurrent Pregnancy Loss (2018) ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open* 2018(2):hoy004. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>
- 73.ESHRE Guideline Group on Recurrent Pregnancy Loss (2023) ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss: An update in 2022. *Hum Reprod Open* 2023(1):hoad002. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoad002>
- 74.European Society of Human Reproduction and Embryology (2017) Recurrent pregnancy loss. ESHRE, Strombeek-Bever. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>
- 75.European Society of Human Reproduction and Embryology (2023) Recurrent pregnancy loss guideline update 2023. ESHRE. <https://www.eshre.eu>
- 76.Faas MM, de Vos P (2017) Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta* 56:44–52. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.03.001>
- 77.Faas MM, de Vos P (2018) Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia. *Placenta* 69:125–133. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.04.012>
- 78.Faas MM, Spaans F, de Vos P (2014) Monocytes and macrophages in pregnancy and pre-eclampsia. *Front Immunol* 5:298. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00298>
- 79.Floridon C, Nielsen O, Holund B et al (2000) Does plasminogen activator inhibitor-1 inhibit trophoblast invasion? *Placenta* 21(7):754–759
- 80.Fournel S, Aguerre-Girr M, Huc X, Lenfant F, Alam A, Toubert A, Bensussan A, Le Bouteiller P (2000) Cutting edge: Soluble HLA-G1 triggers CD95/CD95 ligand-mediated apoptosis in activated CD8+ cells by interacting with CD8. *J Immunol* 164(12):6100–6104. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.12.6100>
- 81.Fu YY, Ren CE, Qiao PY, Meng YH (2021) Uterine natural killer cells and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 86:e13433. <https://doi.org/10.1111/aji.13433>

82. Fu B, Li X, Sun R, Tong X, Ling B, Tian Z, Wei H (2013) Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory T(H)17 cells at the human maternal–fetal interface. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(3):E231–E240. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206322110>
83. Furchgott RF, Zawadzki JV (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288(5789):373–376. <https://doi.org/10.1038/288373a0>
84. Gabay C (2006) Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 8(Suppl 2):S3. <https://doi.org/10.1186/ar1917>
85. Gabryel B, Jarzabek K, Machnik G, Adamczyk J, Belowski D, Obuchowicz E, Urbanek T (2016) Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc Res* 103:26–35. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2015.10.001>
86. Gamliel M, Goldman-Wohl D, Isaacson B, Gur C, Stein N, Yamin R et al (2018) Trained memory of human uterine NK cells enhances their function in subsequent pregnancies. *Immunity* 48(5):951–962.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.030>
87. Gao H, Tao FB (2015) Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res* 135(2):339–346. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.12.001>
88. Gao Y, Jin H (2020) Plasminogen activator inhibitor-1: A potential etiological role in livedoid vasculopathy. *Int Wound J* 17(6):1902–1908. <https://doi.org/10.1111/iwj.13480>
89. Gardner L, Moffett A (2003) Dendritic cells in the human decidua. *Biol Reprod* 69(4):1438–1446. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.017574>
90. Geng H, Wang A, Rong G, Zhu B, Deng Y, Chen J, Zhong R (2010) The effects of ox-LDL in human atherosclerosis may be mediated in part via the toll-like receptor 4 pathway. *Mol Cell Biochem* 342(1–2):201–206. <https://doi.org/10.1007/s11010-010-0484-8>

91. Genovese HG (2023) The prevalence of sporadic and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 120(5):934–936. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.08.954>
92. Gericke A, Suminska-Jasińska K, Bręborowicz A (2021) Sulodexide reduces glucose-induced senescence in human retinal endothelial cells. *Sci Rep* 11(1):11532. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90987>
93. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI (2018) Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: Umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 51(6):720–730. <https://doi.org/10.1002/uog.18959>
94. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G (2009) The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 104(6):1541–1545. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.122>
95. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G (2016) Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res* 118(4):620–636. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
96. Giurdanella G, Lazzara F, Caporarello N, Lupo G, Anfuso CD, Eandi CM et al (2017) Sulodexide prevents activation of the PLA2/COX-2/VEGF inflammatory pathway in human retinal endothelial cells by blocking the effect of AGE/RAGE. *Biochem Pharmacol* 142:145–154
97. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN, Moore SK, Sieve-Smith L, Tracy T (2000) The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: An independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism* 49(7):845–852. <https://doi.org/10.1053/meta.2000.6749>
98. Gomez Toledo A, Golden GJ, Cummings RD, Malmström J, Esko JD (2025) Endothelial glycocalyx turnover in vascular health and disease: Rethinking endothelial dysfunction. *Annu Rev Biochem* 94(1):561–586. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-032620-104745>

99. Gong C, Jiang H, Su Y, Yang J, Wei Y, Qiao R, Zhao Y (2025) Changes in fibrinogen and D-dimer during complicated and uncomplicated pregnancy. *Int J Lab Hematol* 47(1):156–165. <https://doi.org/10.1111/ijlh.14382>
100. Gorczynski RM, Hadidi S, Yu G, Clark DA (2002) The same immunoregulatory molecules contribute to successful pregnancy and transplantation. *Am J Reprod Immunol* 48(1):18–26. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0897.2002.01094.x>
101. Greer IA, Aharon A, Brenner B, Gris JC (2014) Coagulation and placenta-mediated complications. *Rambam Maimonides Med J* 5(4):e0034. <https://doi.org/10.5041/RMMJ.10168>
102. Grzeczka A, Kordowitzki P (2022) Resveratrol and SIRT1: Antiaging cornerstones for oocytes? *Nutrients* 14(23):5101. <https://doi.org/10.3390/nu14235101>
103. Guan D, Sun W, Gao M, Chen Z, Ma X (2024) Immunologic insights in recurrent spontaneous abortion: Molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Biomed Pharmacother* 177:117082. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117082>
104. Gustafsson C, Mjösberg J, Matussek A, Geffers R, Matthiesen L, Berg G et al (2008) Gene expression profiling of human decidual macrophages: Evidence for an immunosuppressive phenotype. *PLoS One* 3(4):e2078. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002078>
105. Hastruk NA, Mazchenko OO, Nadiezhdin MV (2012) Suchasni aspekty diahnostryky ta terapii dystresu ploda i rannikh sudynnykh porushen u vahitnykh. *Zdorove zhenshchyny* 74:98–101
106. Haldar M, Murphy KM (2014) Origin, development, and homeostasis of tissue-resident macrophages. *Immunol Rev* 262(1):25–35. <https://doi.org/10.1111/imr.12215>
107. Hale SA, Sobel B, Benvenuto A, Schonberg A, Badger GJ, Bernstein IM (2012) Coagulation and fibrinolytic system protein profiles in women with

- normal pregnancies and pregnancies complicated by hypertension. *Pregnancy Hypertens* 2(2):152–157. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2012.01.004>
108. Herrera E, Ortega-Senovilla H (2014) Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. *Curr Pharm Biotechnol* 15(1):24–31. <https://doi.org/10.2174/1389201015666140330192345>
109. Hohensinner PJ, Kaun C, Rychli K et al (2017) STAT6-dependent regulation of PAI-1 expression in alternatively activated macrophages. *Blood* 130(5):507–518. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-768242>
110. Hong LY, Marren A (2018) Recurrent pregnancy loss: A summary of international evidence-based guidelines and practice. *Aust J Gen Pract* 47:432–436. <https://doi.org/10.31128/AJGP-01-18-4459>
111. Horn J, Tanz LJ, Stuart JJ, Markovitz AR, Skurnik G, Rimm EB, Missmer SA, Rich-Edwards JW (2019) Early or late pregnancy loss and development of clinical cardiovascular disease risk factors: A prospective cohort study. *BJOG* 126:33–42. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15333>
112. Hrechanyna EIa, Oleinyk DV (2018) Obzor mutatsyy v hene PAI-1. *Klin Genet Perinat Diagn* 1(4):42–47
113. Huang HL, Yang HL, Lai ZZ, Yang SL, Li MQ, Li DJ (2021) Decidual IDO(+) macrophage promotes the proliferation and restricts the apoptosis of trophoblasts. *J Reprod Immunol* 148:103364. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103364>
114. Huang Z, Tang W, Liang Z, Chen Q, Li M, Li Y, Lao S, Pan H, Huang L, Huang M, Hu X, Zhao J (2017) Plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism confers a genetic contribution to the risk of recurrent spontaneous abortion: An updated meta-analysis. *Reprod Sci* 24(11):1551–1560. <https://doi.org/10.1177/1933719117702013>
115. Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, Ober C (2005) HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J* 19(7):681–693. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2078rev>

116. Huppertz B, Kingdom JC (2004) Apoptosis in the trophoblast: Role of apoptosis in placental morphogenesis. *J Soc Gynecol Investig* 11(6):353–362. <https://doi.org/10.1016/j.jsgi.2004.06.002>
117. Huse C, Gregersen I, Holme FA, Ueland T, Skjelland M, Aamodt AH, Dahl TB, Aukrust P, Halvorsen B (2026) Role of interleukin-6 in atherothrombosis and myocardial infarction. *Curr Atheroscler Rep* 28:13. <https://doi.org/10.1007/s11883-025-01387-8>
118. Hussein A, Solouki A, Pilehvari N, Sotudeh Chafi F, Noormohamadi H, Abbasi Sourki P, Behforouz A, Soleimani Samarkhazan H (2025) Unraveling the clot–miscarriage nexus: Mechanisms, management, and future directions in thrombosis-related recurrent pregnancy loss. *Clin Appl Thromb Hemost* 31:10760296251339421. <https://doi.org/10.1177/10760296251339421>
119. Hviid TV (2006) HLA-G in human reproduction: Aspects of genetics, function and pregnancy complications. *Hum Reprod Update* 12(3):209–232. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi048>
120. Iews 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. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.03.005>
121. Intzes S, Symeonidou M, Zagoridis K, Stamou M, Spanoudaki A, Spanoudakis E (2021) Hold your needles in women with recurrent pregnancy losses with or without hereditary thrombophilia: Meta-analysis and review of the literature. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 50(4):101935. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101935>
122. Iravani AT, Saeedi MM, Pakravesh J, Hamidi S, Abbasi M (2008) Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: A case-control study. *Endocr Pract* 14(4):458–464. <https://doi.org/10.4158/EP.14.4.458>

