

Asian Journal of Scientific and Educational Research



№1(19), January-June, 2016

*“Seoul National University Press”
2016*



Asian Journal of Scientific and Educational Research

No.1. (19), January - June, 2016

VOLUME IX

"Seoul National University Press"

2016

Asian Journal of Scientific and Educational Research, “Seoul National University Press”, 2016, № 1(19), (January - June). Volume IX. “Seoul National University Press”, 2016. - 855 p.

Proceedings of the Journal are located in the **Databases Scopus**.

Source Normalized Impact per Paper (SNIP): 3.752

SCImago Journal Rank (SJR): 3.926

Editor-in-Chief: Prof. Ming Lin Hong, D. E. Sc. (South Korea)

Executive Editor: Prof. Son Wang Yong, Ed. D. (South Korea)

Technical Editors: Rin Son Lee, Kim Joon Park (South Korea)

Editors:

Prof. Jin Hoon Kim, D. Sc. (South Korea)

Prof. Goa Jong Joon, D. C. S. (South Korea)

Prof. Son Joon Park, D. I. T. (South Korea)

Prof. Samuel Raymond, S. J. D. (USA)

Prof. Nina Harvey, D. F. A. (USA)

Prof. Ren Min Gong, D. C. S. (South Korea)

Prof. Han Un Park, D. E. Sc. (South Korea)

Prof. Dzhakui Yano, Ed. D. (Thailand)

Prof. Nathaniel Cano, Psy. D. (Thailand)

Prof. Nui Kazhdang, D. Tech. (Thailand)

Prof. Ren Jin Lee, D. Env. (South Korea)

Prof. Rinko Matsubara, EDM (Japan)

Prof. Tatsuya Nikaido, D. S. Sc. (Japan)

Prof. Tatsuya Nikaido, D. S. Sc. (Japan)

Prof. Machiko Fujii, D. Litt. et Phil. (Japan)

Prof. Min Son Lin, D. E. Sc. (South Korea)

Prof. Bo Min Cho, D. Tech. (South Korea)

Prof. Edward Lenders, D. Hum. Litt. (Australia)

Prof. Richard Dixon, D. Litt. et Phil. (UK)

Prof. Gregory Davis, D. C. L. (Australia)

Prof. Norman Green, D. S. Sc. (UK)

Prof. Kim Hyun Dock, D. M. Sc. (South Korea)

Prof. Min Un Lee, D. Tech. (South Korea)

Prof. Kwon Chung Pak, D. M. Sc. (South Korea)

Prof. Man Chu Kim, D. I. T. (South Korea)

Prof. Rin Cho Jong, D. B. A. (South Korea)

Prof. John Williams, D. Litt. (USA)

Prof. Andrew Gordon, D. Litt. (UK)

Prof. Peter Galloway, LL. D. (USA)

Prof. Man Juice Kim, D. G. S. (South Korea)

Prof. Yumi Ono, Ed. D. (Japan)

Prof. Robert Carman, D. Phil. (UK)

Prof. Sara Bullock, Psy. D. (USA)

Prof. Takashi Kataoka, Psy. D. (Japan)

Prof. Pumvari Rittikray, D. M. (Thailand)

Prof. Panna Zhao, D. Hum. Litt. (Thailand)

Prof. Chatevut Pinkao, D. F. (Thailand)

ISSN: 1992-1456

© “Seoul National University Press”, 2016

© Seoul National University, 2016

<i>Ebtesam M. Al-Zabedi, Mahmoud A. Ogaili, Mohamed T. Al-Maktari, Mohamed S. Noman</i> Hepatitis B Virus Seropositivity among Schistosomiasis and Diabetes Mellitus Patients in Sana'a City, Yemen.....	740
<i>S. Kramarev, V. Mikhailov, O. Grynevych, O. Vigovskaya, M. Lesnikova, L. Yaschenko, T. Broun</i> Meta-Analysis of clinical trials results of efficacy and safety of the drug Proteflazid® in the treatment and prevention of human herpesvirus infection in children.....	766
<i>A.M. Zakrevskyy, O.Yu. Karapetyan, G.O. Khotsenko</i> Congenital malformation of the pancreas in newborn: β-cell hyperplasia with hyperinsulinism. Case study.....	784
<i>Vyacheslav Davidenko, Marina Mishyna, Valery Myasoedov, Stanislav Shtyker, Yuriiy Pashchenko, Natalia Davidenko, Yuriy Mishyn</i> The effect of low-intensity ultrasound in combination with antimicrobial agents on biofilms of the pathogens of pyo-inflammatory diseases in children.....	790
<i>Olga Reyzvikh, Ludmila Anisimova, Oksana Denga</i> The peculiarities of the professional teeth cleaning in children 12 years of age with Air Flow technology.....	797
<i>N.A. Scherbina, D.Sh. Taravnech</i> Indicators of hemostasis and angiogenic growth factors in women with thrombophilia and unsuccessful in vitro fertilization attempts.....	807
<i>I.G. Lisova</i> Features of traumagenesis of mandible fractures among those traumatised in the state of acute alcohol intoxication.....	814
<i>Nataliya Kuzniak</i> Analysis of the canals' phylogenetic development of the human facial skeleton with the lepidic tissue.....	821
<i>Natalia Temuryants, Karine Tumanyants, Elena Chuyan, Elena Tumanyants</i> Week long-term ferromagnetic shielding changes nociception of mollusks and mice.....	826
<i>Oleh Koshovyi</i> The study of the microelement composition of extracts from eucalyptus leaves.....	832
<i>L.V. Tatintsyun</i> Functional-instrumental methods of examination used for dysfunctions of the temporomandibular joint (TMJ).....	837
<i>Hamid Soori, Ali Nasermoadeli, Elaheh Ainyy</i> The Role of Graduated Drivers' Licensing on Incidence and Severity of Road Traffic Injuries in Iran.....	845

