

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.  
Л. ШУПИКА

**ВОРОБЕЙ-ВИХІВСЬКА ВІРА МИКОЛАЇВНА**

УДК: 618.177-089.888.11-085.357:616.151.5-07-08-035

**РОЛЬ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ  
В РЕЗУЛЬТАТИВНОСТІ ПРОГРАМ  
ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації  
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Міністерство охорони здоров'я України

Науковий керівник доктор медичних наук, професор Жук Світлана Іванівна, завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Міністерство охорони здоров'я України

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор Вовк Іраїда Борисівна, Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології» НАМН України (м. Київ), керівник відділення планування сім'ї

доктор медичних наук, професор Товстановська Валентина Олександрівна, професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (м. Київ).

Захист відбудеться «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 р. о 12<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат медичних наук, доцент

О. А. Галушко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Лікування безпліддя залишається однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства та гінекології. За даними авторів частота безпліддя в світі коливається від 8 до 29%. Так, у Європейських країнах безпліддя має місце у близько 10% подружніх пар. У США безплідними є 15% пар, у Канаді – 17%. Поширеність безплідних шлюбів у країнах СНД істотно не відрізняється і становить за даними різних джерел у Росії від 8 до 17,5%, у Білорусі 14,5%. Відомо, що частота безпліддя в Україні сягає 15 – 20% та не має тенденції до зниження [Вовк І.Б., 2008, 2009; Товстановська В.О., 2012, 2016; Мусієнко А. В., Дахно Ф.В., 2007; О.М. Юзько, В.В.Камінський, Н.Я. Жилка та ін., 2008; Р.Н. Щедрина та ін., 2012].

Враховуючи невтішну демографічну ситуацію в країні, безпліддя можна вважати не тільки медичною, а й соціальною та психологічною проблемою. Число розлучень серед безплідних пар у середньому вище в 6 – 7 разів у порівнянні з аналогічними показниками в популяції [Vikström J. et all., 2015]

Провідним методом лікування безпліддя на сьогодні є допоміжні репродуктивні технології (ДРТ). ДРТ з розряду ексклюзивної методики перетворилися на рутинний метод лікування безпліддя. Згідно статистичним даним у світі проживає близько 5 млн дітей, народжених з допомогою ДРТ. В останні десятиліття ДРТ в Україні також стрімко розвиваються. Збільшується як кількість медичних закладів, що займаються ДРТ, так і активність їх роботи. За офіційними даними Української Асоціації репродуктивної медицини (УАРМ) у 2013 р. в Україні було зареєстровано 16110 циклів ДРТ.

Результативність циклів ДРТ в Україні відповідає загальносвітовому рівню та становить 30 – 40%. Ефективність програм ДРТ невпинно зростає з початку їх впровадження до теперішнього часу. Так, у 1999 р. в Україні наступило 269 клінічних вагітностей після програм ДРТ, що становило 21,89% від кількості проведених програм. За 2010 – 2012 рр. ефективність програм ДРТ коливалася в межах 37,2% – 37,8%. У 2012 з допомогою ДРТ вдалося досягти 4657 вагітностей. За 1999 р. в Україні народилося 157 дітей внаслідок вагітностей, що наступили з допомогою ДРТ, а в 2015 – 5455 дітей [В.В. Камінський, О.М. Юзько, Ф.В. Дахно, 2011].

Однак, не зважаючи на значний прогрес у розумінні етіологічних і патогенетичних механізмів безпліддя, пошук факторів, що визначають позитивний чи негативний результат циклу ДРТ є одним з найважливіших напрямів сучасної репродуктології. Особливої актуальності це питання набуває у пар з повторними невдачами ДРТ невизначеного характеру.

Серед різноманіття етіологічних чинників безпліддя особливий інтерес викликають такі маловивчені аспекти, як вплив стану системи гемостазу на фертильність. Компоненти системи гемостазу задіяні в багатьох ланках фізіологічної імплантації та всіх етапів розвитку материнсько-плодових стосунків.

Тому порушення механізмів гемостазу безумовно відіграє одну з провідних ролей у патогенезі безпліддя, невиношування вагітності та повторних невдач ЕКЗ. Враховуючи, що підготовка ендометрія та імплантація є первинною ланкою формування фето-плацентарного комплексу, етіологічні фактори, що згубно впливають на ранні етапи вагітності, не можуть залишатися індивідуальними для етапу імплантації плідного яйця. А отже, пошук взаємозв'язків між патологією системи гемостазу та безпліддям є безумовно перспективним. Впровадження та вдосконалення методів корекції стану системи гемостазу в програмах ДРТ дозволить підвищити ефективність лікування безпліддя даним методом.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та медицини плода Національної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика на тему: «Розробка індивідуального перинатального супроводу в жінок з факторами високого репродуктивного ризику» (№ державної реєстрації 0111U009695). Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради НМАПО ім. П.Л. Шупика (протокол №6 від 11.06.14р.) та проблемної комісії «Акушерство та гінекологія» НАМН і МОЗ України (протокол №2 від 11.06.14). Засіданням експертів комісії з питань етики НМАПО ім. П.Л. Шупика прийнято рішення – схвалити і надати дозвіл на проведення даного клінічного дослідження, що відповідає чинному законодавству України, сучасним етичним нормам та принципам проведення клінічних досліджень (протокол засідання комісії з питань етики № 9 від 08.09.2014р.).

**Метою** даної роботи стало покращення наслідків програм допоміжних репродуктивних технологій шляхом оцінки та корекції стану системи гемостазу у жінок з безпліддям.

Реалізація поставленої мети здійснюється шляхом вирішення таких **завдань**:

1. Вивчити фактори ризику розвитку порушень системи гемостазу.
2. Вивчити вплив стану системи гемостазу на результат програм ДРТ.
3. Вивчити вплив гормональних препаратів, що використовуються в протоколах ДРТ, на стан системи гемостазу.
4. Визначити показання до поглибленого обстеження системи гемостазу у жінок з безпліддям в програмах ДРТ.
5. Розробити алгоритм обстеження та лікування жінок з безпліддям та порушенням системи гемостазу, а також заходи профілактики порушень системи гемостазу в ході лікування безпліддя за допомогою ДРТ.

**Об'єкт дослідження:** безпліддя у жінок, що проходили лікування за допомогою ДРТ.

**Предмет дослідження:** стан системи гемостазу у жінок з безпліддям, що проходять лікування з допомогою ДРТ.

**Методи дослідження** – клініко-анамнестичний, лабораторні, (імуноферментний, генетичний) ехографічний, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів:** Вперше на підставі комплексного

обстеження жінок з безпліддям встановлено, що тромбофілія може бути однією з причин, що негативно впливає на результат програм ДРТ. Визначені анамнестичні та генетичні критерії включення пацієнок в групу ризику за розвитком тромбофілії в програмі ДРТ. Встановлено показання до поглибленого обстеження системи гемостазу у жінок з безпліддям, а саме: обтяжений сімейний та особистий тромботичний анамнез, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, а також невдалі спроби ДРТ в анамнезі.