123. Italiani P, Boraschi D (2014) From monocytes to M1/M2 macrophages: Phenotypical vs functional differentiation. *Front Immunol* 5:514. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>
124. Ivid T. HLA-G in human reproduction: aspects of genetics, function and pregnancy complications. *Hum Reprod Update*. 2006;12(3):209–232. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmi048>
125. Jackson P, Blythe D. Immunohistochemical techniques. In: Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD, editors. *Bancroft's theory and practice of histological techniques*. 7th ed. Churchill Livingstone; 2013. p. 381–426.
126. Jacobson B, Rambiritch V, Paek D, Sayre T, Naidoo P, Shan J, Leisegang R. Safety and efficacy of enoxaparin in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther*. 2020;37(1):27–40. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01141-3>
127. Jamwal S, Kumar P, Kakkar V, Kumari P, Chahal SK. Protocols in apoptosis identification and affirmation. In: Sodhi RK, Madan J, editors. *Clinical perspectives and targeted therapies in apoptosis*. Academic Press; 2021. p. 127–152.
128. Jang X, Wang H. Macrophage subsets at the maternal fetal interface. *Cell Mol Immunol*. 2020;17:889–891. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0435-6>
129. Jardine L, Haniffa M. Reconstructing human DC, monocyte and macrophage development in utero using single cell technologies. *Mol Immunol*. 2020;123:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2020.04.010>
130. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*. 2010;93(4):1234–1243. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.166>
131. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent

- miscarriage. *Hum Reprod.* 2006;21(9):2216–2222.
<https://doi.org/10.1093/humrep/del150>
132. Jena MK, Nayak N, Chen K, Nayak NR. Role of macrophages in pregnancy and related complications. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2019;67:295–309. <https://doi.org/10.1007/s00005-019-00552-7>
133. Jeon YJ, Kim YR, Lee BE, Cha SH, Moon MJ, Oh D, Lee WS, Kim NK. Association of five common polymorphisms in the plasminogen activator inhibitor-1 gene with primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2014;101(3):825–832.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.015>
134. Jetten N, Verbruggen S, Gijbels MJ, Post MJ, De Winther MP, Donners MM. Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo. *Angiogenesis*. 2014;17(1):109–118. <https://doi.org/10.1007/s10456-013-9381-6>
135. Jiang X, Du MR, Li M, Wang H. Three macrophage subsets are identified in the uterus during early human pregnancy. *Cell Mol Immunol*. 2018;15:1027–1037. <https://doi.org/10.1038/s41423-018-0008-0>
136. Jung SH, Park HS, Kim KS, Choi WH, Ahn CW, Kim BT, Kim SM, Lee SY. Relationship between plasminogen activator inhibitor-1 and components of metabolic syndrome in Korean adults. *Sci Rep*. 2021;11:123. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79948-x>
137. Kammerer U, Eggert AO, Kapp M, McLellan AD, Geijtenbeek TB, Dietl J, van Kooyk Y, Kämpgen E. Unique appearance of proliferating antigen-presenting cells expressing DC-SIGN (CD209) in the decidua of early human pregnancy. *Am J Pathol*. 2003;162(3):887–896. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63884-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63884-9)
138. Kämmerer U, Schoppet M, McLellan AD, Kapp M, Huppertz HI, Kämpgen E, Dietl J. Human decidua contains potent immunostimulatory CD83(+) dendritic cells. *Am J Pathol*. 2000;157(1):159–169. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64527-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64527-0)

139. Kanai T, Fujii T, Kozuma S, Miki A, Yamashita T, Hyodo H, Unno N, Yoshida S, Taketani Y. A subclass of soluble HLA-G1 modulates the release of cytokines from mononuclear cells present in the decidua additively to membrane-bound HLA-G1. *J Reprod Immunol.* 2003;60(2):85–96. [https://doi.org/10.1016/S0165-0378\(03\)00096-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0378(03)00096-2)
140. Kang X, Wang T, He L, Xu H, Liu Z, Zhao A. Effect of low-dose aspirin on midluteal phase uterine artery blood flow in patients with recurrent pregnancy loss. *J Ultrasound Med.* 2016;35(12):2583–2587. <https://doi.org/10.7863/ultra.16.01020>
141. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJC, Fauser BCJM, Devroey P, Broekmans FJM. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1451–1456. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.039>
142. Kazimirko NK, Akimova EE, Zavatskiy VYu, Polyakov AS, Tatarenko DP. Immunologiya fiziologicheskoy beremennosti. *Molodoy uchenyy.* 2014;3:132–138.
143. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin-6 and haemostasis. *Br J Haematol.* 2001;115(1):3–12. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.03061.x>
144. Khan S, Ahmad Z, Iqbal M, Ali R. Investigating protein C and S levels in pregnant women with recurrent early pregnancy loss versus normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023. Advance online publication.
145. Khosravi F, Zarei S, Ahmadvand N, Akbarzadeh-Pasha Z, Savadi E, Zarnani AH, et al. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene mutation and different subgroups of recurrent miscarriage and implantation failure. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(1):121–124. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0125-8>
146. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine—40 years in immunology. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:1–23. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.24.021704.115806>

147. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;39(1):31–36. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(91\)90138-b](https://doi.org/10.1016/0028-2243(91)90138-b)
148. Kocabas S, Sanlier N. The expanding landscape of adipokines: emerging roles of PAI-1 and vaspin in cardiometabolic diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2026;17:1787458. <https://doi.org/10.3389/fendo.2026.1787458>
149. Kosmas CE, Rallidis LS, Hoursalas I, Zoumi EA, Kostara CE. Lipid profile and management of dyslipidemias in pregnancy. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2025;12(11):445. <https://doi.org/10.3390/jcdd12110445>
150. Krassas GE, Papadopoulou F, Tziomalos K, Zeginiadou T, Pontikides N. Hypothyroidism has an adverse effect on human spermatogenesis: a prospective, controlled study. *Thyroid.* 2008;18(12):1255–1259. <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0257>
151. Kruithof EKO, Dunoyer-Geindre S. Human tissue-type plasminogen activator. *Thromb Haemost.* 2010;103(6):1115–1122. <https://doi.org/10.1160/TH09-10-0704>
152. Kushner A, West W. Virchow triad. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>
153. Kuznetsova IV. Prevention and therapy of gestational complications associated with endothelial dysfunction. *Medical Alphabet.* 2018;(22):23–30.
154. Kuznetsova LV, Babadzhan VD, Kharchenko NV, et al. *Immunolohiya*. TOV «Merkurii Podillia»; 2013.
155. Lala PK, Chakraborty C. Factors regulating trophoblast migration and invasiveness: possible derangements contributing to pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Placenta.* 2003;24(6):575–587. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0929>

156. Lanier LL. NK cell recognition. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:225–274. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115526>
157. Lash GE, Schiessl B, Kirkley M, Innes BA, Cooper A, Searle RF, Robson SC, Bulmer JN. Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy. *J Leukoc Biol*. 2006;80(3):572–580. <https://doi.org/10.1189/jlb.0406250>
158. Le Bouteiller P, Fons P, Herault JP, Bono F, Chabot S, Cartwright JE, Bensussan A. Soluble HLA-G and control of angiogenesis. *J Reprod Immunol*. 2007;76(1–2):17–22. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2007.03.007>
159. Lee BE, Choi YS, Kim JH, Shin JE, Rah H, Cha SH, Jeon YJ, Kim YR, Lee WS, Kim NK. Genetic association of five plasminogen activator inhibitor-1 polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss in Korean women. *Thromb Haemost*. 2013;110(4):742–750. <https://doi.org/10.1160/TH13-03-0242>
160. Lemish NY. Methodology for the prevention of major obstetric syndromes. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2024;3(172):43–48. <https://doi.org/10.15574/HW.2024.172.43>
161. Levine JA, Oleaga C, Eren M, et al. Role of PAI-1 in hepatic steatosis and dyslipidemia. *Sci Rep*. 2021;11:430. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79948-x>
162. Li X, Liu Y, Zhang R, Tan J, Chen L, Liu Y. Meta-analysis of the association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss. *Med Sci Monit*. 2015;21:1051–1056. <https://doi.org/10.12659/MSM.892898>
163. Li T, Liu X, Zhao Z, Ni L, Liu C. Sulodexide recovers endothelial function through reconstructing glycocalyx in the balloon-injury rat carotid artery model. *Oncotarget*. 2017;8(54):91351–91362. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20518>
164. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*. 2021;592(7855):524–533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>