N.A. Scherbina,

National Medical University, Kharkov,

Professor, Doctor of Medical Sciences,

Department of Obstetrics and Gynecology № 1,

D.Sh. Taravnech,

National Medical University, Kharkov,

Graduate of Department of Obstetrics and Gynecology № 1

***Indicators of hemostasis and angiogenic growth factors
in women with thrombophilia and unsuccessful in vitro
fertilization attempts***

Abstract: This article constan, that before the IVF patients need determination of thrombophilic status, diagnostics and treatment of disorders of the hemostatic system, angiogenic growth factors, carrying out the determination of curves of blood flow velocities in the uterine and spiral arteries. Identification of thrombophilia, violation of hemostasis, angiogenic growth factors and hemodynamics in uterine and spiral arteries, are forward-looking criteria in terms of failed IVF attempts and indicates the need for pathogenetic therapy beforeof construction.

Keywords: hemostasis, angiogenic growth factors, thrombophilia, in vitro fertilization.

Н.А. Щербина,

Национальный медицинский университет, Харьков,

профессор, доктор медицинских наук,

кафедра акушерства и гинекологии № 1,

Д.Ш. Таравнех,

Национальный медицинский университет, Харьков,

аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 1

Показатели гемостаза и ангиогенных факторов роста у женщин с тромбофилией и неудачными попытками ЭКО

Аннотация: В данной статье показано, что перед проведением ЭКО пациенткам необходимо комплексное определение тромбофилического статуса, диагностика нарушений системы гемостаза, ангиогенных факторов роста, проведение определения кривых скоростей кровотока в маточных и спиральных артериях. Выявление тромбофилии, нарушение системы гемостаза, ангиогенных факторов роста и гемодинамики в маточных и спиральных артериях, являются прогностическими критериями в плане неудачных попыток ЭКО и свидетельствует о необходимости проведения патогенетической терапии до проведения ВРТ.

Ключевые слова: гемостаз, ангиогенные факторы роста, тромбофилия, экстракорпоральное оплодотворение.

Одной из причин неудачных попыток наступления беременности в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин с тромбофилией являются патологические изменения в виде микротромбоза на уровне эндометрия [1]. В основе формирования репродуктивных потерь и осложнений беременности лежат нарушения этапов инвазии трофобласта и недостаточная трансформация спиральных артерий, приводящих к снижению кровоснабжения эндометрия и нарушению секреции ангиогенных факторов [2].

В связи с этим, актуальным является выяснение механизмов тромбообразования у пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе и дефектами гемостаза, так как установление ранних маркеров тромбогенных осложнений и профилактики тромбозов на фоне тромбофилии могут способствовать профилактике и лечению данных осложнений [3].

Патологическая инвазия трофобласта в спиральные артерии приводит к ишемии и отслойки хориона на ранних этапах имплантации и приводит к неудачным попыткам ЭКО [4, 5]. В таких случаях, программы ЭКО могут также быть обусловлены как тромбогенностью самой медицинской технологии (эстроген-гестагеновая нагрузка), так и возможным наличием у женщин известных

факторов тромбогенного риска и склонности к внутрисосудистому свертыванию крови при тромбофилии [6].

По данным некоторых исследователей, данные изменения наблюдаются при нарушении эндотелия кровеносных сосудов (эндотелиальной дисфункции), в связи с уменьшением активности тромбинактивируемого ингибитора фибринолиза (TAFI), тканевого активатора плазминогена (t-PA) и повышением уровня ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) [7].