Вперше встановлено, що наявність поліморфізму генів інгібітора активатора плазміногену-1,  $\beta$ -ланцюга фібриногену, інтегрину А-2 та XIII фактора згортання крові, а особливо поєднання цих поліморфізмів, є фактором ризику невдачі в програмі ДРТ. Була виявлена тенденція до гіперкоагуляції у жінок з невдалими спробами ЕКЗ. Вперше встановлено, що відхилення показників коагулограми в бік гіперкоагуляції протягом КОС є негативним прогностичним критерієм щодо результативності програми ДРТ. Вивчений вплив гормональних препаратів, що використовуються в протоколах ДРТ, на стан системи гемостазу.

Вперше, на підставі проведеного дослідження розроблено патогенетично обґрунтований комплекс медикаментозної корекції стану системи гемостазу протягом програм ДРТ, що включав низькомолекулярні гепарини, гепаринοїд, донатор NO-груп та антиагреганти і доведена його ефективність.

**Практичне значення отриманих результатів:** За результатами дослідження розроблено алгоритм обстеження та лікування жінок з безпліддям і порушенням системи гемостазу. На основі проведеної дослідницької роботи запропоновані заходи профілактики порушень системи гемостазу при лікуванні безпліддя за допомогою ДРТ. Описані методи обстеження, лікування та профілактики цілком доступні в умовах клінік репродуктивної медицини України, що підвищує їх практичну цінність. Застосування на практиці даного алгоритму обстеження, лікування та профілактики дозволить оптимізувати протоколи ДРТ та покращити результативність програм лікування безпліддя з допомогою ДРТ.

**Особистий внесок здобувача:** Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2012 по 2015 рр. Спільно з науковим керівником обрано тему, визначено мету та напрямки проведення досліджень. Автором персонально проаналізована наукова література з даної проблеми, проведено інформаційний пошук. Самостійно виконано клінічний аналіз у обстежених жінок. Автором персонально проведено анкетування та відбір пацієнок для дослідження. Програми ДРТ, під час яких проводився збір інформації, проводилися автором особисто або за її участю. Автором самостійно проведена статистична обробка матеріалів, інтерпретація клініко-лабораторних даних, узагальнені та проаналізовані одержані результати, на основі яких сформульовані висновки і практичні рекомендації. У роботах, виконаних у співавторстві, дисертанту належить проведення клініко-лабораторного обстеження жінок, опрацювання та аналіз результатів, підготовка статей до друку.

**Апробація результатів дослідження:** Основні результати дослідження викладено на науково-практичних конференціях: Міжнародний симпозіум Української Асоціації репродуктивної медицини «Теорія і практика репродукції людини», 2014р., м. Київ; Міжнародний симпозіум Української Асоціації репродуктивної медицини «Теорія і практика репродукції людини», 2015 р., м. Одеса; Науково-практична конференція з міжнародною участю та пленуму Акушерів-гінекологів України «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» 2015 р., м. Київ; Науково-практична конференція «Міжнародний форум репродуктивної медицини – 2015» 2015 р., м. Київ.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 7 наукових статей, в т. ч. 5 в журналах та збірниках, затверджених ДАК МОН України.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 148 сторінках комп'ютерного друку, складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 212 позицій кирилицею та латиницею. Робота ілюстрована 22 таблицями та 36 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Обстежено 130 жінок, які проходили лікування безпліддя в медичному центрі «Мати і дитина» за допомогою ДРТ у віці 24 – 36 років із трубно-перитонеальним фактором. Критеріями включення до дослідження були: вік від 24 до 36 років; трубно-перитонеальний фактор безпліддя; відсутність соматичної патології; відсутність супутньої гінекологічної патології, що може впливати на фертильність; нормальний оваріальний резерв; закінчений цикл ДРТ. Критеріями виключення з дослідження були: наявність соматичної та супутньої гінекологічної патології, що може впливати на фертильність; синдром гіперстимуляції яєчників; переривання циклу ДРТ (зняття з протоколу КОС або відміна ПЕ з будь-якої причини).

Контрольована оваріальна стимуляція проводилася рекомбінантним ФСГ за коротким протоколом з антагоністами гонадотропінрелізінг-гормону.

Основну групу склали 100 жінок із невдалою спробою ЕКЗ. До контрольної групи увійшли 30 жінок, у яких перша спроба ЕКЗ виявилася вдалою та закінчилася настанням клінічної вагітності. На першому етапі дослідження усі жінки основної та контрольної груп були обстежені на поліморфізм генів системи гемостазу. Під час програми ЕКЗ для контролю стану системи гемостазу усім жінкам проводився загальний аналіз крові, коагулограма та аналіз крові на Д-димер до початку процедури, в день трансвагінальної пункції яєчників та в день здачі аналізу крові на ХГЛ. Визначалася динаміка показників. На підставі отриманих даних в ході підготовки до наступної спроби ЕКЗ жінки основної групи були розподілені на підгрупу А (66 жінок), які мали ризик гіперкоагуляції та підгрупу Б (34 жінки), у

яких такого ризику не було виявлено. Випадковим чином підгрупу А було розподілено на дві рівні підгрупи по 33 жінки в кожній. Жінки підгрупи А1 отримували стандартну антитромботичну профілактику у вигляді аспірину-кардіо в дозі 75 мг один раз на добу. Жінкам підгрупи А2 до стандартної тромбопрофілактики була додана медикаментозна підготовка сулодексимом в режимі 1 капсула 2 рази на день за 2 – 3 місяці до запланованої програми ДРТ для нормалізації балансу системи гемостазу. Протягом усього фертильного циклу жінки підгрупи А2 отримували L-аргініну аспартат у вигляді сиропу по 5 мл 3 рази на добу з метою покращення мікроциркуляції та профілактики надмірної активації тромбоцитарної ланки гемостазу. З наступного дня після переносу ембріонів ці пацієнтки приймали беміпарин натрію в дозі 2500 МО підшкірно один раз на день для профілактики проявів гіперкоагуляції. Жінки підгрупи Б отримували стандартну антитромботичну профілактику у вигляді аспірину-кардіо в дозі 75 мг один раз на добу.

Статистична обробка отриманих даних проводилась з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики. Для кількісних змінних наведені середні арифметичні значення, середньоквадратичні відхилення, стандартні похибки, мінімальні та максимальні значення. Для категоріальних змінних наведені частоти та частки (у відсотках). Оцінка достовірності різниці між досліджуваними групами проводилась з використанням критерію Ст'юдента для незалежних вибірок (у випадку нормального розподілу даних у порівнюваних групах), або критерію Манна-Уїтні (у випадку відмінного від нормального розподілу даних хоча б в одній з порівнюваних груп), або точного критерію Фішера (для категоріальних змінних). Висновок щодо нормального розподілу даних робили на основі критерію Шапіро-Уїлка при  $p \geq 0,01$ . Ступінь зв'язку двох змінних оцінювався на основі коефіцієнту кореляції Пірсона для кількісних змінних та його варіанту (коефіцієнту Фі) для дихотомічних змінних. Різниця між показниками вважалась достовірною при значенні  $p < 0,05$ . Обчислення проводилися з допомогою програмного забезпечення Microsoft-Excel, що входить до офіс 2010 та спеціалізованої програми Statistica для Windows 12.0.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При порівнянні жінок основної та контрольної груп встановлено відсутність принципів відмінностей за віком, антропометричними даними, структурою безпліддя, тривалістю та характером проведеного раніше лікування, особливостями менструальної функції та особистим анамнезом, що робить їх подальше порівняння об'єктивним. Серед анамнестичних даних звертає на себе увагу різниця в частоті завмерлої вагітності – 11% в основній та 3,33% в контрольній групі.