165. Linnemann B, Hart C. Laboratory diagnostics in thrombophilia. *Hamostaseologie*. 2019;39(1):49–61. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1677840>
166. Litov L, Petkov P, Rangelov M, Ilieva N, Lilkova E, Todorova N, Krachmarova E, Malinova K, Gospodinov A, Hristova R, Ivanov I, Nacheva G. Molecular mechanism of the anti-inflammatory action of heparin. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10730. <https://doi.org/10.3390/ijms221910730>
167. Liu S, Diao L, Huang C, Li Y, Zeng Y, Kwak-Kim J. The role of decidual immune cells on human pregnancy. *J Reprod Immunol*. 2017;124:44–53. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.10.045>
168. Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, Chen L, Wang T. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1213–1229. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab010>
169. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost*. 2015;13(Suppl 1):S98–S105. <https://doi.org/10.1111/jth.12935>
170. Loskutova TO. Analysis of premorbid background, obstetric, somatic and hereditary anamnesis in pregnant women with miscarriage due to hereditary forms of thrombophilia. *InterConf+*. 2022;20(105):290–298.
171. Lyamina SV, Malyshev YuI. Polarization of macrophages in modern concepts of immune response formation. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014;10(5):930–935.
172. Ma J, Gao W, Li D. Recurrent implantation failure: a comprehensive summary from etiology to treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1061766. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1061766>
173. Macklon NS, Geraedts JPM, Fauser BCJM. Conception to ongoing pregnancy: the “black box” of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update*. 2002;8(4):333–343. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.4.333>

174. Maghsudlu M, Noroozi Z, Zokaei E, Motevaseli E. Systematic review and meta-analysis of association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss: an update. *Thromb J*. 2024;22(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12959-024-00612-9>
175. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 2019;364:l869. <https://doi.org/10.1136/bmj.l869>
176. Manaster I, Mandelboim O. The unique properties of uterine NK cells. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):434–444. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00794.x>
177. Martinelli I, Ruggenti P, Cetin I, Pardi G, Perna A, Vergani P, Acaia B, Facchinetti F, La Sala GB, Bozzo M, Rampello S, Marozio L, Diadei O, Gherardi G, Carminati S, Remuzzi G, Mannucci PM; HAPPY Study Group. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. *Blood*. 2012;119(14):3269–3275. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-391383>
178. Martínez-García EA, Sánchez-Hernández PE, Chavez-Robles B, Nuñez-Atahualpa L, Martín-Márquez BT, Arana-Argaez VE, García-Iglesias T, González-López L, Gamez-Nava JI, Petri MH, Velazquez-Rodriguez J, Salazar-Paramo M, Davalos-Rodriguez IP, Daneri-Navarro A, Vázquez-Del Mercado M. The distribution of CD56dimCD16+ and CD56brightCD16– cells are associated with prolactin levels during pregnancy and menstrual cycle in healthy women. *Am J Reprod Immunol*. 2011;65:433–437. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00916.x>
179. McIntire RH, Morales PJ, Petroff MG, Colonna M, Hunt JS. Recombinant HLA-G5 and -G6 drive U937 myelomonocytic cell production of TGF-beta1. *J Leukoc Biol*. 2004;76(6):1220–1228. <https://doi.org/10.1189/jlb.0604337>

180. Medved VI, Dubossarska YO, Dubossarska ZM, Duka YM. *Profilaktyka akusherskykh ta trombotychnykh uskladnen u zhinok z trombofiliamy: metodychni rekomendatsii*. Kyiv; 2014.
181. Meeker JD, Singh NP, Hauser R. Serum concentrations of estradiol and free T4 are inversely correlated with sperm DNA damage in men from an infertility clinic. *J Androl.* 2008;29(4):379–388. <https://doi.org/10.2164/jandrol.107.004291>
182. Mehra VM, Farooqi S, Sriram P, Tunde-Byass M. Diagnosis and management of early pregnancy loss. *CMAJ.* 2024;196(34):E1162–E1168. <https://doi.org/10.1503/cmaj.231489>
183. Meng T, Xiao D, Muhammed A, Deng J, Chen L, He J. Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol. *Molecules.* 2021;26(1):229. <https://doi.org/10.3390/molecules26010229>
184. Mielikova TA. Pathogenetic substantiation of the usability of the natural anticoagulant sulodexide in combined treatment of pregnant women with premature delivery. *J Educ Health Sport.* 2017;7(5):715–722. <https://doi.org/10.5281/zenodo.819429>
185. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *J Clin Invest.* 2014;124(5):1872–1879. <https://doi.org/10.1172/JCI68107>
186. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(8):469–482. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00679-3>
187. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425–433. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x>
188. Morrow GB, Whyte CS, Mutch NJ. A serpin with a finger in many PAIs: PAI-1's central function in thromboinflammation and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:653655. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.653655>

189. Morrow GB, Mutch NJ. Past, present, and future perspectives of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1). *Semin Thromb Hemost.* 2023;49(3):305–313. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1758791>
190. Morrow GB, Whyte CS, Mutch NJ. Functional plasminogen activator inhibitor 1 is retained on the activated platelet membrane following platelet activation. *Haematologica.* 2020;105(12):2824–2833. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230367>
191. Mukhtar B, Garg R, Ibrahim G, Batra J. Investigating protein C and S levels in pregnant women with recurrent early pregnancy loss versus normal pregnancy. *J Med Life.* 2023;16(1):160–166. <https://doi.org/10.25122/jml-2022-0267>
192. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdts S, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity.* 2014;41(1):14–20. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.06.008>
193. Nakamura A, Sato K, Kanazawa M, Kondo M, Endo H, Takahashi T, Nozaki E. Impact of decreased insulin resistance by ezetimibe on postprandial lipid profiles and endothelial functions in obese, non-diabetic metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Heart Vessels.* 2019;34(6):916–925. <https://doi.org/10.1007/s00380-018-1319-x>
194. Nordengren J, Pilka R, Noskova V, Ehinger A, Domanski H, Andersson C, et al. Differential localization and expression of urokinase plasminogen activator (uPA), its receptor (uPAR), and its inhibitor (PAI-1) mRNA and protein in endometrial tissue during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod.* 2004;10(9):655–663. <https://doi.org/10.1093/molehr/gah081>
195. Nordestgaard BG. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology. *Circ Res.* 2016;118(4):547–563. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249>

196. Novais Nogueira Cardoso RMA, Nogueira Cardoso PLN, Azevedo AP, Cadillá JS, Oliveira Rodrigues Amorim MGR, Rocha Gomes ME, Correia Pinto JMN. First-trimester miscarriage: a histopathological classification proposal. *Heliyon*. 2021;7(3):e06359. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06359>
197. Oki N, Matsuo H, Nakago S, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Maruo T. Effects of 3,5,3'-triiodothyronine on the invasive potential and the expression of integrins and matrix metalloproteinases in cultured early placental extravillous trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):5213–5221. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0204>
198. Padrnos L, Gangaraju R. Inherited thrombophilia and recurrent miscarriage: is there a role for anticoagulation during pregnancy? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024;2024(1):672–677. <https://doi.org/10.1182/hematology.2024000672>
199. Pajkrt D, Camoglio L, Tiel-van Buul MC, et al. Attenuation of procoagulant response by recombinant human interleukin-10 in humans. *Blood*. 1997;90(10):4162–4167.
200. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, Chauleur C, Bretelle F, Marhic G, Le Gal G, Debarge V, Lecomte F, Denoual-Ziad C, Lejeune-Saada V, Douvier S, Heisert M, Mottier D. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood*. 2015;125(14):2200–2205. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-610857>
201. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the renin–angiotensin system in metabolic and cardiovascular disease. *J Physiol*. 2023. Advance online publication. <https://doi.org/10.1113/JP285943>
202. Pérez-Martínez P, Adarraga-Cansino MD, Fernández de la Puebla RA, et al. The -675 4G/5G polymorphism at the plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) gene modulates plasma plasminogen activator inhibitor 1

- concentrations in response to dietary fat consumption. *Br J Nutr.* 2008;99(4):699–702. <https://doi.org/10.1017/S0007114507831710>
203. Petroff MG, Sedlmayr P, Azzola D, Hunt JS. Decidual macrophages are potentially susceptible to inhibition by class Ia and class Ib HLA molecules. *J Reprod Immunol.* 2002;56(1–2):3–17. [https://doi.org/10.1016/S0165-0378\(02\)00024-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0378(02)00024-4)
204. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2021;115(3):546–560. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.010>
205. Poursadegh Zonouzi A, Chaparzadeh N, Ghorbian S, Sadaghiani MM, Farzadi L, Ghasemzadeh A, et al. The association between thrombophilic gene mutations and recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(10):1353–1359. <https://doi.org/10.1007/s10815-013-0071-5>
206. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1103–1111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.048>
207. Prins JR, Gomez-Lopez N, Robertson SA. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. *J Reprod Immunol.* 2012;95(1–2):1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.05.009>
208. Qiu Y, Li M, Wang S, et al. Immune imbalance at the maternal–fetal interface contributes to first-trimester pregnancy loss. *Reprod Biol Endocrinol.* 2025;23.
209. Quenby S, Booth K, Hiller L, et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10395):54–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00693-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00693-1)
210. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podsek M, Stephenson MD, Fisher J, Brosens JJ, Brewin J, Ramhorst R, Lucas ES, McCoy RC, Anderson