Патология гестационной перестройки спиральных артерий плацентарного ложа объясняется неполной или недостаточной инвазией вневорсинчатого цитотрофобласта (ВЦТ), активность которого регулируется местными факторами роста. Если это происходит во время первой волны инвазии, то возникает отсрочка начала маточно-плацентарного кровообращения, образуются некротические участки в эндометрии, вплоть до полного отграничения якорных ворсин и плацентарного ложа, что приводит к гибели эмбриона. Недостаточность второй волны инвазии ВЦТ в миометральные сегменты не обеспечивает надлежащего расширения спиральных артерий и адекватного прироста объема маточно-плацентарного кровообращения [8].

Длительная гормональная подготовка пациенток к (ЭКО) является дополнительным фактором риска для возникновения осложнений тромбофилии и приводит к активации системы гемостаза, вторичной гиперкоагуляции, хроническому ДВС-синдрому [9].

Выявление основных маркеров ангиогенеза позволит разработать современные подходы к ведению пациенток с тромбофилией и проводить у них раннюю профилактику и терапию неудачных попыток ЭКО.

Цель исследования – выявить взаимосвязь нарушений показателей гемостаза, ангиогенных факторов роста и неудачных попыток ЭКО у женщин с тромбофилией.

Материалы и методы исследования

Проведено исследование 90 пациенток с трубно-перитонеальным и мужским факторами бесплодия, которым проведена программа ЭКО. Женщины были подразделены на 3 группы. Основную группу (1 группа) составили 35 пациенток с установленной тромбофилией, включая мультифакториальные формы. Группа сравнения (2 группа) состояла из 25 пациенток без тромбофилии, но с наличием нарушения системы гемостаза в виде выраженной гиперкоагуля-

ции, достоверно отличающейся от гиперкоагуляции при физиологической беременности, так называемой хронической формы ДВС-синдрома на фоне гормональной стимуляции овуляции. В контрольную группу (3 группа) вошли 30 пациенток без тромбофилии и нарушений системы гемостаза, но участвующие в программе ЭКО в связи с наличием трубноперитонеального и мужского факторов бесплодия. У женщин 1 группы наблюдались неудачные попытки ЭКО в анамнезе (количество циклов ЭКО было от трех до 9). Пациентки 2 и 3 группы участвовали в программе ЭКО впервые.

Все беременные были сопоставимы между собой по особенностям анамнеза, репродуктивной функции и возрасту. Обследование проводили в сроки от начала стимуляции овуляции до получения положительного результата наступления беременности.

Пациенткам наблюдаемых групп, помимо общеклинических исследований, проводились: ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерометрией кровотока в маточных, спиральных артериях, кровотоков в межворсинчатом пространстве). Исследовали генетические формы тромбофилии (мутация V фактора Лейдена, гена протромбина, метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR C677T) и гена активатора плазминогена) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Маркеры антифосфолипидного синдрома (АФС) и концентрацию антифосфолипидных антител (АФА) определяли в сыворотке иммуноферментным анализом (ИФА). Исследование системы гемостаза, применяемые в наших исследованиях, (показатели фибриногена, активированного времени рекальцификации, активированного частичного тромбопластинового времени, активированного времени рекальцификации, протромбинового индекса, Д-димера) опубликованы в руководствах по исследованию системы гемостаза [10]. Ангиогенные факторы роста – рецепторы сосудисто-эндотелиального фактора роста (pCЭФР) и фактор роста плаценты (ФРП) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа наборами фирмы BIOSOURCE (USA).

Результаты исследования и их обсуждение

У всех 35 (100 %) пациенток первой группы преобладающей формой тромбофилии была мутация MTHFR C677T (гомо- или гетерозиготная формы). У 8 (22,8 %) – выявлены гомозиготы по PAI-1, у 13 (37,1 %) – гомозиготы G20210A, у 9 (25,7 %) – гетерозиготы Leiden V.

При исследовании показателей гемостаза у беременных 1 группы с тромбофилией выявлено повышение Д-димеров в 2 и более раз по сравнению с контрольной группой, а также гиперфибриногенемия и гиперагрегация.

Во второй группе пациенток на первый план выступают нарушение системы гемостаза в сторону гиперагрегации и гиперкоагуляци (таб. 1). Наблюдается снижение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени (ТВ), антитромбина III (АТ III), Д-димера, повышение фибриногена. У пациенток с тромбофилией (1 группа) также имеет место повышение агрегационной активности тромбоцитов. В контрольной группе нарушения показателей гемостаза носили адаптационный характер, поэтому дополнительная медикаментозная коррекция беременным не проводилась.

