

# Корекція проявів гіперкоагуляції у жінок з повторними невдачами використання допоміжних репродуктивних технологій

С.І. Жук, В.М. Воробей-Вихівська, І.М. Атаманчук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті висвітлена проблема повторних невдач використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і порушень системи гемостазу як однієї з можливих її причин. Запропоновано метод медикаментозної корекції порушень системи гемостазу у жінок з невдалими спробами ДРТ та проявами гіперкоагуляції. Досліджено вплив такої корекції на результативність реалізації програм ДРТ у даної групи пацієнтів.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, гемостаз, гіперкоагуляція, бемітарин-натрій.

Протягом останніх десятиліть безпліддя стало однією з найактуальніших проблем медицини. Розширюється і спектр лікувальних методик, які здатні вирішити дану проблему. Сьогодні впевнено можна зазначити, що екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) увійшло до переліку рутинних методик лікування безпліддя. Сучасна медична наука та практична репродуктологія досягла значних успіхів і здатна забезпечити результативність циклів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на рівні 30–40%. Слід зазначити, що в Україні цей показник не відрізняється від загальносвітового.

Однак, незважаючи на значний прогрес у розумінні етіологічних і патогенетичних механізмів безпліддя, багато питань все ще залишаються нез'ясованими. Сьогодні відомі далеко не всі фактори, що визначають позитивний чи негативний результат циклу ДРТ. Пошук таких факторів є одним з найважливіших напрямів наукового пошуку в репродуктології.

Особливої актуальності це питання набуває у пар з повторними невдачами ДРТ неясного характеру. Кожен лікувальний цикл є вагомим психологічним тягарем для сім'ї. З огляду на істотну вартість методики, прагнення кожного лікаря-репродуктолога зводиться до отримання позитивного результату з першої спроби ЕКЗ. Тому забезпечення практичного лікаря інструментами пошуку та лікування можливих предикторів невдачі ДРТ є вкрай актуальним завданням.

Одним з можливих напрямків пошуку є фактори, що впливають на імплантацію та ранні етапи формування материнсько-ембріональних взаємозв'язків. Імовірно, запорукою успішної імплантації та трофіки ембріона можна вважати адекватний кровообіг у мікроциркуляторному руслі ендометрія. Тому в останні роки низку досліджень [2, 5] було присвячено вивченню ролі системи гемостазу на ранніх етапах вагітності. Ця тема до сьогодні є дискусійною, однак більшість авторів підтверджують етіологічну роль патології системи гемостазу, а саме тромбозу, при невиношуванні вагітності [2, 4, 5, 9, 11]. Ураховуючи, що підготовка ендометрія та імплантація є первинною ланкою формування фетоплацентарного комплексу, етіологічні фактори, що згубно впливають на ранні етапи вагітності, не можуть залишатися індиферентними для етапу імплантації плодового яйця. Тому пошук взаємозв'язків між патологією системи гемостазу та повторними невдачами ДРТ відкриває перспективу покращення результативності лікування у даної категорії пацієнтів.

Вплив системи гемостазу не обмежується прямою тромботичною дією у разі гіперкоагуляції у спіральних артеріях ендометрія.

В умовах гіпофібринолізу відбувається десинхронізація процесів фібринолізу та фібриноутворення, що призводить до появи дефектів імплантації бластоцисти і порушення інвазії трофобласта. Виявлено також механізм регуляції інвазії трофобласта через рецептори, що активуються протеазами (MAR1 і MAR2). Так, тромбін активує MAR1, посилюючи проліферацію трофобласта, а комплекс тканинного фактора, VII та X-активних факторів згортання крові активують MAR2, що пригнічує проліферацію трофобласта. Неповноцінна інвазія трофобласта у спіральні артерії спричиняє порушення плацентарної перфузії. Також встановлено, що компоненти системи гемостазу не тільки беруть участь у регуляції згортання крові, а й слугують медіаторами запалення [1–6].

Порушення системи гемостазу можуть бути як уродженими, так і набутими. Спадкові форми тромбозів зумовлені генетичними поліморфізмами генів протромбіну, фібриногену, V фактора згортання крові (Лейденська мутація), інгібітору активатора плазміногена 1 та тромбоцитарних рецепторів (інтегринів A2 та V3). Первинно ці поліморфізми вивчали у пацієнтів з епізодами тромбозу. Була доведена спадкова схильність носіїв поліморфних генів до тромботичних ускладнень [15, 16]. В акушерстві та гінекології спадкова тромбозоподібна розглядається як одна з причин звичного невиношування вагітності. До набутих форм тромбозів належить антифосфоліпідний синдром та тромбозоподібна, що виникає як складова інших захворювань.