- R, Daher S, Regan L, Al-Memar M, Bourne T, MacIntyre DA, Rai R, Christiansen OB, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021;397(10285):1658–1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)
211. Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of pregnancy complications. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(1):8–17. <https://doi.org/10.1111/aji.12015>
212. Rajagopalan S, Bryceson YT, Kuppusamy SP, Geraghty DE, van der Meer A, Joosten I, Long EO. Activation of NK cells by an endocytosed receptor for soluble HLA-G. *PLoS Biol*. 2006;4(1):e9. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0040009>
213. Rashid PA. The role of histopathological examination of the products of conception following first-trimester miscarriage. *Zanco J Med Sci*. 2017;21(3):1938–1942. <https://doi.org/10.15218/zjms.2017.054>
214. Rasmark RE, Christiansen OB, Kallen K, Hansson SR. Women with a history of recurrent pregnancy loss are a high-risk population for adverse obstetrical outcome: a retrospective cohort study. *J Clin Med*. 2021;10:179. <https://doi.org/10.3390/jcm10020179>
215. Redman CWG, Staff AC. Placental stress and maternal syndrome in preeclampsia. *Placenta*. 2022;117:56–62.
216. Rimmer MP, Fishwick K, Henderson I, Chinn D, Al Wattar BH, Quenby S. 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*. 2021;47(2):689–697. <https://doi.org/10.1111/jog.14585>
217. Roeters van Lennep JE, Tokgozoglul LS, Badimon L, Dumanski SM, Gulati M, Hess CN, Holven KB, Kavousi M, Kayikcioglu M, Lutgens E, et al. Women, lipids, and atherosclerotic cardiovascular disease: a call to action

- from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2023;44:4157–4173.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad472>
218. Rouas-Freiss N, Moreau P, LeMaoult J, Papp B, Tronik-Le Roux D, Carosella ED. Role of the HLA-G immune checkpoint molecule in pregnancy. *Hum Immunol*. 2021;82(5):353–361.
<https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.01.003>
219. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage (Green-top Guideline No. 17)*. London: RCOG; 2011.
220. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Recurrent miscarriage (Green-top Guideline No. 17)*. London: RCOG; 2023.
221. Rucker D, Dhamoon AS. Physiology, thromboxane A2. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539817/>
222. Salazar Garcia MD, Sung N, Mullenix TM, Dambaeva S, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with reproductive failure: metabolic, hormonal, and immune profiles. *Am J Reprod Immunol*. 2016;76(1):70–81.
<https://doi.org/10.1111/aji.12516>
223. Sanguanserm Sri D, Pongcharoen S. Pregnancy immunology: decidual immune cells. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2008;26(2–3):171–181.
224. Santoni A, Carlino C, Stabile H, Gismondi A. Mechanisms underlying recruitment and accumulation of decidual NK cells in uterus during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2008;59(5):417–424.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2008.00598.x>
225. Schachta I, Żekanowska E, Styczyński J, Murawska J, Lattanzi S, Alexandre AM, Słomka A. Factor VII-activating protease (FSAP) and its importance in hemostasis—part II: a link between FSAP, blood coagulation, and fibrinolysis: a narrative review. *Int J Mol Sci*. 2025;26(21):10709.
<https://doi.org/10.3390/ijms262110709>

226. Scherbakov VM, Shyrinskaya AV, Volkov VM. Role of proinflammatory cytokines in the pathogenesis of preeclampsia. *Ross Vestn Akush Ginekol.* 2020;20(2).
227. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetes mellitus, dyslipoproteinemia and statins. *Endokrynologia.* 2022;27(1):29–42. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2022.27-1.29>
228. Serrano F, Lima ML, Branco JC. Plasminogen activator inhibitor-1 and thrombophilia in pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7686. <https://doi.org/10.3390/ijms21207686>
229. Seshadri S, Sunkara SK. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):429–438. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt056>
230. Shaikh SB, Balaya RD, Agamajalu S, Bhandary YP, Unwalla HJ, Prasad TSK, et al. A signaling pathway map of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1/SERPINE1): a review of an innovative frontier in molecular aging and cellular senescence. *Cell Commun Signal.* 2024;22:544. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01910-5>
231. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaeili SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol.* 2018;233:6425–6440. <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
232. Shargorodska E, Melenchuk L. Miscarriage: a modern view. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny.* 2022;22(2):116–121. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.116>
233. Shatalov AE, Petrov YuA. Thrombophilia as a factor of miscarriage. *Health Educ Millennium.* 2019;21(4):63–67.
234. Shetty S, Narasimha A. Histopathological study of villous morphology in spontaneous first trimester abortions. *J Clin Diagn Res.* 2020;14(8):EC01–EC05. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2020/44807.13946>

235. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzamelis I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(11):3015–3025. <https://doi.org/10.1172/JCI28898>
236. Shihare GE, Bulmer JN, Innes BA, Hapangama DK, Lash GE. Menstrual cycle distribution of uterine natural killer cells is altered in heavy menstrual bleeding. *J Reprod Immunol.* 2015;112:88–94. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.09.001>
237. Shosha E, Xu Z, Narayanan SP, Lemtalsi T, Fouda AY, Rojas M, et al. Mechanisms of diabetes-induced endothelial cell senescence: role of arginase 1. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):1215. <https://doi.org/10.3390/ijms19041215>
238. Sierra S. The investigation and management of recurrent early pregnancy loss. *Reprod Biomed Online.* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2024.104456>
239. Sillen M, Declerck PJ. Targeting PAI-1 in cardiovascular disease: structural insights into PAI-1 functionality and inhibition. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:622473. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.622473>
240. Silva JF, Serakides R. Intrauterine trophoblast migration: a comparative view of humans and rodents. *Cell Adh Migr.* 2016;10(1–2):88–110. <https://doi.org/10.1080/19336918.2015.1120395>
241. Simioni P, Campello E. Hemostatic changes in pregnancy. *Rev Health Care.* 2013;4(3 Suppl):31–39. <https://doi.org/10.7175/rhc.v4i3S.878>
242. Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleußner E, Laskin CA, Rodger MA. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood.* 2016;127(13):1650–1655. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-12-626739>
243. Soares MJ, Chakraborty D, Kubota K, Renaud SJ, Rumi MA. Adaptive mechanisms controlling uterine spiral artery remodeling during the establishment of pregnancy. *Int J Dev Biol.* 2014;58(2–4):247–259. <https://doi.org/10.1387/ijdb.140083ms>

244. Soltanghoreae H, Mohazzab A, Soltani A, Ansaripour S, Tavakoli M, Rafati M, Zarnani AH, Ghaffari SR. Histological evaluation of products of conception: who benefits from it? *Fetal Pediatr Pathol*. 2023;42(1):30–43. <https://doi.org/10.1080/15513815.2022.2053916>
245. Song T, Chen J, Yang S, Liu B, Zhang L, Zhang Q, Cheng JC, Fang L. Resveratrol stimulates StAR expression and progesterone production by GPER-mediated downregulation of Snail expression in human granulosa cells. *J Food Drug Anal*. 2023;31(2):315–325. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.3460>
246. Sosińska-Zawierucha P, Maćkowiak B, Staniszewski R, Sumińska-Jasińska K, Maj M, Krasiński Z, Bręborowicz A. Sulodexide slows down the senescence of aortic endothelial cells exposed to serum from patients with peripheral artery diseases. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(6):2225–2232. <https://doi.org/10.1159/000488167>
247. Stephanie EA, Michael SD, Carolyn BC. Immune responses at the maternal-fetal interface. *Sci Immunol*. 2019;4:eaa6114. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aat6114>
248. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 1990;336(8716):673–675. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92159-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92159-F)
249. Strunz B, Bister J, Jönsson H, Filipovic I, Crona-Guterstam Y, Kvedaraite E, Sleiers N, Dumitrescu B, Brännström M, Lentini A, Reinius B, Cornillet M, Willinger T, Gidlöf S, Hamilton RS, Ivarsson MA, Björkström NK. Continuous human uterine NK cell differentiation in response to endometrial regeneration and pregnancy. *Sci Immunol*. 2021;6(56):eabb7800. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abb7800>
250. Su MT, Lin SH, Chen YC, Kuo PL. Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2013;109(1):8–15. <https://doi.org/10.1160/TH12-08-0584>

251. Supramaniam PR, Mittal M, McVeigh E, Lim LN. The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence. *Reprod Health*. 2018;15(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0481-z>
252. Suzuki Y, Suda T, Asada K, Miwa S, Suzuki M, Fujie M, et al. Serum indoleamine 2,3-dioxygenase activity predicts prognosis of pulmonary tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(3):436–442. <https://doi.org/10.1128/CVI.05402-11>
253. Sykes L, MacIntyre DA, Teoh TG, Bennett PR. Anti-inflammatory prostaglandins for the prevention of preterm labour. *Reproduction*. 2014;148(2):R29–R40.
254. Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):718–727. <https://doi.org/10.1160/TH09-10-0704>
255. Tan K, Duquette M, Liu JH, Dong Y, Zhang R, Joachimiak A, Lawler J, Wang JH. Crystal structure of the TSP-1 type 1 repeats: a novel layered fold and its biological implication. *J Cell Biol*. 2002;159(2):373–382. <https://doi.org/10.1083/jcb.200206062>
256. Tang AW, Alfirevic Z, Turner MA, Drury JA, Small R, Quenby S. A feasibility trial of screening women with idiopathic recurrent miscarriage for high uterine natural killer cell density and randomizing to prednisolone or placebo when pregnant. *Hum Reprod*. 2013;28(7):1743–1752. <https://doi.org/10.1093/humrep/det117>
257. Tang AW, Alfirevic Z, Quenby S. Natural killer cells and pregnancy outcomes in women with recurrent miscarriage and infertility: a systematic review. *Hum Reprod*. 2011;26(8):1971–1980. <https://doi.org/10.1093/humrep/der164>
258. Tao Y, Liang G, Cai W, Wang X, Zhang X, Niu X, Chen S. The protective effect of sulodexide on endothelial damage induced by pregnancy serum of preeclampsia. *J Med Postgrad*. 2020;12:802–807.

