



**ПІВДЕННОУКРАЇНСЬКИЙ  
МЕДИЧНИЙ  
НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ**

Науковий журнал  
# 10 (10) січень 2015

Одеса  
2015

ISSN 2306-7772

*Науковий журнал*

## **Південноукраїнський медичний науковий журнал**

# 10 (10) січень 2015

Виходить шість разів на рік.

Редактор, коректор – Мельбрун А. Я.

Верстка-дизайн – Ткаченко М. С.

*Відповідальність за підбір, точність наведених на сторінках журналу фактів, цитат, статистичних даних, дат, прізвищ, географічних назв та інших відомостей, а також за розголошення даних, які не підлягають відкритій публікації, несуть автори опублікованих матеріалів. Редакція не завжди поділяє позицію авторів публікацій. Матеріали публікуються в авторській редакції. Передрукування матеріалів, опублікованих в журналі, дозволено тільки зі згоди автора та видавця. Будь-яке використання – з обов'язковим посиланням на журнал.*

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 19536-9336Р від 26.11.2012 р.

Засновник журналу: ГО «Європейський центр наукового розвитку».

© ГО «Південна фундація медицини», 2015

© Автори наукових статей, 2015

© Оформлення Ткаченко М. С., 2015

<b>Мергель Т. В.</b> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ІЗ Q, QS ІНФАРКТОМ МІОКАРДА В ПРОЦЕСІ ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ.....	66
<b>Оброцька Х. М.</b> ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ (НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ).....	70
<b>Плевинскис П. В.</b> ПОТЕРЯ ХАРАКТЕРНИХ ПРИЗНАКОВ ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ НАЕЗДЕ НА ПЕШЕХОДА АВТОМОБІЛЯМИ СОВРЕМЕННОЙ КОНСТРУКЦИИ.....	73
<b>Процак Т. В., Гаїна Н. І., Назимок Є. В.</b> ОСОБЛИВОСТІ РЕНГЕНАНАТОМІЇ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИХ ПАЗУХ У ВНУТРІШНЬОУТРОБНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ.....	76
<b>Русіна С. М., Бурма В. П., Іринчина Н. В. Нікоряк Р. А.</b> СУЧАСНИЙ СТАН НАДАННЯ МЕДИКО-СОЦІАЛЬНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПСИХІЧНО ХВОРИМ З ОРГАНІЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ.....	79
<b>Русіна С. М., Нікоряк Р. А., Деревенко С. О.</b> ВПЛИВ ФАКТОРІВ РИЗИКУ НА ПОШИРЕННЯ НЕПСИХОТИЧНИХ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ ГІПЕРТОНІЧНОГО ГЕНЕЗУ.....	81
<b>Сидорчук А. С., Венгловська Я. В., Богачик Н. А., Сорохан В. Д., Костіна Н. В.</b> СУЧАСНІ АСПЕКТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ: МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ЛАКТОКЕНУ.....	83
<b>Стусь В. П., Бараннік К. С.</b> КОМПЕНСАТОРНІ МОЖЛИВОСТІ ПРОТИЛЕЖНОЇ НИРКИ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ ОДНОБІЧНОГО ПОРУШЕННЯ КРОВООБІГУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ.....	86
<b>Щербина Н. А., Таравнех Д. Ш.</b> ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ТРОМБОФИЛИЕЙ, В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ.....	89
<b>Khomenko V. G.</b> TOXICAL EFFECTS OF HEAVY METALS ON THE CHRONORHYTHMICITY OF KIDNEYS.....	93
<b>Чемерис О. А.</b> ІНФОРМАЦІЙНА СИСТЕМА ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ТА КОМП'ЮТЕРНОГО РОЗРАХУНКУ ПОРУШЕНЬ ФОРМУВАННЯ КУЛЬШОВИХ СУГЛОБІВ У НЕМОВЛЯТ ДО ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ.....	95
<b>Сенаторова Г. С., Черненко Л. М., Башкірова Н. В., Майорова М. В.</b> АНАЛІЗ РІВНІВ ПРОТЕЇНАЗ, ЯКІ МАЮТЬ ВАЗОКОНСТРИКТОРНУ ДІЮ, У ДІТЕЙ ІЗ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ.....	97
<b>Рудницький Р. І., Юрценюк О. С., Ротар С. С.</b> КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ СЕКСУАЛЬНИМИ РОЗЛАДАМИ.....	100
<b>Юрценюк О. С., Ротар С. С.</b> РІВЕНЬ ОСОБИСТІСНОЇ ТРИВОЖНОСТІ ТА СИТУАТИВНОЇ ТРИВОГИ У СТУДЕНТІВ ВИЩИХ НАВЧАЛЬНИХ ЗАКЛАДІВ.....	103
<b>Ясніковська С. М.</b> ХАРАКТЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ВАГІТНИХ З АНЕМІЯМИ.....	105