Маніфестація тромбозоподібної відбувається за наявності пускового фактора, яким може стати вагітність чи застосування гормональної терапії. Тому пацієнтки з невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі, що входять до групи ризику за схильністю до гіперкоагуляції, потребують профілактичних заходів уже після переносу ембріонів. Таким чином, логічною профілактикою гіперкоагуляції в програмах ДРТ є антитромботична терапія. З цією метою доцільно використовувати низькомолекулярні гепарини (НМГ). Ця група препаратів зарекомендувала себе як ефективний та безпечний засіб для лікування та профілактики тромбозів. У програмах ДРТ існує практика використання НМГ з метою профілактики тромботичних ускладнень при синдромі гіперстимуляції яєчників.

Однак на сьогодні існують лише поодинокі повідомлення про вплив терапії НМГ на результативність програм ДРТ [17]. Ці перші дослідження встановили їхню ефективність. Переважна більшість досліджень присвячена застосуванню НМГ для лікування звичного невиношування вагітності. Думки дослідників з цього питання розходяться. Так, існують повідомлення як про значний успіх такої терапії, так і про її безрезультативність [18–20]. Однак усі дослідження стосуються виключно невиношування вагітності неясного генезу.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності застосування НМГ у програмах ДРТ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 97 жінок, що проходили лікування безпліддя з допомогою ДРТ. У дослідження включали

Характеристика порівнюваних груп

Показник	Основна група	Група порівняння	Контрольна група
Кількість	33	32	32
Середній вік, роки	32,3±1,4	31,9±1,2	31,1±1,6
Середня маса тіла, кг	60,1±2,2	61,8±2,4	58,9±1,7
Середній зріст, см	156±3,2	158±3,7	157±2,9
Діагноз	Первинне трубно-перитонеальне безпліддя	Первинне трубно-перитонеальне безпліддя	Первинне трубно-перитонеальне безпліддя
Кількість невдалих спроб ЕКЗ в анамнезі	2 і більше	3 і більше	0
Призначена підтримка лютеїнової фази	Стандартна підтримка лютеїнової фази з додаванням НМГ	Стандартна підтримка лютеїнової фази	Стандартна підтримка лютеїнової фази

жінок із первинним безпліддям трубно-перитонеального генезу віком від 26 до 36 років. Основну групу склали 33 жінки з двома і більше безрезультатними спробами ЕКЗ в анамнезі. Жінкам основної групи до загальноприйнятої терапії в протоколі повторної ДРТ після переносу ембріонів додавали препарати, спрямовані на профілактику гіперкоагуляції. Даним пацієнткам щоденно вводили НМГ підшкірно з наступного дня після ембріотрансферу. До групи порівняння ввійшли 32 жінки з двома та більше безрезультатними спробами ЕКЗ та стандартною підтримкою лютеїнової фази. Контрольну групу склали 32 жінки, що проходили програму ЕКЗ вперше і також отримували стандартну підтримку лютеїнової фази.

Серед НМГ перевагу надали беміпарину натрію, який є НМГ, отриманим шляхом лужної деполімеризації і фракціонування комерційного нефракціонованого гепарину зі слизової оболонки кишечника свиней. Беміпарин є першим представником другої генерації НМГ. Беміпарин відрізняється від препаратів НМГ I покоління найкращими фармакологічним профілем: найнижчою молекулярною масою (3600 дальтон), найбільш тривалим періодом напіввиведення (5,3 год). Його антикоагулянтні властивості як гепарину ґрунтуються на наявності специфічної послідовності пентасахаридів, що мають високу афінність до антитромбіну й потенціюють його анти-Ха-факторну активність. Оскільки для інгібування тромбіну (анти-Па-факторна активність) потрібна мінімальна довжина ланцюга полісахаридів, що перевищує довжину ланцюгів беміпарину, цей препарат є НМГ із найвищим співвідношенням анти-Ха/анти-Па-факторної активності, що становить 8:1. Беміпарин натрію швидко всмоктується після підшкірної ін'єкції з біодоступністю 96%. Максимальна анти-Ха-факторна дія в плазмі при профілактичних дозах препарату, що дорівнюють 2500 МО й 3500 МО, досягається через 2–3 год після підшкірної ін'єкції беміпарину. Анти-Па-факторна активність при застосуванні наведених вище доз не визначається [8]. Пацієнтки основної групи отримували беміпарин натрій у дозі 0,2 щоденно шляхом підшкірного введення.

За середнім віком та антропометричними даними пацієнтки усіх трьох груп істотно не відрізнялися. Так, середній вік пацієнток основної групи склав 32,3±1,4 року, групи порівняння – 31,9±1,2 року та групи контролю – 31,1±1,6 року. Маса тіла пацієнток основної групи, груп порівняння та контрольної групи склала відповідно 60,1±2,2 кг, 61,8±2,4 кг та 58,9±1,7 кг. Середній зріст пацієнток основної групи становив 156±3,2 см, групи порівняння – 158±3,7 см та контрольної групи – 157±2,9 см (табл. 1).