Виявлено суттєві відмінності між порівнюваними групами в особистому та сімейному тромботичному анамнезі. Так, у близьких родичів жінок основної групи частіше в порівнянні з контрольною зустрічалися інфаркт міокарда та інсульт головного мозку до 45 років у 1,8 та 2,7 разів відповідно. Також у близьких родичів жінок основної групи зустрічалися ТЕЛА (4%), тромбоз мезентеріальних судин та

іншої локалізації (по 1%), чого не зафіксовано в контрольній групі. У жінок основної групи частіше у 2,9 разів зустрічалися труднощі при заборі крові із вени, у 2,7 разів – тривале сходження синців, у 1,9 разів – мігреноподібний біль та у 1,8 разів швидка зупинка кровотеч при побутових травмах.

В гормональному статусі обстежених пацієнток статистично значимої різниці між групами не було.

На першому етапі дослідження був проведений пошук можливих факторів ризику невдачі ДРТ з боку системи гемостазу. Перш за все проаналізовано поширеність поліморфізмів генів системи гемостазу.

В основній групі істотно частіше, ніж в контрольній зустрічалися поліморфізми таких генів: інгібітора активатора плазміногену (PAI-1: -675 5G>4G) – у 3,8 разів,  $\beta$ -ланцюга фібриногену (FGB: -455 G>A) – у 8,9 разів, інтегрину A2 (ITG A2: 807 C>T) – у 6 разів та XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T) – у 3,7 разів, ( $p<0,01$ ). Статистично значимої різниці за поширеністю поліморфізмів інтегрину B3 (ITG B3: 1565 T>C) та VII фактора згортання крові (F7: 10976 G>A) між досліджуваними групами не виявлено ( $p>0,05$ ). Мутація генів протромбіну (F2:20210 G>A) і V фактора згортання крові (F5: 1691 G>A) зустрічалися епізодично в основній групі і лише в гетерозиготному вигляді. В контрольній групі дані мутації не зустрічалися (табл. 1).

Таблиця 1

Поширеність поліморфізмів генів системи гемостазу та їх поєднання у пацієнток основної та контрольної груп, %

Поліморфізм	Основна група, n=100			Контрольна група, n=30		
	загалом	гомози- готи	гетеро- зиготи	загалом	гомо- зиготи	гетеро- зиготи
F2:20210 G>A	2	0	2	0	0	0
F5: 1691 G>A	1	0	1	0	0	0
F7: 10976 G>A	22	4	18	16,7	3,3	13,3
F13A1: 9G>T	49*	13*	36*	13,3	3,3	10
FGB: -455 G>A	59**	8**	51**	6,7	0	6,7
PAI-1: -675 5G>4G	76**	25**	51**	20	6,7	13,4
ITG A2: 807 C>T	60**	17**	43**	10	3,3	6,7
ITG B3: 1565 T>C	27	5	22	23,3	6,7	16,7
Всього 1 поліморфізм	5*			16,7		
Всього 2 поліморфізми	27			26,6		
Всього 3 поліморфізми	32*			10		
Всього 4 поліморфізми	24*			0		
Всього 5 поліморфізмів	9*			0		

Примітка. \* -  $p<0,05$  в порівнянні з контрольною групою; \*\* -  $p<0,01$  в порівнянні з контрольною групою



При цьому для жінок основної групи достовірно частіше зустрічалося поєднання трьох та більше мутацій. Так носіями трьох поліморфізмів були 32% жінок основної і лише 10% жінок контрольної групи. Поєднання чотирьох мутацій виявлено у 24%, а п'яти – у 9% жінок основної групи. В контрольній групі таких випадків не виявлено. Найбільш поширеною комбінацією було поєднання поліморфізмів генів інгібітора активатора плазміногену (PAI-1: -675 5G>4G), β-ланцюга фібриногену (FGB: -455 G>A) та інтегрину A2(ITG A2: 807 C>T), яка була характерною для 32% жінок основної групи (див. табл. 1).

Тому наявність поліморфізмів генів інгібітора активатора плазміногену (PAI-1: -675 5G>4G), β-ланцюга фібриногену (FGB: -455 G>A), інтегрину A2(ITG A2: 807 C>T) та XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T), можна вважати прогностично несприятливим фактором в прогнозуванні наслідків програми ДРТ. Фактором ризику також варто вважати поєднання трьох і більше поліморфізмів генів системи гемостазу.

При аналізі динаміки показників системи гемостазу протягом програм ДРТ виявлено суттєві відмінності між досліджуваними групами (див. табл.2). Так, середні значення тромбінового часу та протромбінового часу від початку КОС до дня ТВП в основній групі несуттєво знижувалися в той час, як в контрольній групі вони істотно зросли, достовірно перевищуючи значення основної групи ( $p<0,05$ ).

Таблиця 2

Динаміка показників гемостазу в основній та контрольній групі протягом програми ДРТ

Показник	Основна група (n=100)			Контрольна група (n=30)		
	До початку КОС	В день ТВП	В день визначення ХГЛ	До початку КОС	В день ТВП	В день визначення ХГЛ
ПЧ, с	14,96±0,18	14,63±0,13 ###	13,21±0,19 **,***	13,55±0,15	15,78±0,21*	15,38±0,23 **
ТЧ, с	16,04±0,14	15,89±0,17	14,42±0,12 ***	16,04±0,23	17,07±0,19	16,08±0,2
ПТІ, %	92,79±1,23	95,61±1,21 ***	97,84±1,85 **,***	96,12±1,63	89,33±1,3 #	91,83±1,72 **
АЧТЧ, с	31,84±0,21	31,65±0,23	28,64±0,21	31,39±0,22	32,22±0,22	29,85±0,21
Фібриноген, г/л	2,85±0,02	3,07±0,03	3,95±0,03	2,95±0,01	3,03±0,02	3,25±0,02
МНС	1,38±0,01	1,37±0,02 ***	1,36±0,02	1,23±0,02	1,49±0,01 *	1,45±0,02
Протромбінова активність за Квіком, %	69,88±1,09 ***	74,2±1,08 *,***	77,32±1,21 **,***	81,48±1,26	63,23±1,02 *	69,17±1,21 **
Д-димер, нгФЕО/мл	301,67±2,52	423,48±2,64 *,***	546,31±2,89 **,***	298,42±2,32	319,65±2,28	448,76±2,72 **

Примітка. \*  $p<0,05$  в порівнянні з початком КОС, \*\*  $p<0,05$  в порівнянні з лнем ТВП, \*\*\*  $p<0,05$

в порівнянні з контрольною групою; #  $p < 0,01$  в порівнянні з початком КОС, ##  $p < 0,01$  в порівнянні з лнем ТВП, ###  $p < 0,01$  в порівнянні з контрольною групою.