Щербина Н. А.  
заведуючий кафедрой акушерства и гинекологии № 1  
Харьковского национального медицинского университета

Таравнех Д. Ш.  
аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1  
Харьковского национального медицинского университета

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ТРОМБОФИЛИЕЙ, В ПРОГРАММАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

**Аннотация:** Статья посвящена изучению влияния наследственной и приобретенной тромбофилии на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий. Доказано отрицательное влияние антифосфолипидного синдрома и генетической тромбофилии (мутация в гене фактора Лейден, мутация протромбина G20210A, MTHFR C677T и другие) на протитромботические механизмы. Разработано комплексное лечение женщин, больных тромбофилией на этапе подготовки и ведения программы ВРТ.

**Анотація:** Стаття присвячена вивченню впливу спадкової та набутої тромбофілії на результати програм допоміжних репродуктивних технологій. Доведено негативний вплив антифосфоліпідного синдрому та генетичної тромбофілії (мутация в гені фактора Лейден, мутация протромбіну G20210A, MTHFR C677T та інші) на протитромботичні механізми. Розроблено комплексне лікування жінок, хворих тромбофілією на етапі підготовки і ведення програми ДРТ.

**Summary:** The work is dedicated the influence of hereditary and acquired thrombophilia on the outcome of assisted reproductive technology programs. Proved negative impact of antiphospholipid syndrome and genetic thrombophilia (mutation in the gene of factor Leiden, prothrombin mutation G20210A, MTHFR C677T and others) at antithrombotic mechanisms. Developed a complex treatment of women with thrombophilia during preparation and conduction of the ART program.

**Актуальность.** Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) продолжают неуклонно совершенствоваться и развиваться и, однако, зачастую становятся частью рутинного подхода к лечению бесплодных супружеских пар.

Известными факторами, влияющими, на исход программ ВРТ являются возраст пациентов, овариальный резерв, количество и качество полученных ооцитов и перенесенных эмбрионов, качество рецепторного аппарата эндометрия.

Возможное влияние наследственных и приобретенных тромбофилий на неудачные исходы программ ВРТ обсуждается в литературе довольно активно, но механизмы влияния этой патологии на результативность циклов ВРТ до сих пор не выяснены [1, 2, 3].

Стимуляция суперовуляции способствует повышению некоторых циркулирующих факторов коагуляции: фактора фон Виллебранда, фактора Leiden, маркеров тромбофилии, фибриногена, фрагментов протромбина, Д-димера; повреждению функции эндогенных антикоагулянтов; снижению уровней естественных антикоагулянтов – анти-тромбина III и протеина S [4, 5].

В связи с этим представляется необходимым вести поиск методов, позволяющих нивелировать возможные причины неэффективности ВРТ и снизить риск осложнений при проведении программы и при дальнейшем течении беременности.

Цель исследования. Оптимизация наступления беременности после вспомогательных репродуктивных технологий, а также снижение эмбрионических потерь после циклов ВРТ у пациенток на фоне тромбофилии путем прегравидарной подготовки, ведения фертильного цикла и гестационного периода.