Діагностику вагітності проводили з допомогою визначення рівня хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) в крові через 12 днів після ембріотрансферу та УЗД через 3 тиж після ембріотрансферу. Потім підраховували частоту настання вагітності у всіх трьох групах.

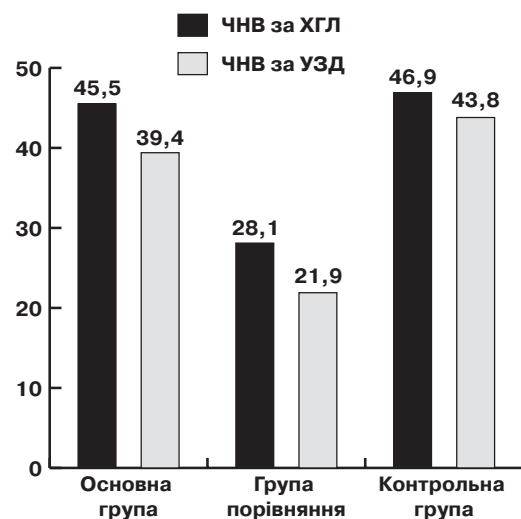
Таблиця 2

Результативність програм ДРТ у жінок усіх груп

Показник	Основна група		Група порівняння		Контрольна група	
	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число
Частота настання вагітності за рівнем ХГЛ	45,5	15	28,1	9	46,9	15
Частота настання вагітності за УЗД	39,4	13	21,9	7	43,8	14

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Позитивний результат аналізу на ХГЛ після програми ДРТ було зареєстровано у 15 (45,5%) жінок основної групи. У контрольній групі позитивний результат зареєстровано у такої самої кількості жінок (46,9%). Натомість, жінки групи порівняння отримали позитивний результат ХГЛ лише у 9 випадках (28,1%), що достовірно нижче, ніж в основній та контрольній групах. При першому УЗД через тиждень після аналізу крові на ХГЛ плодове яйце в матці візуалізувалось у 13 жінок основної та у 14 жінок контрольної групи (39,4% та 43,8% відповідно). У групі порівняння вагітність була підтверджена даними УЗД у 7 жінок (21,9%) (табл. 2, малюнок).



Частота настання вагітності (ЧНВ) за рівнем ХГЛ та УЗД

Таким чином, результативність програм ЕКЗ в основній та контрольній групах істотно не відрізнялася, в той час як в групі порівняння показник ЧНВ був достовірно нижчим як за рівнем ХГЛ, так і за УЗД ( $p < 0,05$ ).

### ВИСНОВКИ

1. Прояви гіперкоагуляції негативно впливають на результативність програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

### Коррекция проявлений гиперкоагуляции у женщин с повторными неудачами использования вспомогательных репродуктивных технологий С.И. Жук, В.Н. Воробей-Выховская, И.Н. Атаманчук

В статье освещена проблема повторных неудач вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и нарушений системы гемостаза как одной из возможных ее причин. Предложен метод медикаментозной коррекции нарушений системы гемостаза у женщин с неудачными попытками ВРТ и проявлениями гиперкоагуляции. Исследовано влияние такой коррекции на результативность реализации программ ВРТ у данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, гемостаз, гиперкоагуляция, бемипарин-натрий.

2. Виявлення груп ризику тромбофілії серед пацієнток, що проходять лікування з допомогою ДРТ, дозволяє вчасно і індивідуально призначати медикаментозну корекцію проявів гіперкоагуляції.

3. Призначення низькомолекулярних гепаринів (беміпарину натрію) в доповнення до традиційної терапії після переносу ембріонів забезпечує істотне підвищення результативності реалізації програм ДРТ у жінок з повторними невдачами переносу ембріонів та проявами гіперкоагуляції.

### Correction hypercoagulable manifestations in women with repeated setbacks use of assisted reproductive technologies S.I. Zhuk, V.N. Vorobey-Vyhovskaya, I.N. Atamanchuk

The title deals with repeated implantation failure and haemostatic disorders, as it's course. The method of correction of haemostatic disorders in women with repeated implantation failure and thrombophyllia is offered. The effect of this correction on the effectiveness of assisted reproductive technologies (ART) programs in this group of patients is investigated.