В подальшому до дня визначення ХГЛ відбувалося зниження тромбінового та протромбінового часу в обох групах, однак в основній групі середні значення цих показників були істотно нижчими, ніж в контрольній, ( $p < 0,05$ ). В обох групах МНС змінювалося у прямій відповідності до ТЧ, а ПТІ – в оберненій. Різниця між групами суттєва, ( $p < 0,05$ ).

Статистичної різниці між середніми значеннями АЧТЧ обох груп не було. Цей показник залишався приблизно на сталому рівні від початку КОС до дня ТВП та знизився до дня визначення ХГЛ. Концентрація фібриногену під час програми ДРТ змінювалася в обох групах несуттєво. Її підвищення було більш помітним в основній групі на день визначення ХГЛ, однак достовірної різниці між групами не зафіксовано, ( $p > 0,05$ ).

Протромбінова активність за Квіком перед початком КОС була суттєво нижче в основній групі, ніж в контрольній, ( $p < 0,05$ ) та істотно зростала до дня ТВП в той час, як в контрольній групі цей показник достовірно знизився і різниця між групами була статистично значимою, ( $p < 0,05$ ). До дня визначення ХГЛ протромбінова активність за Квіком достовірно зросла в обох групах і в основній групі була істотно вище, ніж в контрольній, ( $p < 0,05$ ).

Концентрація Д-димер протягом програми ДРТ підвищувалася у пацієток обох груп. До дня ТВП в основній групі це зростання було суттєвим ( $p < 0,05$ ), на відміну від контрольної групи. До дня визначення ХГЛ концентрація Д-димер зростала істотно в обох групах і в контрольній групі перевищила верхню межу норми ( $546,31 \pm 2,89$ ). При цьому різниця між групами була суттєвою і в день ТВП, і в день визначення ХГЛ, ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, не зважаючи на те, що показники коагулограми в більшості випадків залишалися в межах норми, виявлено істотне відхилення в бік гіперкоагуляції в основній групі під час програми ДРТ. При цьому вказані зміни в основній групі починалися уже до дня ТВП, набуваючи вираженого характеру в період після ТВП і до дня визначення ХГЛ. В той же час в контрольній групі до дня ТВП система гемостазу перебувала у відносно стабільному стані або ж баланс дещо зміщувався в бік гіпокоагуляції, а помірні прояви гіперкоагуляції розвивалися уже після ТВП. Особливо яскраві відмінності стосувалися зовнішнього механізму згортання крові та кінцевого етапу коагуляції.

Оскільки показники коагулограми у більшості пацієток не виходили за межі загальноприйнятих норм, а зв'язок динаміки цих показників з наслідком програми ЕКЗ став очевидним, виникла потреба в показнику, який міг би характеризувати кожен окремо взятую пацієтку з точки зору позитивного чи негативного прогнозу і служив би критерієм оцінки ступеня ризику невдалої спроби ДРТ, обумовленої дисбалансом в системі гемостазу. Тому наступним кроком стала оцінка значення вектора зміни показників коагулограми від початку КОС до дня ТВП без урахування

їх абсолютних значень. З цією метою були обчислені і порівняні частки жінок у кожній групі, у яких показники коагулограми зросли, знизилися чи залишилися сталими. При аналізі цих даних між основною та контрольною групою виявлено істотні відмінності (див.стабл.3). Так, у більше, ніж 80% жінок контрольної групи спостерігалось подовження ТЧ, ПЧ та АЧТЧ, а також зниження протромбінової активності за Квіком. Відповідно до змін ПЧ з такою ж частотою спостерігалось підвищення МНС та зниження ПТІ. Отже, відповідну динаміку цих показників можна вважати прогностично сприятливим критерієм. В основній групі склалася протилежна ситуація. ПЧ в ході КОС вкорочувався у 51% жінок, а подовжувався у 41%, ( $p<0,05$ ). Розподіл зниження та підвищення МНС був аналогічним ПЧ, а ПТІ – оберненим, ( $p<0,05$ ). ТЧ виявився більш показовим. Цей показник знизився у 67% пацієнток, а підвищився у 33%, ( $p<0,05$ ). Не зважаючи на те, що чисельні коливання АЧТЧ були статистично не значимими, вектор його зміни виявився показовим. Так, АЧТЧ в основній групі знизився у 77% жінок, а підвищився лише у 12% в той час, як в контрольній групі він підвищився у 80% жінок, у решти залишився на тому ж рівні, а зниження АЧТЧ до дня ТВП в контрольній групі взагалі не було зафіксовано, ( $p<0,01$ ). Концентрація фібриногену в контрольній групі зросла у 83,3% жінок, і у 16,7% – знизилася. В основній групі підвищення та зниження цього показника розподілилося як 58% та 42%, ( $p>0,05$ ). Протромбінова активність за Квіком в контрольній групі також зросла у 83,3% випадків, в той час як в основній групі її підвищення та зниження спостерігалось в рівній кількості випадків – 45% та 45%, ( $p<0,05$ ).

Таблиця 3.

Розподіл вектора зміни показників системи гемостазу у жінок основної та контрольної груп від початку КОС до дня ТВП, %.

Показник	Основна група, (n=100)			Контрольна група, (n=30)		
	Підвищення показника	Зниження показника	Показник без змін	Підвищення показника	Зниження показника	Показник без змін
ПЧ	41*	51*	8	86,7	0	13,3
ПТІ	51*	41*	8	0	86,7	13,3
МНС	41*	51*	8	86,7	0	13,3
ТЧ	33*	67*	0	83,3	16,7	0
АЧТЧ	12**	77**	11	80	0	20
Фібриноген	58	42	0	83,3	16,7	0
Протромбінова активність за Квіком	45*	45*	10	16,7	83,3	0

Примітка. \* -  $p<0,05$  в порівнянні з контрольною групою, \*\* -  $p<0,01$  в порівнянні з контрольною групою

Таким чином, показовим можна вважати насамперед вектор зміни ТЧ та АЧТЧ. Навіть несуттєве підвищення цих показників протягом КОС до дня ТВП асоціюється з успішними програмами ДРТ, в той час як зниження характерне для невдалих спроб.

Отже, гіперкоагуляцію не можна вважати єдиною причиною невдалої спроби ЕКЗ, однак її відсутність видається необхідною умовою настання вагітності.

При порівнянні режимів КОС достовірної різниці у середній сумарній дозі та середній тривалості стимуляції між досліджуваними групами не виявлено, ( $p>0,05$ ).