259. Thaxton JE, Sharma S. Interleukin-6: a mediator of inflammation and immune tolerance in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):539–548. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00810.x>
260. ESHRE Guideline Group on Recurrent Pregnancy Loss. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>
261. Ticconi C, Inversetti A, Marraffa S, Campagnolo L, Arthur J, Zambella E, Di Simone N. Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2024;15:1427454. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1427454>
262. Ticconi C, Pietropolli A, Specchia M, Nicastrì E, Chiamonte C, Piccione E, et al. Pregnancy-related complications in women with recurrent pregnancy loss: a prospective cohort study. *J Clin Med*. 2020;9(9):2833. <https://doi.org/10.3390/jcm9092833>
263. Tise CG, Byers HM. Genetics of recurrent pregnancy loss: a review. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2021;33(2):106–111. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000695>
264. Tomkiewicz J, Darmochwał-Kolarz D. The diagnostics and treatment of recurrent pregnancy loss. *J Clin Med*. 2023;12(14):4768. <https://doi.org/10.3390/jcm12144768>
265. Toth B, Bohlmann M, Hancke K, Kuon R, Nawroth F, von Otte S, Rogenhofer N, Rudnik-Schöneborn S, Schleußner E, Tempfer C, Vomstein K, Wischmann T, von Wolff M, Würfel W, Zschocke J. Recurrent miscarriage: diagnostic and therapeutic procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-level, AWMF registry no. 015/050, May 2022). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2023;83(1):49–78. <https://doi.org/10.1055/a-1895-9940>
266. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011;365(2):147–156. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011170>

267. Tsao FY, Wu MY, Chang YL, Wu CT, Ho HN. M1 macrophages decrease in the deciduae from normal pregnancies but not from spontaneous abortions or unexplained recurrent spontaneous abortions. *J Formos Med Assoc.* 2018;117:204–211. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2017.03.010>
268. Tsunoda T, Nozue T, Yamada M, Mizuguchi I, Sasaki M, Michishita I. Effects of ezetimibe on atherogenic lipoproteins and glucose metabolism in patients with diabetes and glucose intolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(1):46–52. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.12.026>
269. Tursynbayeva, Sh.A., Medved, V.I., Tyan, I.I., Bajmurzaeva, L.G., 2024. Osobennosti vedeniya beremennosti s trombofiliej: klinicheskij sluchaj [Peculiarities of management of pregnancy with thrombophilia: a clinical case study]. *Reproductive Medicine (Central Asia)* 3, 101–106.
270. Uchida, Y., Ohba, K., Yoshioka, T., Irie, K., Muraki, T., Maru, Y., 2004. Cellular carbonyl stress enhances the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in rat white adipocytes via reactive oxygen species-dependent pathway. *Journal of Biological Chemistry* 279, 4075–4083.
271. Vacca, P., Moretta, L., Moretta, A., Mingari, M.C., 2011. Origin, phenotype and function of human natural killer cells in pregnancy. *Trends in Immunology* 32(11), 517–523. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.06.013>
272. van den Boogaard, E., Vissenberg, R., Land, J.A., van Wely, M., van der Post, J.A.M., Goddijn, M., Bisschop, P.H., 2011. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human Reproduction Update* 17(5), 605–619. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr024>
273. Van Kooyk, Y., Geijtenbeek, T.B., 2003. DC-SIGN: escape mechanism for pathogens. *Nature Reviews Immunology* 3(9), 697–709. <https://doi.org/10.1038/nri1182>
274. Van Sinderen, M., Menkhorst, E., Winship, A., Cuman, C., Dimitriadis, E., 2013. Preimplantation human blastocyst-endometrial interactions: the role

- of inflammatory mediators. *American Journal of Reproductive Immunology* 69(5), 427–440. <https://doi.org/10.1111/aji.12038>
275. Ventskivska, I.B., Aksonova, A.V., Lahoda, N.M., 2016. Morfolohichni osoblyvosti platsenty pry preeklampsii za dannymy histokhimii. *Zdorove zhenschyny* 6, 73–76.
276. Vissenberg, R., van den Boogaard, E., van Wely, M., van der Post, J.A.M., Fliers, E., Bisschop, P.H., 2012. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human Reproduction Update* 18(4), 360–373. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms007>
277. Vissenberg, R., Manders, V.D., Mastenbroek, S., Fliers, E., Afink, G.B., Ris-Stalpers, C., Goddijn, M., Bisschop, P.H., 2015. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Human Reproduction Update* 21(3), 378–387. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu077>
278. Visser, J., Ulander, V.M., Helmerhorst, F.M., Lampinen, K., Morin-Papunen, L., Bloemenkamp, K.W., Kaaja, R.J., 2011. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia: HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thrombosis and Haemostasis* 105(2), 295–301. <https://doi.org/10.1160/TH10-05-0334>
279. Visseren, F.L.J., Mach, F., Smulders, Y.M., Carballo, D., Koskinas, K.C., Bäck, M., Benetos, A., Biffi, A., Boavida, J.M., Capodanno, D., Cosyns, B., Crawford, C., Davos, C.H., Desormais, I., Di Angelantonio, E., Franco, O.H., Halvorsen, S., Hobbs, F.D.R., Hollander, M., Jankowska, E.A., et al., 2021. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 42(34), 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
280. Volynskaya, Z., Mete, O., Pakbaz, S., Al-Ghamdi, D., Asa, S.L., 2019. Ki67 quantitative interpretation: Insights using image analysis. *Journal of Pathology Informatics* 10(1), 8. https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_76_18

281. Vomstein, K., Feil, K., Strobel, L., Aulitzky, A., Hofer-Tollinger, S., Kuon, R.J., Toth, B., 2021. Immunological risk factors in recurrent pregnancy loss: guidelines versus current state of the art. *Journal of Clinical Medicine* 10(4), 869. <https://doi.org/10.3390/jcm10040869>
282. Von Woon, E., Greer, O., Shah, N., Nikolaou, D., Johnson, M., Male, V., 2022. Number and function of uterine natural killer cells in recurrent miscarriage and implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 28(4), 548–582. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac006>
283. Wang, J., Wang, C., Chen, N., Shu, C., Guo, X., He, Y., Zhou, Y., 2014. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thrombosis Research* 134(6), 1241–1248. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.09.035>
284. Wang, L., Chen, L., Liu, Z., Liu, Y., Luo, M., Chen, N., et al., 2018. PAI-1 exacerbates white adipose tissue dysfunction and metabolic dysregulation in high-fat diet–induced obesity. *Frontiers in Pharmacology* 9, 1087. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01087>
285. Wang, Y., Liu, Y., Ji, W., Qin, X., 2021. PAI-1 4G/4G genotype is associated with recurrent implantation failure: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Sciences* 28, 2917–2925. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00623-1>
286. Warning, J.C., McCracken, S.A., Morris, J.M., 2011. A balancing act: mechanisms by which the fetus avoids rejection by the maternal immune system. *Reproduction* 141(6), 715–724. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0360>
287. Wen, Y., He, H., Zhao, K., 2023. Thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 40(7), 1533–1558. <https://doi.org/10.1007/s10815-023-02823-x>

288. Wheeler, K.C., Jena, M.K., Pradhan, B.S., Nayak, N., Das, S., Hsu, C.D., et al., 2018. VEGF may contribute to macrophage recruitment and M2 polarization in the decidua. *PLoS One* 13, e0191040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191040>
289. Whyte, C.S., Mutch, N.J., 2023. Plasminogen activator inhibitor-1 and regulation of fibrinolysis in inflammatory disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 21(2), 234–247. <https://doi.org/10.1111/jth.16089>
290. Woolner, A.M.F., Nagdeve, P., Raja, E.A., Bhattacharya, S., Bhattacharya, S., 2020. Family history and risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 99(12), 1584–1594. <https://doi.org/10.1111/aogs.13940>
291. Wortley, J., Vu, J., Soogoor, N., Becerra, M., Sathyamoorthy, M., 2025. A contemporary review of plasminogen activator inhibitor type 1: Structure, function, genetic architecture, and intracellular/extracellular roles. *TH Open* 9, a26984219. <https://doi.org/10.1055/a-2698-4219>
292. Wu, D., Kimura, F., Zheng, L., Ishida, M., Niwa, Y., Hirata, K., Takebayashi, A., Takashima, A., Takahashi, K., Kushima, R., Zhang, G., Murakami, T., 2017. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reproductive Biology and Endocrinology* 15(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0233-x>
293. Wu, L., Wu, Q., Li, Q., Cao, S., Zhang, Y., Liu, Y., Qin, X., 2022. Consecutive reference intervals for biochemical indices related to serum lipid levels and renal function during normal pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth*.
294. Xu, Z., Huang, Y., 2024. Blood PAI-1 and cardiovascular and metabolic risk factors among the middle-aged women from SWAN study. *Scientific Reports* 14(1), 21207. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-71908-z>
295. Yamamoto, K., Takeshita, K., Shimokawa, T., Yi, H., Isobe, K.I., et al., 2002. Plasminogen activator inhibitor-1 is a major stress-regulated gene:

- implications for stress-induced thrombosis in aged individuals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 99, 890–895.
296. Yang, W., Li, X., Li, Y., 2019. Association between uterine artery blood flow and recurrent pregnancy loss. *Scientific Reports* 9, 10306. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46720-1>
297. Yaschuk, A.G., Maslennikov, A.V., Fatkullina, I.B., Rakhmatullina, I.R., Berg, E.A., Berg, P.A., 2019. The use of sulodexide to improve intrauterine hemodynamics in patients with miscarriage. *Obstetrics & Gynaecology* 10, 172–178.
298. Yatsenko, T., Us, I., Korolova, D., Zhuk, S., Dziuba, H., Nalbat, A., Kharchenko, S., Vari, S.G., Chernyshenko, V., 2025. Placental dysfunction is associated with dysregulated fibrinolytic system activation. *International Journal of Molecular Sciences* 26(19), 9339. <https://doi.org/10.3390/ijms26199339>
299. Ye, S.M., Li, L.H., Li, Y.M., Librach, C., 2004. HLA-G protein concentrations in maternal serum and placental tissue are decreased in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 191(2), 525–529. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.01.033>
300. Ye, Y., Vattai, A., Zhang, X., Zhu, J., Thaler, C.J., Mahner, S., Jeschke, U., von Schönfeldt, V., 2017. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in pathologies of female reproductive diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 18(8), 1651. <https://doi.org/10.3390/ijms18081651>
301. Yi, X., Zhang, J., Liu, H., Yi, T., Ou, Y., Liu, M., et al., 2019. Suppressed immune-related profile rescues abortion-prone fetuses: a novel insight into the CBA/J × DBA/2J mouse model. *Reproductive Sciences* 26, 1485–1492. <https://doi.org/10.1177/1933719119828042>
302. Yu, N., Kwak-Kim, J., Bao, S., 2023. Unexplained recurrent pregnancy loss: Novel causes and advanced treatment. *Journal of Reproductive Immunology* 155, 103785. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103785>

303. Yuldashev, A.Yu., Komilov, M.S., 2015. Tsitokino-endokrynnyi profil orhanizmu pry fiziologichnii i perenoshenii vahitnosti i morfolohichni osoblyvosti platsenty. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy* 3(1), 25–28.
304. Yushchenko, M.I., Duka, Yu.M., 2022. Modern view on the etiology and pathogenesis of preeclampsia as the main cause of perinatal losses. *Ukrainian Journal of Health of Woman* 4(161), 58–68. <https://doi.org/10.15574/HW.2022.161.58>
305. Yushchenko, M.I., Duka, Yu.M., 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. <https://doi.org/10.15574/PP.2023.93.12>
306. Zawadzka, P.S., Imiela, A.M., Pruszczyk, P., 2025. The interplay between obesity and venous thromboembolism: From molecular aspects to clinical issue. *International Journal of Molecular Sciences* 26(21), 10292. <https://doi.org/10.3390/ijms262110292>
307. Zeng, H., He, D., Hu, L., Ma, W., Quan, S., 2021. PAI-1 4G/4G genotype is associated with recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Sciences* 28(11), 3051–3060. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00623-1>
308. Zhai, J., Li, Z., Zhou, Y., Yang, X., 2022. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in gynecological and obstetrical diseases: An update review. *Journal of Reproductive Immunology* 150, 103490. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103490>
309. Zhang, Q., Jin, Y., Li, X., Peng, X., Peng, N., Song, J., Xu, M., 2020. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism: a meta-analysis and systematic review. *VASA. Zeitschrift für Gefäßkrankheiten* 49(2), 141–146. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000839>

310. Zhang, W., Wang, X., Zhang, H., et al., 2025. Correlation of dyslipidemia characterized by abnormal cholesterol in first trimester with early pregnancy loss: A retrospective study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07893-5>
311. Zhang, Y., Alzahrani, M., Luu, T., Kwak-Kim, J., 2026. Dyslipidemia is associated with increased natural killer cell cytotoxicity and autoimmunity in women with recurrent pregnancy losses. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 111(1), 229–243.
312. Zhao, Q.-Y., Li, Q.-H., Fu, Y.-Y., Ren, C.-E., Jiang, A.-F., Meng, Y.-H., 2022. Decidual macrophages in recurrent spontaneous abortion. *Frontiers in Immunology* 13, 994888. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.994888>
313. Zhong, T., Song, X., Liu, Y., Sun, M., Zhang, S., Chen, L., Diao, J., Li, J., Li, Y., Shu, J., Wei, J., Zhu, P., Wang, T., Qin, J., 2022. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and maternal folic acid use with the risk of congenital heart disease. *Frontiers in Pediatrics* 10, 939119. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.939119>
314. Ziganshina, M.M., Krechetova, L.V., Vanko, L.V., Nikolaeva, M.A., Doshkova, Z.S., Sukhikh, G.T., 2013. Time course of the cytokine profiles during the early period of normal pregnancy and in patients with a history of habitual miscarriage. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 154(3), 385–387. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-1956-0>
315. Воронін, К.В., Давиденко, Н.В., Лоскутова, Т.О., 2015. Мультигенні форми тромбофілії при звичному невиношуванні плода. *Медичні перспективи* 20(1), 69–75.
316. Дука, Ю.М., 2018. Материнська тромбофілія як предиктор виникнення акушерських ускладнень та перинатальних втрат у жінок із невиношуванням вагітності залежно від маси тіла. *Репродуктивна ендокринологія* 42, 68–74. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.68-74>

317. Дука, Ю.М., 2016. Патогенетичне обґрунтування діагностики, лікувальної тактики та профілактики виникнення системних порушень у вагітних жінок з надмірною масою тіла [дисертація]. Дніпро.
318. Дука, Ю.М., 2018. Материнська тромбофілія як предиктор акушерських ускладнень та перинатальних втрат у жінок із звичним невиношуванням вагітності залежно від індексу маси тіла. *Репродуктивна ендокринологія* 42, 68–74. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.42.68-74>
319. Дука, Ю.М., Панов, В.В., 2025. Аналіз клінічної ефективності проведення патогенетично обґрунтованої вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із поліморфізмом гена PAI-1. *Український журнал «Здоров'я жінки»* 6(181), 44–55. [https://doi.org/10.15574/HW.2025.6\(181\).4455](https://doi.org/10.15574/HW.2025.6(181).4455)
320. Дука, Ю.М., Панов, В.В., 2025. Характеристика активності природніх антикоагулянтів у жінок із невиношуванням вагітності залежно від виявленого поліморфізму гена PAI-1 (675 5G/4G). *Перспективи та інновації науки (Серія «Психологія», Серія «Педагогіка», Серія «Медицина»)* 1, 2152–2165. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)-2152-2165](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2152-2165)
321. Казимирко, Н.К., Акімова, Е.Є., Завацький, В.Ю., Поляков, А.С., Татаренко, Д.П., 2014. Імунологія фізіологічної вагітності. *Молодий вчений* 3, 132–138.
322. Лоскутова, Т.О., 2022. Аналіз преморбідного фону, акушерського, соматичного та спадкового анамнезів у вагітних із невиношуванням вагітності обумовленим спадковими формами тромбофілії. *Scientific Collection «InterConf+»* 20(105), 290–298. <https://doi.org/10.51582/interconf.19-20.04.2022.029>
323. Міністерство охорони здоров'я України, 2021. Про затвердження Порядку проведення патологоанатомічного розтину (Наказ № 1877 від

- 06 вересня 2021 року, зареєстрований у Міністерстві юстиції України 21 вересня 2021 року за № 1239/36861).
324. Міністерство охорони здоров'я України, 2025. Деякі питання проведення прижиттєвої патологоанатомічної діагностики (Наказ № 693 від 21 квітня 2025 року, зареєстрований у Міністерстві юстиції України 06 травня 2025 року за № 676/44082).
325. Міністерство охорони здоров'я України, 2025. Стандарт медичної допомоги «Спонтанний викидень» (Наказ № 1400 від 08.09.2025).
326. Панов, В.В., Дука, Ю.М., 2023. Особливості функціонування імунологічної толерантності під час вагітності (огляд літератури). *Український журнал «Перинатологія і педіатрія»* 1(93), 76–86. <https://doi.org/10.15574/PP.2023.93.76>
327. Панов, В.В., Дука, Ю.М., 2024. Комплексне оцінювання системи гемостазу в жінок із поліморфізмом гена PAI-1 та втратами вагітності в першому триместрі. *Український журнал «Здоров'я жінки»* 6(175), 43–49. [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1\(47\)-2152-2165](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2152-2165)
328. Панов, В.В., Дука, Ю.М., 2025. Аналіз асоціативних зв'язків показників ліпідного профілю в жінок із втратою вагітності в першому триместрі залежно від поліморфізму гена PAI-1. *Український журнал «Здоров'я жінки»* 2(177), 4–10. [https://doi.org/10.15574/HW.2025.2\(177\).410](https://doi.org/10.15574/HW.2025.2(177).410)
329. Панов, В.В., Дука, Ю.М., 2025. Комплексний аналіз асоціативних зв'язків між показниками клітинно-гуморального імунітету, про- і протизапальних цитокінів у жінок із втратою вагітності в першому триместрі залежно від поліморфізму гена PAI-1. *Український журнал «Здоров'я жінки»* 4(179), 28–38. [https://doi.org/10.15574/HW.2025.4\(179\).2838](https://doi.org/10.15574/HW.2025.4(179).2838)
330. Панов, В.В., Дука, Ю.М., 2025. Патогенетично обґрунтовані напрямки вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із невиношуванням вагітності та носійством поліморфізму гена PAI-1