Таблица 1.

Состояние гемостаза у наблюдавшихся пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе ($p < 0,05$)

Показатели гемостаза	Группы наблюдения		
	1 группа, n = 35	2 группа, n = 25	3 группа, (контроль), n = 30
АПТВ, с	25,3 ± 0,4	22,8 ± 0,7	27,1 ± 1,1
ПВ, с	10,7 ± 0,2	8,1 ± 0,4	12,1 ± 0,3
ТВ, с	21,6 ± 0,7	14,9 ± 2,2	22,3 ± 1,8
Фибриноген, г/л	5,5 ± 0,3	6,6 ± 0,4	4,2 ± 0,3
АТ III, %	77,0 ± 3,9	72, ± 3,1	89,0 ± 2,8
Д-димер, нг/мл	1196 ± 33,4	888 ± 14,2	458 ± 18,3

При исследовании уровней рСЭФР-Р1 и ФРП отмечено их достоверное повышение в плазме крови у пациенток 1 и 2 групп, по сравнению с контрольной группой женщин. Однако показатель рСЭФР-Р1 в 1 группе женщин с тромбофилией был в 1,3 раза выше по сравнению с пациентками без нарушений системы гемостаза, в то время как уровень ФРП – в 1,3 раза ниже, чем у пациенток контрольной, 3 группы.

Эти данные позволяют сделать заключение о прогностической значимости данных показателей в прогнозировании неудачных попыток ЭКО.

Исследование кривых скоростей кровотока в маточных артериях (МА) и спиральных артериях (СпА) показал, что у пациенток 1 группы с тромбофилией наблюдается повышение индексов сосудистого сопротивления в СпА (ИР более 0,41) и установлено одно- или двустороннее повышение показателей в МА (систолю-диастолическое отношение МА более 2,2).

Таким образом, перед проведением ЭКО, особенно у женщин с неудачными попытками вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в анамнезе, необходимо комплексное обследование, включающее определение тромбофилического статуса, диагностика нарушений системы гемостаза и ангиогенных факторов роста.

Риском неудачными попытками ЭКО и тромбофилией является мутация МТНFR С677Т (гомо- или гетерозиготная формы), повышение Д-димеров в 2 и более раз по сравнению с контрольной группой, гиперфибриногенемия, гиперагрегация, повышение агрегационной активности тромбоцитов.

Достоверное повышение уровня рСЭФР-Р1 в плазме крови более, чем в 1,3 раза, а снижение ФРП – в 1,3 раза по сравнению с нормальными параметрами системы гемостаза, являются прогностическими критериями в плане неудачных попыток ЭКО и свидетельствует о необходимости проведения патогенетической терапии до проведения ВРТ.

Целесообразно проведение доплерометрическое исследование кривых скоростей кровотока в МА и СпА для определения индексов сосудистого сопротивления. При повышении ИР более 0,41 в СпА и одно- или двустороннее повышение показателей в МА (систолю-диастолическое отношение более 2,2), необходима коррекция гемодинамических нарушений для нормализации трофики эндометрия перед ВРТ.

Список литературы:

1. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2009. - С. 293-366.
2. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В. Потеря беременности. М.: «Медицинское информационное агентство»; 2015. - 224 с.

3. Kujovich, J.L. Thrombophilia and pregnancy complications / J.L. Kujovich // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2014. - Vol. 191. - P. 412- 424.
4. Robert, W. Hemostasia and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice / W. Robert. - NY.: Colman and others, 2013. - 125 p.
5. Ольховская М.А. Комплексная оценка состояния эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения: дисс. канд. мед. наук. М., 2007. - 120 с.
6. Судома И.А., Маслий Ю.В. Алгоритм обследования и лечения пациентов с многократными неудачными программами ВРТ // Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Казань, 2012. С. 20-21.
7. Kumazaki K, Nakayama M, Suehara N, Wada Y. Expression of vascular endothelial growth factor, placental growth factor, and their receptors Flt-1 and KDR in human placenta under pathologic conditions. Hum Pathol. 2002;33(11):1069-77.
8. Тимохина Е.В. Синдром задержки роста плода: патогенез, прогнозирование, акушерская тактика. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2012. - 48 с.
9. Баркаган З.С. Тромбофилии и пути совершенствования антитромботической профилактики и терапии при беременности / З.С. Баркаган, Е.Ф. Котовщикова, Г.В. Сердюк и др. // Сибирский медицинский журнал. - 2014. - № 5. - С. 62-68.
10. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск. 1980 г. – 313 с.

*Asian Journal of Scientific
and Educational Research*

No.1. (19), January - June, 2016

VOLUME IX