В ході ТВП у жінок основної групи отримували достовірно менше ооцитів ( $8,82\pm 0,42$ ), ніж у жінок контрольної групи ( $10,4\pm 0,35$ ), ( $p<0,05$ ), (рис. 1). Із числа отриманих ооцитів зрілими виявилися  $77,55\%$  у жінок основної групи та  $79,52\%$  у жінок контрольної групи, ( $p>0,05$ ). За середньою кількістю отриманих зрілих ооцитів (M2) групи відрізнялися достовірно:  $6,84\pm 0,36$  в основній групі проти  $8,27\pm 0,31$  в контрольній, ( $p<0,05$ ), (рис. 1). Відсоток успішно запліднених ооцитів від числа зрілих ооцитів в обох групах суттєво не відрізнявся –  $88,45\%$  в основній групі та  $88,51\%$  в контрольній, ( $p>0,05$ ). Однак, внаслідок різниці у початковій кількості ооцитів середня кількість зигот в основній та контрольній групах відрізнялася достовірно:  $6,05\pm 0,32$  та  $7,32\pm 0,28$  відповідно, ( $p<0,05$ ), (рис. 1). Після 5 діб культивування вдалося отримати в середньому  $3,22\pm 0,28$  бластоцисти кожної жінки основної групи. Бластуляція у жінок контрольної групи відбувалася успішніше і середня кількість бластоцист у них становила  $5,43\pm 0,22$ , що достовірно більше, ніж в основній групі, ( $p<0,01$ ), (рис. 1). Середній відсоток бластуляції в основній групі –  $53,22\%$  – також був нижчим, ніж в контрольній групі –  $74,18\%$ , ( $p<0,05$ ).

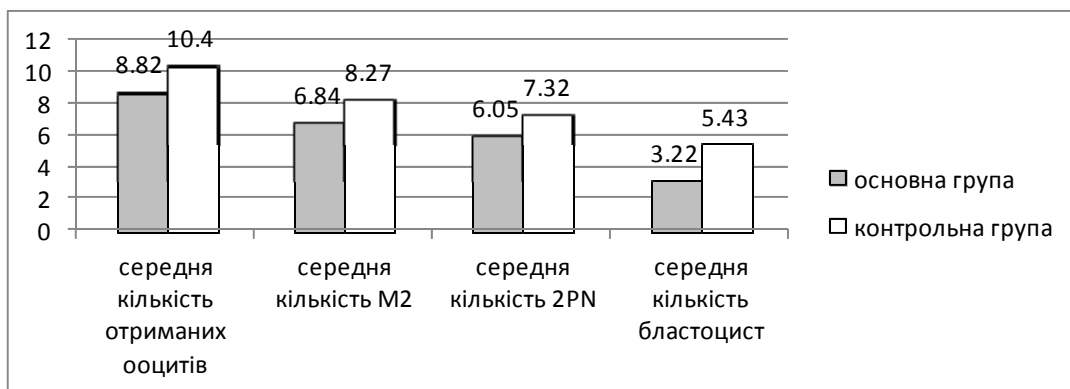


Рис. 1. Порівняння ембріологічних показників жінок основної та контрольної групи.

На другому етапі дослідження оцінювали ефективність запропонованої медикаментозної корекції гемостатичного статусу. Початкові характеристики стану системи гемостазу усіх підгруп перед початком КОС були схожими. Однак, уже до дня ТВП між ними визначилася суттєва різниця, яка ще більше проявилася до дня визначення ХГЛ. Так, ПЧ в підгрупі Б майже не змінився, в підгрупі А2 – знизився несуттєво, а в підгрупі А1 знизився істотно, ( $p<0,05$ ), його середнє значення було достовірно нижче, ніж в інших підгрупах. Підгрупи А2 та Б від контрольної групи статистично не відрізнялися, на відміну від підгрупи А1. До дня визначення ХГЛ середнє значення ПЧ в підгрупі А2 істотно зросло та наблизилося до відповідного показника контрольної групи, в той час як в підгрупі А1 воно продовжувало

виражено знижуватися до рівнів суттєво нижчих, ніж у всіх інших підгрупах, ( $p < 0,01$ ). ПЧ в підгрупі Б дещо знизився, суттєво не відрізняючись від підгрупи А2 та контрольної групи. Динаміка МНС прямо, а ПТІ – обернено відповідала динаміці ПЧ.

Коливання тромбінового часу в кожній підгрупі були несуттєвими. Однак, завдяки помірному підвищенню показника в підгрупі Б та помірному його зниженню в підгрупах А1 та А2 середнє значення ТЧ підгрупи Б достовірно перевищувало такий в підгрупах А1 та А2 і було істотно нижче, ніж в контрольній групі. До дня визначення ХГЛ ТЧ скоротився в підгрупах А1 та Б, як і в контрольній групі. Однак, в підгрупі А1 це скорочення було найбільш вираженим, що обумовило достовірну різницю між підгрупою А1 та всіма іншими підгрупами, ( $p < 0,01$ ). Натомість ТЧ в підгрупі А2 суттєво зріс і досяг рівня контрольної групи, перевищуючи середнє значення ТЧ підгрупи Б.

Від початку КОС до дня ТВП істотних змін АЧТЧ в усіх підгрупах не відбулося і достовірної різниці між ними не виявлено. Середній АЧТЧ усіх підгруп несуттєво знизився до дня ТВП та був істотно нижче, ніж відповідний показник контрольної групи. Натомість до дня визначення ХГЛ між підгрупами намітилася суттєва різниця. Так динаміка АЧТЧ в підгрупі Б відповідала зразку контрольної групи. В підгрупі А1 показник різко знизився, а в підгрупі А2 – так само різко підвищився, навіть дещо перевищивши значення контрольної групи та підгрупи Б. Таким чином різниця підгрупи А1 з іншими підгрупами достовірна, ( $p < 0,01$ ).

Концентрація фібриногену плавно зростала від початку КОС до дня визначення ХГЛ, що відповідало динаміці показника в контрольній групі. Достовірних відмінностей між підгрупами за цим критерієм знайдено не було.

Протромбінова активність за Квіком на відміну від контрольної групи зростала у всіх трьох підгрупах основної групи протягом КОС, при чому в підгрупі А1 збільшення показника було статистично значимим, ( $p < 0,01$ ). До дня визначення ХГЛ її зростання продовжилося в підгрупах А1 та Б. Натомість в підгрупі А2 протромбінова активність за Квіком знизилася і практично зрівнялася з аналогічним показником контрольної групи.

Концентрація Д-димер зростала в усіх підгрупах протягом всієї програми ДРТ. При цьому в підгрупі А1 це зростання було найбільш вираженим. На день визначення ХГЛ рівень Д-димер в даній підгрупі перевищив норму і сягнув  $582,31 \pm 3,89$ . Показники підгруп А2 та Б між собою суттєво не відрізнялися, і зайняли проміжне положення між показником підгрупи А1 та контрольної групи, достовірно відрізняючись від обох, ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, динаміка показників коагулограми в підгрупі Б подібна до такої в контрольній групі в той час як ті ж показники підгрупи А1 різко від них відрізняються. Це свідчить про правильну оцінку факторів ризику при розподілі пацієнток на підгрупи. Отже, прояви гіперкоагуляції не мали визначального значення для підгрупи Б в той час як для підгрупи А1 були провідними. Динаміка стану системи гемостазу жінок підгрупи А2 ілюструвала як їх належність до групи

ризиком за розвитком гіперкоагуляції, так і наслідки проведеної терапії. Так, зі зміни показників коагулограми від початку КОС до дня ТВП видно, що завдяки проведеній підготовці вдалося дещо стабілізувати стан системи гемостазу. В проміжок часу між ТВП та визначенням ХГЛ у жінок підгрупи А2 спостерігається відхилення балансу системи гемостазу в бік гіпокоагуляції, що є прямим наслідком терапії НМГ. Завдяки проведеному лікуванню вдалося вивести показники коагулограми на рівень контрольної групи, який після першого етапу дослідження можна вважати цільовим.