Проведено обследование 83 женщин, находившихся на этапе прегравидарной подготовки к программе ВРТ. Из них 20 женщин – в анамнезе у которых программы ВРТ с отрицательным результатом (I группа); 28 женщин с результативными программами ВРТ (II группа); III группу (сравнения) составили 15 беременных после успешных циклов ВРТ (супружеские пары с мужским фактором бесплодия). В контрольную, IV группу, вошли 20 здоровых женщин со спонтанным наступлением беременности. Все пациентки были обследованы на наличие антифосфолипидного синдрома (приобретенные тромбоцитопатии) и наследственные формы тромбоцитопатий.

Большинство обследованных женщин (70%) – имели одну и более беременностей в анамнезе и длительность вторичного бесплодия от 2 до 15 лет (рис.1).

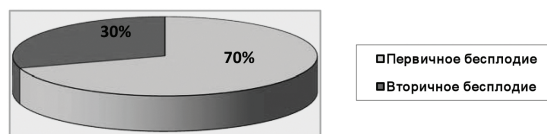


Рис.1 Данные о виде бесплодия у наблюдавшихся пациенток

Пациенткам групп наблюдения было проведено обследование системы гемостаза, включая определение приобретенных и наследственных форм тромбофилии. Критерии приобретенных тромбофилий – циркуляция антифосфолипидных антител (АФА) с определением титра антифосфолипидных антител и их кофакторов, наличие гипергомоцистемии; критерии генетических тромбофилий – мутации в гене протромбина G20210A, мутации в гене фактора Лейден, фибриногена.

Генетические и приобретённые формы тромбофилии приводят к бесплодию неясного генеза и могут быть причинами неудачных

циклов ВРТ вследствие нарушения рецептивности эндометрия и процессов имплантации эмбрионов.

Таблица 1  
Частота циркуляции АФА, ВА, антител к кардиолипину,  $\beta$ 2- GPI, аннексину V и протромбину (IgG/IgM)

Спектр АФА	I группа n=20		II группа n= 28		III группа n = 15		IV группа n = 20	
	n	%	n	%	n	%	n	%
АФА (всего)	8	40,0	5	17,9	1	6,6	1	5,0
Антитела к кардиолипину								
IgG/M	2	10,0	2	7,1	0	0	1	5,0
Циркуляция ВА	4	20,0	2	7,1	2	13,3	1	5,0
Антитела к аннексину V IgG/M	7	35,0	3	10,7	0	0	0	0
Антитела к $\beta$ 2- GPI IgG/M	9	45,0	4	14,2	1	6,6	1	5,0
Антитела к протромбину IgG/M	5	25,0	2	7,1	1	6,6	0	0

Повышенный уровень АФА в группе женщин с неудачными циклами ВРТ в анамнезе был диагностирован у 40,0% пациенток (табл. 1). При этом кардиолипиновые антитела были выявлены у 10,0% пациенток с неудачными попытками программ ВРТ и у 2 пациенток в группе с наступившей после проведения программы ВРТ беременностью. То есть из 20 женщин с АФА и неудачами программ ВРТ у 18 кардиолипиновые антитела отсутствовали, но при этом у них были обнаружены антитела к другим фосфолипидам и их кофакторам. В связи с этим определение кардиолипиновых антител не всегда можно считать показательным.

Выборочное определение только кардиолипиновых антител, может привести к ложноотрицательной лабораторной диагностике до 90% АФА-позитивных женщин с неудачными циклами ВРТ. Выявлена высокая циркуляция антител к аннексину V – 35,0% (7/20) и к  $\beta$ 2-GPI – 45,0% (9/20 женщин) (рис. 2).