- (675 5G/4G). *Перспективи та інновації науки* 5(51), 3048–3066.
[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-5\(51\)-3048-3066](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-5(51)-3048-3066)
331. Сергієнко, В., Сергієнко, О., 2022. Діабетогенна дія статинів — механізми та наслідки. Огляд літератури. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery* 2, 69–80.
332. Ющенко, М.І., Дука, Ю.М., 2023. Оцінка генетичної схильності до плацента-асоційованих ускладнень у вагітних з ретрохоріальними гематомами. *Український журнал «Перинатологія і педіатрія»* 1(93), 12–18. <https://doi.org/10.15574/PP.2023.93.12>
333. Ющенко, М.І., 2024. Профілактика і прогнозування розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами [дисертація]. Дніпро, Дніпровський державний медичний університет.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Панов В. В., Дука Ю. М. Особливості функціонування імунологічної толерантності під час вагітності (огляд літератури). Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023. 1 (93): 76-86. DOI: 10.15574/PP.2023.93.76 (*Особистий внесок – аналіз сучасної літератури з приводу проблематики, яка вивчалася, оформлення висновків, написання статті*).
2. Панов В. В., Дука Ю. М. Комплексне оцінювання системи гемостазу в жінок із поліморфізмом гена PAI-1 та втратами вагітності в першому триместрі. Український журнал Здоров'я жінки. 2024. 6 (175): 43-49. DOI: 10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2152-2165 (*Особистий внесок – аналіз сучасної літератури з приводу проблематики, яка вивчалася, оформлення висновків, написання статті*).
3. Дука Ю. М., Панов В. В. Характеристика активності природніх антикоагулянтів у жінок із невиношуванням вагітності залежно від виявленого поліморфізму гена PAI-1 (675 5G/4G). Перспективи та інновації науки (Серія «Психологія», Серія «Педагогіка», Серія «Медицина»). 2025. 1 (47): 2152-2165. DOI: 10.52058/2786-4952-2025-1(47)-2152-2165 (*Особистий внесок – аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження*).
4. Панов В. В., Дука Ю. М. Патогенетично обґрунтовані напрямки вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із невиношуванням вагітності та носійством поліморфізму гена PAI-1 (675 5G/4G). Перспективи та інновації науки (Серія «Психологія», Серія «Педагогіка», Серія «Медицина»). 2025. 5 (51): 3048-3066. DOI: 10.52058/2786-4952-2025-5(51)-3048-3066 (*Особистий внесок – аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження*).

5. Панов В. В., Дука Ю. М. Аналіз асоціативних зв'язків показників ліпідного профілю в жінок із втратою вагітності в першому триместрі залежно від поліморфізму гена PAI-1. Український журнал Здоров'я жінки. 2025. 2 (177): 4-10. DOI: 10.15574/HW.2025.2(177).410 (*Особистий внесок – аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження*).
6. Панов В. В., Дука Ю. М. Комплексний аналіз асоціативних зв'язків між показниками клітинно-гуморального імунітету, про- і протизапальних цитокінів у жінок із втратою вагітності в першому триместрі залежно від поліморфізму гена PAI-1. Український журнал Здоров'я жінки. 2025. 4 (179): 28-38. DOI: 10.15574/HW.2025.4(179).2838 (*Особистий внесок – аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження*).
7. Дука Ю. М., Панов В. В. Аналіз клінічної ефективності проведення патогенетично обґрунтованої вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із поліморфізмом гену PAI-1. Український журнал Здоров'я жінки. 2025. 6 (181): 44-55. doi: 10.15574/HW.2025.6(181).4455 (*Особистий внесок – аналіз клінічних спостережень, статистична обробка отриманих даних та узагальнення результатів дослідження*).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Дука Ю. М., Ющенко М. І., Панов В. В. Спосіб комплексної прегравідарної підготовки у пацієток із ретрохоріальними гематомами та втратами вагітності у першому триместрі. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 10). Київ. 2024. Реєстр. № 6/10/24. 12-13. (*Особистий внесок – збір даних, оформлення заявки*).
2. Дука Ю. М., Ющенко М. І., Панов В. В. Спосіб зниження ризиків розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами у I триместрі

вагітності. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 10). Київ. 2024. Реєстр. № 7/10/24. 13-15. *(Особистий внесок – збір даних, оформлення заявки)*.

3. Дука Ю. М., Панов В. В. Спосіб вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із невиношуванням вагітності та носійством поліморфізму гена PAI-1 (675 5G/4G). Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 12). Київ. 2026. Реєстр. № 3/12/26. 6-7. *(Особистий внесок – збір даних, оформлення заявки)*.

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дука Ю.М., Панов В.В. «Ретрохоріальна гематома – непомічена проблема великих ускладнень». Всеукраїнська науково-практична on-line конференція «Актуальні питання репродуктивного здоров'я України» (30 червня 2023 р., м. Дніпро: усна доповідь) *(Особистий внесок – планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів)*.
2. Дука Ю.М., Панов В.В. Роль імунологічної толерантності в процесі інвазії трофобласта «Актуальні питання репродуктивного здоров'я України» (30 червня 2023 р., м. Дніпро: стендова доповідь) *(Особистий внесок – планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання доповіді)*.
3. Дука Ю.М., Ющенко М.І., Панов В.В. «Роль генетичних маркерів в розвитку плацента-асоційованих ускладнень». Науково-практична конференція з міжнародною участю «III-я Школа пре- та постнатальної діагностики: Пренатальна діагностика, медико-генетичне консультування та хірургічна корекція вроджених вад розвитку» (02.11.2023. м. Київ, (on-line) ОХМАТДИТ: усна доповідь) *(Особистий внесок – статистичний аналіз та інтерпретація результатів)*.
4. Дука Ю. М., Панов В. В. Роль поліморфізму гену PAI-1 (-675 5G> 4G) в структурі ранніх репродуктивних втрат. The 2nd International scientific and practical conference “Innovations in education: prospects and challenges of today”(January 16-19, 2024) Sofia, Bulgaria. International Science Group. *(Особистий внесок – аналіз літературних джерел, планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез)*.
5. Дука Ю.М., Панов В.В. «Некритеріальні тромбофілії та ризики ранніх втрат вагітності. Існуючі питання та суперечливі відповіді». Всеукраїнська науково-практична on-line конференція «Актуальні питання

- репродуктивної медицини в Україні». (28-29.03.2024 р., м. Дніпро: усна доповідь) *(Особистий внесок – планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів)*.
6. Панов В.В. «Некритеріальний поліморфізм PAI-1: чи важливий його вплив?». Майстер-клас «Клінічні рішення в репродуктивній медицині: планування вагітності при патологіях» (21.02.2026 р., м. Дніпро: усна доповідь) *(Особистий внесок – планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, доповідь)*.
 7. Панов В. В., Дука Ю. М. Оцінка впливу поліморфізму гена PAI-1 на систему гемостазу у жінок із втратами вагітності в першому триместрі. VII International Scientific and Theoretical Conference «Modernization of today's science: experience and trends». (January, 24, 2025). Singapore, Singapore. *(Особистий внесок – планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез)*.
 8. Панов В. В., Дука Ю. М. Оцінка впливу поліморфізму гена PAI-1 на активність системи природних антикоагулянтів при невиношуванні вагітності на ранніх термінах гестації. VII International Scientific and Theoretical Conference «Scientific forum: theory and practice of research». (January 31, 2025). Valencia, Spain. *(Особистий внесок – планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез)*.
 9. Панов В. В. Застосування езетимібу у жінок із поліморфізмом гену PAI-1: патогенетичне обґрунтування та клінічні аспекти. V Correspondence international Scientific and Practical Conference «Open science nowadays: main mission, trends and instruments, path and its development» (December, 12, 2025). Vienna, Austria. *(Особистий внесок – планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез)*.

10. Панов В. В., Дука Ю. М. Застосування сулодекстиду у жінок із поліморфізмом гена РАІ-1, як метод профілактики ранніх репродуктивних втрат. X міжнародна наукова конференція «Глобальні виклики та інновації: шляхи розвитку сучасної науки». (Січень, 16, 2026). м. Одеса, Україна. *(Особистий внесок – планування дослідження, формування груп, збір даних, статистичний аналіз та інтерпретація результатів, написання тез).*

«Затверджую»

Генеральний директор

КНП «Консультативно-діагностичний
центр» СМР»,

Лариса ВАСИЛЕНКО

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб зниження ризиків розвитку преєклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами у I триместрі вагітності»
- Автор впровадження:** Панов В.В., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
- Джерела інформації:**
 - Дука Ю. М., Ющенко М. І., Панов В. В. Спосіб зниження ризиків розвитку преєклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами у I триместрі вагітності. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 10). Київ. 2024. Реєстр. № 7/10/24. 13-15.
- Де і коли впроваджено:** у відділенні оперативної та підліткової гінекології КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР.
- Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці поетапного зниження ризиків розвитку ПЕ. Після стратифікації ризиків розвитку ПЕ, персоніфікували алгоритм лікування у цих пацієнток. Стабілізація гематоми у жінок з РХГ проводилася шляхом призначення комплексної терапії: транексамова кислота 1500 мг на добу протягом 3 днів з одночасним призначенням мікронізованого прогестерону з метою гемостазу дозою по 50 мг 4 рази на добу сублінгвально протягом 2 днів, на третій день – 50 мг тричі на день з наступним переходом на вагінальну форму в дозі 200 мг до завершення періоду плацентації (16-18 тижнів). Сублінгвальна форма сприяла швидкому ефекту, вже через 30 хвилин з моменту прийому. Вагінальне застосування сприяло відсутності первинного проходження через печінку та високій концентрації прогестерону в плазмі. Після задокументованого на УЗД факту стабілізації гематоми у жінок із високим ризиком ПЕ призначали антикоагулянтну терапію еноксапарином натрію 2 рази на добу з індивідуальним розрахунком дози залежно від маси тіла пацієнтки та даних гемостазіограми. Препарати аспірину додавалися за результатами комплексного скринінгу в I триместрі дозою від 100 до 150 мг. Це дозволило отримати нормалізацію показників ПІ МА протягом 4 тижнів з початку лікування у 81,2% пацієнток із змінами та покращити їх перинатальні наслідки на 75%.
- Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику у консультативно-діагностичному центрі Северо-донецької міської ради. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
- Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Медичний директор

Троций Ю.О.