**Key words:** assisted reproductive technologies, homeostasis, hypercoagulation, bempiparin-natrium.

### Сведения об авторах

**Жук Светлана Ивановна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Zhuksvitlana@ukr.net

**Воробей-Выховская Вера Николаевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: veravorobej@yandex.ru

**Атаманчук Ирина Николаевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: iatamanchuk@ukr.net

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты): Учебно-методическое пособие. – Д.: Лира ЛТД, 2008. – 416 с.
2. Макацария А., Шаховская Е. Профилактика повторных репродуктивных потерь при антифосфолипидном синдроме // Врач. – 2008. – № 10. – С. 89–91.
3. Макацария А.Д. Тромбеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2011. – 1056 с.
4. Матвеева Т.Е., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Аляутдин О.С., Патрушев Л.И., Макацария А.Д. Основные принципы ведения беременности у женщин с синдромом потери плода и тромбофилией в анамнезе // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 26–30.
5. Петрейков Е. Клиническая эффективность прегравидарной подготовки пациенток с синдромом потери плода и тромбофилией // Врач. – 2008. – № 1. – С. 6670.
6. Юзько О.М., Камінський В.В., Онищук О.Д., Альошина Г.М., Жилка Н.Я., Руденко Н.Г., Юзько Т.А. Допоміжні репродуктивні технології при лікуванні безпліддя в Україні // Жіночий лікар, № 2, 2008. – С. 6.
7. Юзько О.М., Руденко Н.Г. Стан та перспективи розвитку допоміжних репродуктивних технологій лікування безпліддя в Україні // електронний ресурс: <http://lv.bsmu.edu.ua/sanitarno-prosvitnic-ka-robota-kafedr-universitetu/statii-vistupna-teleba> – 28.07.2012.
8. Юзько О.М., Юзько Т.А. Подолання безпліддя за допомогою репродуктивних технологій // Медичні аспекти здоров'я жінки, №3 (20). – 2009.
9. Жук С.И., Чечуга С.Б. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения гипергомоцистеинемии у женщин с невынашиванием беременности // Жіночий лікар, 2008. – № 5. – С. 14.
10. Савельева Г.М., Клименко П.А., Карева Е.Н., Каплушева Л.М., Клименко М.П., Сукновалова М.В., Бехбудова Л.Х. Способ прогнозирования наступления беременности у пациенток, включенных в программу экстракорпорального оплодотворения, в стандартном длинном протоколе // Лечащий врач – гинекология, № 3. – 2013.
11. Жук С.И., І.В. Ус, Атаманчук І.М. Тромбофілії та невиношування вагітності: сучасне бачення проблеми // Здоров'я України – тематичний номер, грудень 2012 р. – С. 28.
12. Sohrabvand F, Jafari M, Shariat M, Haghollahi F, Lotfi M. Frequency and epidemiologic aspects of male infertility. Acta Med Iran. 2015 Apr; 53 (4):231–5.
13. P. Perrez-Martinez, M. D. Adaraga-Cansino, R. A. Fernandez de la Puebla, A. Blanco-Molina, J. Delgado-Lista, C. Marañ, J. M. Ordovas, J. Lopez-Miranda and F. Perrez-Jimenez. 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 // British Journal of Nutrition (2008) – 99 – p.699–702
14. Martinez-Gonzalez J., Vila L., Rodriguez C. Бемипарин: низькомолекулярний гепарин другого покоління для лікування і профілактики венозної тромбоемболії // Острые и неотложные состояния в практике врача, № 5–6, 2008. – С. 56–62.
15. Gunathilake KM, Sirisena UN, Nisansala PK, Goonasekera HW, Jayasekara RW, Dissanayake VH. The Prevalence of the Prothrombin (F2) 20210G>A Mutation in a Cohort of Sri Lankan Patients with Thromboembolic Disorders // Indian J Hematol Blood Transfus. 2015 Sep; 31 (3):356–61.
16. Ghaznavi H, Soheli Z, Samiei S, Soltanpour MS. Association study of methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation with cerebral venous thrombosis in an Iranian population // Blood Coagul Fibrinolysis. 2015 Jun 11.
17. Lodigiani C, Di Micco P, Ferrazzi P, Librè L, Arfuso V, Polatti F, Benigna M, Rossini R, Morengi E, Rota L, Brenner B, Setti PE. Low-molecular-weight heparin in women with repeated implantation failure // Womens Health (Lond Engl). 2011 Jul; 7 (4):425–31.
18. Schleussner E, Kamin G, Seliger G, Rogenhofer N, Ebner S, Toth B, Schenk M, Henes M, Bohmann MK, Fischer T, Brosteanu O, Bauersachs R, Petroff D; ETHIG II group. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme // Ann Intern Med. 2015 May 5; 162 (9): 601–9.
19. Areia AL, Fonseca E, Areia M, Moura P. Low-molecular-weight heparin plus aspirin versus aspirin alone in pregnant women with hereditary thrombophilia to improve live birth rate: meta-analysis of randomized controlled trials // Arch Gynecol Obstet. 2015 Jun 10.
20. Yuksel H, Kayatas S, Boza AT, Api M, Ertekin AA, Cam C. Low molecular weight heparin use in unexplained recurrent miscarriage // Pak J Med Sci. 2014 Nov-Dec; 30 (6):1232–7.

Статья поступила в редакцию 23.06.2015