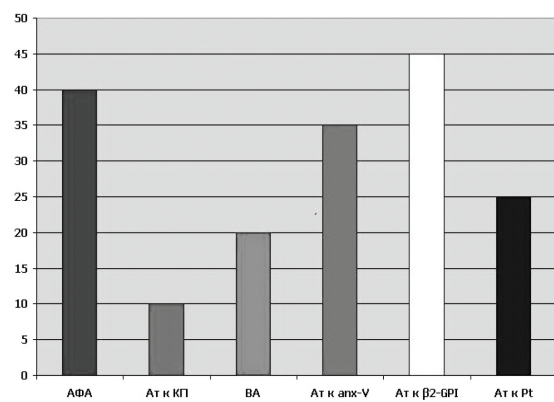


Рис. 2. Спектр АФА в I группе пациентов

При этом в группе женщин с наступившей после программы ВРТ беременностью также были выявлены антифосфолипидные антитела (17,9%), кардиолипиновые антитела (7,1%), антитела к аннексину V (10,7 %) и к  $\beta$ 2-GPI (14,2 %), волчаночный антикоагулянт (7,5%) (рис. 3). Необходимо отметить, что титры АФА были более низкие во II группе пациенток по сравнению с I группой – 17,9 %, а также наблюдалось сочетание циркуляции различных антифосфолипидных антител одновременно (рис. 4).

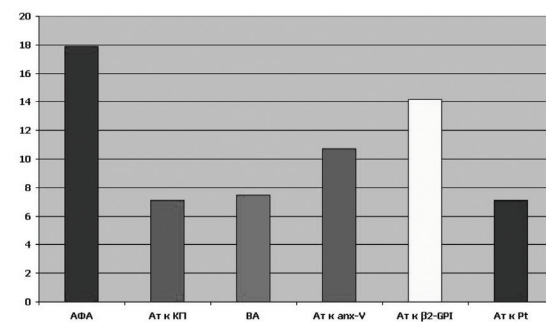


Рис. 3. Спектр АФА во II группе пациентов

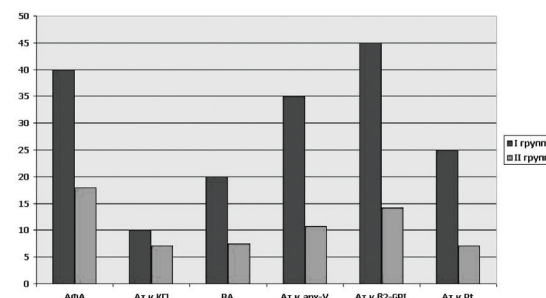


Рис. 4. Сравнительная характеристика уровней АФА в I и II группах пациенток

У женщин II группы с АФА было выявлено значительное снижение активности протеина С во II триместре беременности на 29% ниже, чем в контрольной группе. Максимальная активность протеина С составляла не более 97%, в большинстве исследований – 53-78% (норма – 70-140%).

Наличие наследственных форм тромбофилий, вероятное их сочетание с приобретенными формами тромбофилий может быть причиной неудачных циклов ВРТ на этапах имплантации эмбрионов. Нами проведен анализ структуры тромбофилии у бесплодных женщин с неудачными циклами ВРТ в анамнезе.