«Затверджую»

Генеральний директор
КНП «Консультативно-діагностичний
центр» СМР»
Лариса ВАСИЛЕНКО



2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб комплексної прегравідарної підготовки у пацієнок з ретрохоріальними гематомами та втратами вагітності в I триместрі в анамнезі»
- Автор впровадження:** Панов В.В., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
- Джерела інформації:**
 - Дука Ю. М., Ющенко М. І., Панов В. В. «Спосіб комплексної прегравідарної підготовки у пацієнок з ретрохоріальними гематомами та втратами вагітності в I триместрі в анамнезі» // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 10). Київ. 2024. Реєстр. № 6/10/24. 12-13.
- Де і коли впроваджено:** у відділенні екстреної акушерсько-гінекологічної допомоги «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР.
- Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці способу вторинної профілактики у жінок із втратами вагітності в I триместрі з урахуванням анамнестичних даних щодо перебігу попередньої вагітності та її перинатальних наслідків, поліморфізмів генів тромбофілії та змін в системі гемостазу. Це дозволило покращити перинатальні наслідки на 75% у пацієнок із невиношуванням вагітності.
- Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику у консультативно-діагностичному центрі Северо-донецької міської ради. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
- Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Медичний директор

Троций Ю.О.

«Затверджую»

Генеральний директор

КП «Регіональний медичний центр

родинного здоров'я»

Дніпропетровської обласної ради,

Професор, д. мед. н. Олексій ВЛАСОВ

« 19 »

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб комплексної прегравідарної підготовки у пацієток з ретрохоріальними гематомами та втратами вагітності в І триместрі в анамнезі»
2. **Автор впровадження:** Панов В.В., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
3. **Джерела інформації:**
 - Дука Ю. М., Ющенко М. І., Панов В. В. «Спосіб комплексної прегравідарної підготовки у пацієток з ретрохоріальними гематомами та втратами вагітності в І триместрі в анамнезі» // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 10). Київ. 2024. Реєстр. № 6/10/24. 12-13.
4. **Де і коли впроваджено:** у відділенні оперативної та підліткової гінекології КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР.
5. **Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці способу вторинної профілактики у жінок із втратами вагітності в І триместрі з урахуванням анамнестичних даних щодо перебігу попередньої вагітності та її перинатальних наслідків, поліморфізмів генів тромбофілії та змін в системі гемостазу. Це дозволило покращити перинатальні наслідки на 78% у пацієток із невиношуванням вагітності.
6. **Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику у відділенні оперативної та підліткової гінекології КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Завідувачка відділення оперативної та
підліткової гінекології



Пеліна О.М.



«Затверджую»

Генеральний директор

КНП «Консультативно-діагностичний
центр» СМР»,

Лариса ВАСИЛЕНКО

«19» 05 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб комплексної прегравідарної підготовки у пацієнток втратами вагітності в I триместрі»
- Автор впровадження:** Панов В.В., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
- Джерела інформації:**
 - Панов В.В., Дука Ю.М. Патогенетично обгрунтовані напрямки вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із невиношуванням вагітності та носійством поліморфізму гена PAI-1 (675 5G/4G) / Перспективи та інновації науки. – 2025. – №5, Т.51. – С. 3048-3066.
 - Дука Ю. М., Ющенко М. І., Панов В. В. «Спосіб комплексної прегравідарної підготовки у пацієнток з ретрохоріальними гематомами та втратами вагітності в I триместрі в анамнезі» // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 10). Київ. 2024. Реєстр. № 6/10/24. 12-13.
- Де і коли впроваджено:** КНП «Консультативно-діагностичний центр» СМР».
- Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці способу вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із невиношуванням вагітності в I триместрі. Спосіб полягає у включенні до лікування жінок із втратами вагітності на ранніх термінах та носійством поліморфізму гена PAI-1 комплексного застосування сулодексиду перорально по 250 ЛЄ 2 рази на день з 5-го дня менструального циклу до моменту початку менструальної кровотечі та езитимібу по 10 мг на день протягом трьох місяців. Комплексне призначення сулодексиду та езитимібу призводило до нормалізації показників доплерометрії маткових артерій вже на другому місяці прийому терапії та призводило до поліпшення показників ендометрія на третьому місяці терапії. Це дозволило оптимізувати прегравідарну підготовку жінок з невиношуванням вагітності, покращити якість життя цих жінок, збільшити їх репродуктивний потенціал та покращити перинатальні результати при наступній вагітності на 81%.
- Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику у консультативно-діагностичному центрі Северо-донецької міської ради. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
- Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Медичний директор

Трощій Ю.О.

«Затверджую»

Генеральний директор

КНТ «Регіональний медичний центр

родинного здоров'я»

Дніпропетровської обласної ради,

Професор, д. мед. н. Олексій ВЛАСОВ



2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб корекції змін в системі гемостазу у жінок із загрозою переривання вагітності в I триместрі та ранніми втратами вагітності»
- Автор впровадження:** Панов В.В., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
- Джерела інформації:**
 - Дука Ю. М., Ющенко М. І., Панов В. В. Спосіб зниження ризиків розвитку прееклампсії у жінок із ретрохоріальними гематомами у I триместрі вагітності. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 10). Київ. 2024. Реєстр. № 7/10/24. 13-15.
 - Панов В.В., Дука Ю.М. Патогенетично обгрунтовані напрямки вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із невиношуванням вагітності та носійством поліморфізму гена PAI-1 (675 5G/4G) / Перспективи та інновації науки. – 2025. – №5, Т.51. – С. 3048-3066.
- Де і коли впроваджено:** у відділенні оперативної та підліткової гінекології КНТ «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР.
- Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у поетапній корекції змін в системі гемостазу залежно від комбінації поліморфізмів генів тромбофілії у жінок із невиношуванням вагітності. Враховуючі данні анамнезу, планування наступної вагітності відбувалося з поетапним призначенням сулодексиду перорально по 250 ЛЕ 2 рази на день з 5-го дня менструального циклу у фертильному циклі з додатковим призначенням ресвератролу дозою 500 мг на добу. З моменту реєстрації «+» ХГЛ відбувся перехід на застосування НМГ в профілактичній дозі. При загрозовому невиношуванні, наявності вагінальної кровотечі та викидня в анамнезі призначали перорально дидрогестерон 40 мг одразу після початку вагінальної кровотечі, потім по 10 мг тричі на добу до зупинки кровотечі, надалі зменшували дозу до 10 мг двічі на добу. Терапія НМГ не відмінялася. Надалі, враховуючи індивідуальний ризик виникнення прееклампсії під час поточної вагітності призначали препарати АСК згідно із розрахованим ризиком. Це дозволило покращити перинатальні результати поточної вагітності у цих пацієнток на 81%.
- Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику у відділенні оперативної та підліткової гінекології КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
- Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Завідувачка відділення оперативної та
підліткової гінекології

Пеліна О.М.

«Затверджую»

Генеральний директор
КНТ «Регіональний медичний центр
родинного здоров'я»
Дніпропетровської обласної ради,
Професор, д. мед. н. Олексій ВЛАСОВ



2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб комплексної прегравідарної підготовки у пацієнток втратами вагітності в I триместрі.»
- Автор впровадження:** Панов В.В., аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО Дніпровського державного медичного університету, 49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.
- Джерела інформації:**
 - Панов В.В., Дука Ю.М. Патогенетично обгрунтовані напрямки вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із невиношуванням вагітності та носійством поліморфізму гена PAI-1 (675 5G/4G) / Перспективи та інновації науки. – 2025. – №5, Т.51. – С. 3048-3066.
 - Дука Ю. М., Ющенко М. І., Панов В. В. «Спосіб комплексної прегравідарної підготовки у пацієнток з ретрохоріальними гематомами та втратами вагітності в I триместрі в анамнезі» // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (випуск 10). Київ. 2024. Реєстр. № 6/10/24. 12-13.
- Де і коли впроваджено:** у відділенні оперативної та підліткової гінекології КНТ «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР.
- Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання, яке полягає у розробці способу вторинної профілактики ранніх репродуктивних втрат у жінок із невиношуванням вагітності в I триместрі. Спосіб полягає у включенні до лікування жінок із втратами вагітності на ранніх термінах та носійством поліморфізму гена PAI-1 комплексного застосування сулодексиду перорально по 250 ЛЕ 2 рази на день з 5-го дня менструального циклу до моменту початку менструальної кровотечі та езитимібу по 10 мг на день протягом трьох місяців. Комплексне призначення сулодексиду та езитимібу призводило до нормалізації показників доплерометрії маткових артерій вже на другому місяці прийому терапії та призводило до поліпшення показників ендометрія на третьому місяці терапії. Це дозволило оптимізувати прегравідарну підготовку жінок з невиношуванням вагітності, покращити якість життя цих жінок, збільшити їх репродуктивний потенціал та покращити перинатальні результати при наступній вагітності на 83%.
- Ефективність впровадження:** результати наукового дослідження впроваджені в клінічну практику у відділенні оперативної та підліткової гінекології КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР. Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
- Зауваження та пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження,
Завідувачка відділення оперативної та
підліткової гінекології

Пеліна О.М.