Порівняння режимів КОС у повторній програмі не виявило суттєвої різниці між підгрупами ні за середньою сумарною дозою, ні за середньою тривалістю стимуляції. За цими характеристиками підгрупи також суттєво не відрізнялися від успішних програм контрольної групи, проведених на першому етапі дослідження, ( $p > 0,05$ ). Тому виявлені в подальшому відмінності ембріологічних показників можна пояснити впливом стану системи гемостазу на фолікулогенез.

Середня кількість отриманих ооцитів дещо відрізнялася між підгрупами А1 та А2, однак ця різниця була статистично не значимою –  $7,76 \pm 0,43$  та  $8,62 \pm 0,45$  ооцитів відповідно, ( $p > 0,05$ ). В підгрупі Б було отримано в середньому  $9,56 \pm 0,38$ , що суттєво більше, ніж в підгрупі А1, ( $p < 0,05$ ) та не мало статистично значимої різниці ні з підгрупою А2, ні з контрольною групою, ( $p > 0,05$ ). Середня кількість зрілих ооцитів у жінок підгрупи А1 ( $6,03 \pm 0,32$ ), була істотно нижче, ніж в підгрупі Б, ( $7,53 \pm 0,45$ ), ( $p < 0,05$ ), а також достовірно нижче в порівнянні з контрольною групою, ( $p < 0,01$ ). У жінок підгрупи А2 було отримано в середньому  $6,68 \pm 0,41$ , що статистично не відрізнялося ні від підгрупи А1, ні від підгрупи Б, ( $p > 0,05$ ) та було суттєво менше, ніж в контрольній групі, ( $p < 0,01$ ). Достовірної різниці між підгрупою Б та контрольною групою за середньою кількістю зрілих ооцитів не було, ( $p > 0,05$ ). Зрілі ооцити становили приблизно однаковий відсоток від загального числа отриманих ооцитів у підгрупах А1, А2 та Б –  $77,71\%$ ,  $77,49\%$  та  $78,76\%$ , ( $p > 0,05$ ). На першу добу успішно запліднилися в середньому по  $5,27 \pm 0,24$  та  $5,84 \pm 0,29$  ооцитів у підгрупах А1 та А2 відповідно, що суттєвої різниці не мало ( $p > 0,05$ ), однак було істотно нижче, ніж в контрольній групі, ( $p < 0,01$ ). Середня кількість запліднених ооцитів в підгрупі Б ( $6,58 \pm 0,31$ ) була істотно вище, ніж в підгрупі А1, ( $p < 0,01$ ) та не мала статистично значимої різниці ні з підгрупою А2, ні з контрольною групою ( $p > 0,05$ ). Відсоток успішно запліднених ооцитів від кількості зрілих ооцитів був приблизно однаковим у підгрупах А1, А2 та Б –  $87,23\%$ ,  $87,28\%$  та  $87,38\%$  відповідно, ( $p > 0,05$ ). Середня кількість бластоцист на 5-ту добу культивування в підгрупі А1 ( $2,74 \pm 0,31$ ) була достовірно менше в порівнянні з підгрупою А2 ( $3,71 \pm 0,36$ ), ( $p < 0,05$ ). У підгрупі Б середня кількість бластоцист становила  $4,65 \pm 0,33$ , що було суттєво більше, ніж в підгрупі А1, ( $p < 0,01$ ), та не мало статистичної різниці з підгрупою А2 і контрольною групою, ( $p > 0,05$ ), (рис. 2). Відсоток бластуляції від загальної кількості успішно запліднених ооцитів також істотно відрізнявся в усіх підгрупах. Так в підгрупі А1 він становив  $51,99\%$ , в підгрупі А2 –  $63,53\%$  і в підгрупі Б –  $70,67\%$ , ( $p < 0,05$ ).

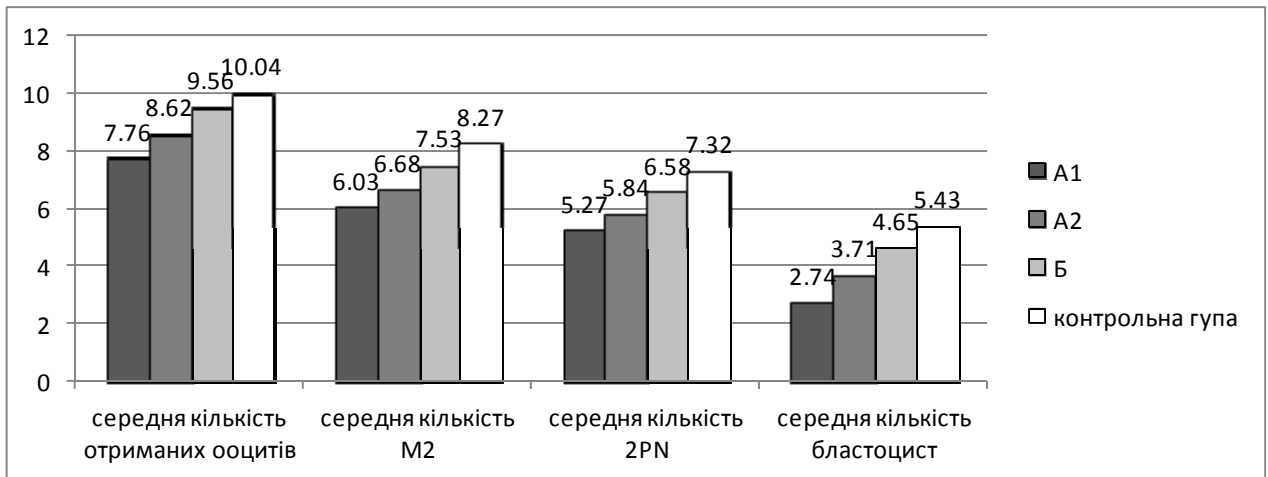


Рис. 2. Порівняння ембріологічних показників у жінок досліджуваних підгруп за середніми значеннями

Аналіз результативності програм ДРТ показав суттєві відмінності між підгрупами основної групи. Завдяки проведеній підготовці та корекції результативність програм в підгрупі А2 була найвищою. За результатом ХГЛ вагітність наступила у 18 із 33 жінок (52,94%), що у 2,9 разів вище, ніж в підгрупі А1 – лише 6 із 33 жінок (18,18%), ( $p < 0,05$ ). Результат підгрупи А2 навіть дещо перевищив результат підгрупи Б (47,06%), однак статистична вірогідність цієї різниці не підтверджена, ( $p > 0,05$ ). За даними УЗД через тиждень після взяття аналізу крові на ХГЛ різниця між підгрупами стала ще більш вираженою – 51,52% в підгрупі А2 проти 12,23% в підгрупі А1 та 38,24% в підгрупі Б, ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, запропонована медикаментозна підготовка та корекція стану системи гемостазу виявилася найбільш ефективною на посттрансферному етапі, що й дозволило досягти таких позитивних результатів в підгрупі А2. Також призначені медичні препарати зіграли вагомую роль і в профілактиці біохімічних вагітностей, що стало помітно після порівняння результативності програм за ХГЛ та за УЗД, коли найменше вагітностей за цей тиждень було «втрачено» саме в підгрупі А2.