Таблица 2

Структура тромбофилии у обследованных пациенток

Форма тромбофилии	I группа n=20		II группа n=28		III группа n=15		IV группа n=20	
	n	%	11	%	n	%	n	%
АФА (всего)	8	40,0	5	17,9	1	6,6	1	5,0 **,xx,oo
Гипергомоцистеинемия (всего)	4	23,5	3	15,0	–	–	–	–
FV Leiden	2	10,0	0	0	0	0	1	5,0*
Гомозиготная	0	0	0	0	0	0	0	0
гетерозиготная	2	10,0	0	0	0	0	1	5,0*
Мутация протромбина G20210A	1	5,0	1	5,0	0	0	0	0
гомозиготная	0	0	0	0	0	0	0	0
гетерозиготная	1	5,0	1	3,5	0	0	0	0
MTHFR C677T	12	60,0	13	46,4	3	20,0	4	20,0**,xx
Гомозиготная	5	25,0	5	17,9	1	6,6	1	5,0**,xx
гетерозиготная	7	35,0	8	28,5	2	12,4	3	15,0*,xx
Полиморфизм PAI-1	14	70,0	7	25,0	3	20,0	4	20,0**
Гомозиготная «675 4G/4G»	6	30,0	2	7,1	0	0	1	5,0*
Гетерозиготная «675 4G/5G»	8	40,0	5	17,9	3	20,0	3	15,0**
Полиморфизм «807 G/T тромбоцитарного рецептора Gp Ia	11	55,0	7	25,0	1	6,6	3	15,0**,x
Гомозиготная	1	5,0	0	0	0	0	1	5,0
гетерозиготная	10	50,0	7	25,0	1	6,6	2	10,0**,x
Полиморфизм «1565 T/C тромбоцитарного рецептора Gp IIIa	0	0	5	17,9	2	12,4	2	10,0xx
Гомозиготная	0	0	2	7,1	1	6,6	1	5,0
гетерозиготная	0	0	3	10,8	1	6,6	1	5,0
Полиморфизм «1166 A/C» в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа (ATGR1)	4	20,0	0	0	0	0	2	10,0*
Гомозиготная	1	5,0	0	0	0	0	1	5,0
Гетерозиготная	3	15,0	0	0	0	0	1	5,0*
Полиморфизм «1/D» в гене ангиотензинпревращающего фермента	5	25	8	28,6	0		0	0
Гомозиготная	3	15	2	7,1	0	0	0	0
Гетерозиготная	2	10	6	21,5	0	0	0	0

Примечание: \*- Статистически значимая разница от исходных показателей с контрольной и I группой  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; x-со 2-й и контрольной группой  $P < 0,05$ ; xx-  $P < 0,01$ ; o с 3 и контрольной группой  $P < 0,05$ ; oo –  $P < 0,01$ .

Изучение структуры тромбофилии (табл. 2) во II группе позволило выявить наиболее распространенную форму тромбофилии – полиморфизм гена MTHFR C677T, что было диагностировано у 13 (46,4%) исследуемых женщин ( $P < 0,01$ ). При этом полиморфизм гена PAI-1 «675 4G/5G» выявлен у 7 (25 %) пациенток ( $P > 0,5$ ).

Мутация Фактор Leiden не была диагностирована ни у одной из пациенток. У 1 (3,5 %) пациентки выявлена мутация протромбина G20210A, у 8 (28,60%) -обнаружен полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фактора «I/D» ( $P > 0,5$ ). У исследуемых женщин II-й группы полиморфизм рецептора к ангиотензину II «1166 A/C» не выявлен.

Обращает на себя внимание достоверно ( $P < 0,01$ ) высокий уровень циркуляции АФА во II группе, где он был диагностирован у 5 (17,9 %) пациенток.

Пациенткам с различными формами тромбофилии и неудачными циклами ВРТ в анамнезе, был проведен разработанный нами лечебный комплекс.

Базисной являлась терапия противотромботическими препаратами: еще в фертильном цикле перед планированием беременности – низкомолекулярный гепарин – 0,3 подкожно, аспирин 75 мг;. Дополнительная терапия: фолиевая кислота 4 мг/сутки, комплекс витаминов группы В, полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3, омега-6.)

В комплекс подготовки к беременности в I-й группе, помимо витаминотерапии, входили антиоксиданты (микрогидрин) и витамин Е в дозе 400 МЕ. С наступлением беременности, а некоторым пациенткам – уже в фертильном цикле к проводимой ранее терапии добавлялся низкомолекулярный гепарин (НМГ) в профилактической дозе.

Пациенткам II-й и III-й групп, с учетом обнаруженных нарушений, связанных с АФС, также были назначены НМГ, аспирин, антиоксиданты, а также витаминотерапия и фолиевая кислота.

