Панов Володимир Віталійович
Аспірант кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО
Дніпровський державний медичний університет, Україна

Дука Юлія Михайлівна
д-р. мед. наук, доцент, доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО
Дніпровський державний медичний університет, Україна

ОЦІНКА ВПЛИВУ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА PAI-1 НА СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗУ У ЖІНОК ІЗ ВТРАТАМИ ВАГІТНОСТІ В ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ

Актуальність

Значна частка випадків ранніх репродуктивних втрат залишається без встановленої причини, а одним із можливих їх факторів ризику є генетичні порушення, зокрема поліморфізм гена PAI-1 (інгібітору активатора плазміногена 1 типу). 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. PAI-1 є ключовим регулятором, який пригнічує каскад фібринолізу, забезпечуючи рівновагу між коагуляцією та фібринолізом, що робить його вивчення важливим для розуміння механізмів ранніх втрат вагітності [1-5].

Мета

Оцінити асоціації між показниками гемостазу, рівнем активності природних антикоагулянтів і концентрацією PAI-1 у сироватці крові залежно від поліморфізму гена PAI-1 у жінок із ранніми репродуктивними втратами.

Матеріали і методи

Дослідження виконане на базі гінекологічних відділень Регіонального медичного центру родинного здоров'я м. Дніпро. Відібрано 115 жінок, які були розподілені на три групи залежно від типу поліморфізму гена PAI-1. I клінічну група склали 20 пацієнток із поліморфізмом гена PAI-1 (675 5G>5G) за диким типом; II групу (n=53) — з гетерозиготний поліморфізм (675 5G>4G) та III групу (n=42) — з гомозиготним патологічним поліморфізм (675 4G>4G).

Критерії включення пацієнток до груп спостереження: наявність

поліморфізму гена PAI-1, втрата вагітності в I триместрі з обов'язковим виключенням патологічного каріотипу плода, репродуктивний вік жінок (до 45 років), відсутність наявності виявлених «критеріальних» спадкових тромбофілій та циркулюючих антифосфоліпідних антитіл, ожиріння.

Методи дослідження включали полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для визначення поліморфізмів, імуноферментний аналіз (ELISA) для вимірювання рівня PAI-1, клотинговий метод для визначення рівнів природніх антикоагулянтів, а також коагулометричні методи для оцінки показників коагулограми, а також використаний бібліосемантичний аналіз та оцінені анамнестичні данні.

Результати

Середній вік жінок тематичних груп складав 32,5±0,9 (95% ДІ: 30,6 – 34,4) років, 33,9±0,7 (95% ДІ: 32,5 – 35,3) та 33,6±0,7 (95% ДІ: 32,2 – 35,0) років відповідно по групах без достовірних відмінностей між ними (p_F=0,525 за ANOVA), що свідчило про статистичну однорідність клінічних груп. Середній гестаційний вік на момент переривання вагітності становив 8 [7; 9] тижнів, 8 [6; 10] і 7 [6; 8] тижнів в I, II та III групах. Було встановлено тенденцію до зменшення терміну гестації у пацієнток III групи порівняно з I-ою (p_H=0,086, $p_{1:3}$=0,092 за критеріями Краскела-Уолліса та Данна). 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).

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 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 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 активовованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ) і ранні втрати вагітності – rs=0,176 (p=0,060) та поліморфізм гена PAI-1 – rs=0,164 (p=0,079); збільшення тромбінового часу (ТЧ) розведення і втрати вагітності як в ранні – 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).

При оцінці показників системи природніх антикоагулянтів у жінок I клінічної групи в жодному випадку не спостерігалося 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% – спостерігалося 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±2,1%. Рівень активності протеїну S коливався від <10% до 114% та в середньому склав 51,2±3,5%. В одному випадку мова йшла при 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. В одному випадку (2,4%) в II клінічній групі мова йшла про зниження активності усіх трьох природніх антикоагулянтів.

В цілому в ході дослідження не виявлено достовірних відмінностей між клінічними групами за середніми рівнями активності природніх антикоагулянтів.

При аналізі отриманих результатів щодо визначення рівнів PAI-1 в сироватці крові 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 ПЧ (rs=-0,254, p=0,016), частотою анембріогенії (rs=-0,229, p=0,031).

Таким чином, за наявності слабкої фібринолітичної активності під час вагітності, носійство мутантного гена PAI-1 значно збільшує ризики втрат вагітності.

Висновки

1. Поліморфізм гену PAI-1 (-675 5G>4G) асоційований з ранніми репродуктивними втратами, звичним невиношуванням, затримкою росту плода.

2. При поліморфізмах 4G/4G та 4G/5G гену PAI-1 звичне переривання відбувається саме на ранніх термінах вагітності, тому їх наявність слід розглядати як один із потенційних факторів ризиків звичного невиношування.

3. Генетичний дослідження поліморфізму гена PAI-1 на етапі планування вагітності та визначення рівню PAI-1 в крові можуть широко використовуватися при складанні прогностичної оцінки щодо перинатальних наслідків.

Список використаних джерел:

1. 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
2. Abbas, Y., Turco, M. Y., Burton, G. J., & Moffett, A. (2020). Investigation of human trophoblast invasion in vitro. *Human reproduction update*, *26*(4), 501–513. https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa017
3. 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
4. Cho, H. Y., Park, H. S., Ahn, E. H., Ko, E. J., Park, H. W., Kim, Y. R., Kim, J. H., Lee, W. S., & Kim, N. K. (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. *Journal of personalized medicine*, *11*(12), 1378. https://doi.org/10.3390/jpm11121378
5. Adler, G., Mahmutbegovic, E., Valjevac, A., Adler, M. A., 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 informatica medica : AIM : journal of the Society for Medical Informatics of Bosnia & Herzegovina : casopis Drustva za medicinsku informatiku BiH*, *26*(3), 156–159. https://doi.org/10.5455/aim.2018.26.156-159