В результаті проведених досліджень для потреб практичної охорони здоров'я було створено алгоритм виявлення та ведення жінок з порушенням системи гемостазу, що проходять лікування безпліддя за допомогою ДРТ (рис. 3).

У разі виявлення анамнестичних факторів ризику під час підготовки до першої програми ДРТ, а також усім жінкам після невдалої спроби ДРТ рекомендовано обстеження на поліморфізм генів системи гемостазу. При виявленні поліморфізмів генів інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1: -675 5G>4G),  $\beta$ -ланцюга фібриногену (FGB: -455 G>A), інтегрину А2 (ITG A2: 807 C>T) і XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T), а також поєднання трьох та більше поліморфізмів рекомендовано призначення медикаментозної підготовки, що включає сулодексид по 1 капсулі 2 рази на день за 2 – 3 місяці до запланованої програми ДРТ.

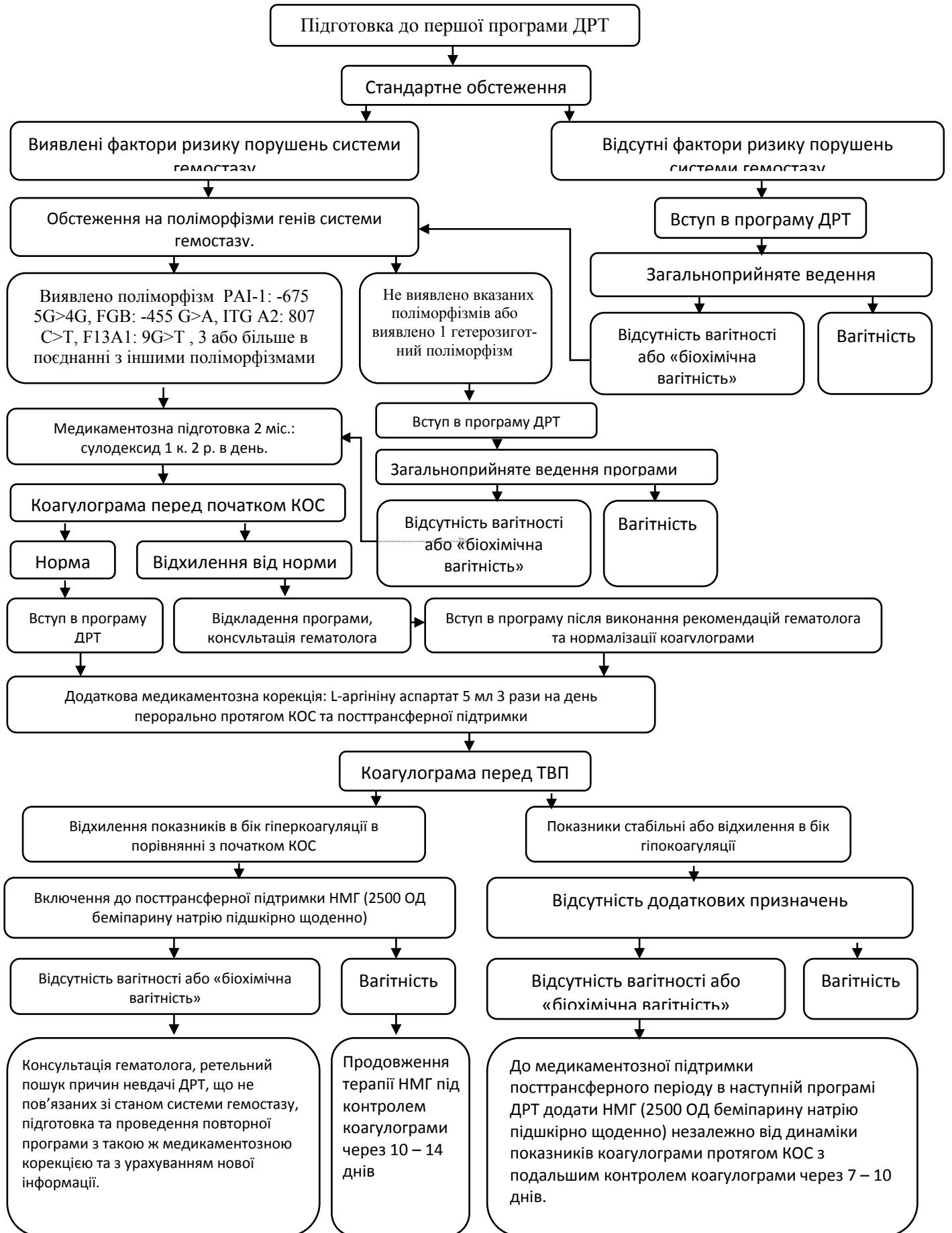


Рис. 3. Алгоритм виявлення та ведення жінок з порушенням системи гемостазу, що проходять лікування безпліддя за допомогою ДРТ



Така ж підготовка рекомендована жінкам після невдалої спроби ДРТ, у яких виявлені лише анамнестичні фактори ризику тромбофілії. Програму ДРТ варто розпочинати лише за умов нормальних показників коагулограми. При відхиленні останніх від норми рекомендована консультація гематолога. Протягом фертильного циклу жінкам групи ризику рекомендований L-аргініну аспартат у вигляді сиропу по 5 мл 3 рази на добу. Необхідне призначення коагулограми в день ТВП та оцінка її показників в динаміці. У разі відхилення показників коагулограми в бік гіперкоагуляції рекомендоване призначення беміпарину натрію по 2500 МО підшкірно один раз на день з наступного дня після переносу ембріонів.

Отже, своєчасне виявлення жінок з факторами ризику тромбофілічних змін в програмах ДРТ, комплексна та динамічна оцінка стану системи гемостазу дозволяють вжити необхідних заходів для покращення наслідків програм ДРТ і суттєво підвищити їх результативність.

## ВИСНОВКИ

1. Факторами ризику розвитку порушень системи гемостазу в програмі ДРТ є: обтяжений тромботичний анамнез (тромботичні стани у близьких родичів до 45 років (21%), вказівки на труднощі при заборі крові (39%), повільне розсмоктування синців (27%), швидку зупинку побутових кровотеч (18%), обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез (в т.ч. завмерлі вагітності) та наявність поліморфізмів генів інгібітора активатора плазміногену-1 (PAI-1: -675 5G>4G) – 76%, β-ланцюга фібриногену (FGB: -455 G>A) – 59%, інтегрину A2 (ITG A2: 807 C>T) – 60% і XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T) – 49%, а також поєднання трьох (32%) та більше (33%) поліморфізмів. Ризик розвитку порушень системи гемостазу в програмі ДРТ виявляється у 66% жінок з попередньою невдачею ДРТ.