Согласно результатам нашего исследования, пациентки с антифосфолипидным синдромом подвержены большей частоте неудачных попыток программ ВРТ (42,1%) по сравнению с пациентками без АФС, что возможно свидетельствует о патогенетической роли циркуляции АФА в нарушении процессов имплантации эмбрионов.

В то же время комплексное противотромботическое прегравидарное лечение способствовало повышению эффективности повторных циклов ВРТ.

Пациентки с высоким риском тромбозов должны получать антикоагулянтную терапию до начала гормональной стимуляции в циклах ВРТ с контролем маркеров системы гемостаза и коррекцией дозы в зависимости от тромбофилических параметров.

Только индивидуализация протоколов ВРТ с возможной идентификацией причин неудач и избирательным комплексным лечением может приводить к существенному улучшению исходов программ лечения бесплодия, и давать пациентам и врачу уверенность в благополучном наступлении беременности и рождении здорового ребенка.

#### Выводы:

1. Наследственные тромбофилии, в сочетании с антифосфолипидным синдромом, являются причиной неудач наступления беременностей при проведении вспомогательных репродуктивных технологий. В структуре тромбофилии у бесплодных пациенток с неудачными циклами ВРТ в анамнезе преобладают мультигенные формы тромбофилии, что подтверждается высоким процентом антител к аннексину V – у 35,0%, к  $\beta 2$ -GPI – у 45,0%.

2. Высокая частота наследственных форм тромбофилии в сочетании с антифосфолипидными антителами влияют на уровень эндогенного фибринолиза. При АФС или генетической тромбофилии наблюдается снижение противотромботических механизмов, что необходимо учитывать при проведении программ ВРТ и своевременно проводить соответствующую терапию.

3. Приобретенные формы тромбофилии, а именно гипергомоцистеинемия диагностируется у бесплодных пациенток с повторными неудачными попытками циклов ВРТ в 63,6% при наличии мутации гена MTHFR C677T и является одним из ведущих факторов повторных неудач программ ВРТ.

4. Неблагоприятным фактором при повторных неудачных циклах ВРТ, согласно нашим данным, является наличие антифосфолипидных антител (выявлено у 34,5% пациенток I-й группы), в сочетании с генетически обусловленным эндогенным гипофибринолизом (69,1%).

5. Комплексный подход на основе индивидуально подобранной антикоагулянтной и антиоксидантной терапии, в сочетании, с витаминотерапией позволил получить и выносить беременность у пациенток с повторными неудачными циклами ВРТ в 90% случаях.

Перспективой дальнейшего исследования является изучение механизмов нарушения рецептивности эндометрия у бесплодных женщин с наследственными и приобретенными тромбофилиями в программах ВРТ.

#### Литература:

1. Джанджгава Ж.Г. Клиническое значение выявления тромбофилии у пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО: дисс. канд. мед. наук. М., 2005. 120 с.
2. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003. 904 с.
3. Ходжаева З.С. Основы профилактики и лечения наследственных тромбофилий // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010. № 4. С. 26–31.
4. American Society of Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Antiphospholipid Antibodies Do Not Affect IVF Success // Fertil. Steril. 2008. Vol. 90, № 5(1). P. 172–173.
5. Coulam C., Jeyendran D. Trombophilic gene polymorphisms are risk factors for unexplained infertility // Fertil Steril. 2009. Vol. 91(4). P. 1516–1517.

*Наукове періодичне видання*

**Південноукраїнський медичний науковий журнал**

# 10 (10) січень 2015

Підписано до друку 10.02.2015 р. Формат 70x108/16.  
Папір офсетний. Цифровий друк. Ум. друк. арк. 12,56.  
Тираж 300 прим. Зам. 1002-15.

Видавець – ГО «Південна фундація медицини»  
65001, м. Одеса, а/с 307  
[www.medfoundation.od.ua](http://www.medfoundation.od.ua)  
E-mail: [info@medfoundation.od.ua](mailto:info@medfoundation.od.ua)  
Телефон: +38 066 555 39 74