2. Відхилення динамічної рівноваги системи гемостазу в бік гіперкоагуляції на фоні прийому гормональних препаратів, що застосовуються в ході КОС, мають безпосередній негативний вплив на результативність ДРТ та може бути однією з причин невдалої спроби ЕКЗ, а також є прогностичним критерієм такої невдачі. Частоти зниження АЧТЧ, ПЧ та ТЧ від початку КОС до дня ТВП у жінок з невдалою спробою ЕКЗ складають 77%, 51% та 67% проти 0%, 0% та 16,7% у жінок, що завагітніли з першої спроби ЕКЗ, ( $p<0,05$ ).

3. Показаннями до поглибленого обстеження системи гемостазу у жінок з безпліддям є: наявність анамнестичних факторів ризику розвитку порушень системи гемостазу перед підготовкою до першої програми ДРТ та невдала спроба ДРТ навіть за відсутності анамнестичних факторів ризику розвитку порушень системи гемостазу, якщо інша явна причина невдачі не знайдена.

4. Прояви гіперкоагуляції негативно впливають на результат ембріологічного етапу програми ДРТ. Відсоток бластуляції у жінок з невдалою спробою ЕКЗ, схильних до тромбофілії, на 18,68% нижче, ніж у жінок з невдачею ДРТ без такої схильності та на 22,19% нижче, ніж у жінок, перша спроба ДРТ у яких закінчилася

настанням вагітності. Застосування запропонованої медикаментозної корекції підвищує цей показник на 11,54%.

5. Запропонований алгоритм діагностики, лікування та профілактики порушень системи гемостазу в програмі ДРТ, що включає гепариноїди, низькомолекулярні гепарини, антиагреганти та донатори NO під контролем динамічного моніторингу стану системи гемостазу. є ефективним та може бути рекомендований для застосування в клінічній практиці. У жінок групи ризику за розвитком гіперкоагуляції в програмі ДРТ запропонована медикаментозна корекція дозволяє підвищити ефективність лікування безпліддя у 2,9 разів.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Враховуючи виявлений в ході роботи вплив стану системи гемостазу на наслідки програми ЕКЗ рекомендовано інформувати пацієнток, що вперше вступають в програму ДРТ про можливі причини невдалої спроби лікування безпліддя даним методом, у тому числі й про порушення системи гемостазу, та пропонувати розширене обстеження за бажанням жінки.

2. Призначати розширене обстеження стану системи гемостазу жінкам групи ризику за розвитком тромбофілії в програмі ДРТ та включати його до комплексного обстеження пацієнток при пошуку можливої причини невдалої спроби ДРТ.

3. У жінок групи ризику за розвитком тромбофілії визначати стан системи гемостазу в динаміці протягом програми ДРТ – перед початком КОС, в день ТВП та в день визначення ХГЛ.

4. У жінок з порушенням стану системи гемостазу рекомендовано застосувати її медикаментозну корекцію в ході підготовки до програми ДРТ та під час її проведення, а саме: сулодексид по 1 капсулі 2 рази на день за 2 – 3 місяці до запланованої програми ДРТ, жінки підгрупи А2 отримували L-аргініну аспартат у вигляді сиропу по 5 мл 3 рази на добу протягом фертильного циклу та беміпарин натрію по 2500 МО підшкірно один раз на день з наступного дня після переносу ембріонів.

5. Для побудови ефективного плану обстеження та лікування рекомендований до використання алгоритм.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Данкович Н.А Причини и формы бесплодия. Современные возможности диагностики и лечения / Н.А. Данкович, В. Н. Воробей-Виховская // Здоровье женщины. – 2013. – №3 (79). – С. 192 – 198.

2. Жук С.І. Поліморфізм генів системи гемостазу у жінок з повторними невдачами IVF / С. І. Жук, В. М. Воробей-Вихівська // Здоров'я України. Темат. номер: Гінекологія. Акушерство. Репродуктологія. – 2014. – № 4. – С. 22 – 23.

3. Жук С.І. Поширеність мутацій генів системи гемостазу у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом / С. І. Жук, В. М. Воробей-Вихівська // Здоровье женщины. – 2014. – № 6. – С. 118 – 121.

4. Жук С.І. Нові етіологічні та патогенетичні аспекти передчасного зниження оваріального резерву / С. І. Жук, В. М. Воробей-Вихівська // Здоров'я жінки. – 2014. – №9. – С. 131 – 133.

5. Жук С.І. Поліморфізм генів системи гемостазу у жінок з передчасним зниженням оваріального резерву / С. І. Жук, В. М. Воробей-Вихівська // Здоров'я України. Темат. номер: Гінекологія. Акушерство. – 2015. – №1 (17). – С. 30 – 31.

6. Жук С.І. Корекція проявів гіперкоагуляції у жінок з повторними невдачами використання допоміжних репродуктивних технологій / С. І. Жук, В. М. Воробей-Вихівська, І. М. Атаманчук // Здоров'я жінки. – 2015– №6. – С. 172 – 174.

7. Жук С.І. Динаміка показників системи гемостазу як прогностичний критерій наслідків програм допоміжних репродуктивних технологій / С. І. Жук, В. М. Воробей-Вихівська, І. М. Атаманчук // Здоров'я жінки. – 2016– №5. – С.165 – 170.

### АНОТАЦІЯ

**Воробей-Вихівська В.М. Роль системи гемостазу в результативності програм допоміжних репродуктивних технологій.** – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2017.

Робота присвячена покращенню наслідків програм допоміжних репродуктивних технологій шляхом оцінки та корекції стану системи гемостазу у жінок з безпліддям. Визначено основні фактори ризику несприятливих наслідків програм допоміжних репродуктивних технологій, пов'язаних з порушенням системи гемостазу, а саме: обтяжений особистий та сімейний тромботичний анамнез, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, наявність поліморфізмів генів інгібітора активатора плазміногену (РАІ-1: -675 5G>4G), β-ланцюга фібриногену (FGB: -455 G>A), інтегрину А2(ІТG А2: 807 C>T) та XIII фактора згортання крові (F13A1: 9G>T), а також поєднання трьох і більше вказаних та інших поліморфізмів генів системи гемостазу. Встановлено, що прогностично несприятливим фактором щодо результативності програми ДРТ є відхилення показників коагулограми в бік гіперкоагуляції за період від початку контрольованої оваріальної стимуляції до дня трансвагінальної пункції яєчників. Вперше на основі проведеного дослідження розроблено комплекс патогенетично обґрунтованої профілактики та корекції тромбофілічних станів під час лікування безпліддя за допомогою ДРТ, що включає гепариніди, низькомолекулярні гепарини, антиагреганти та донатори NO під контролем динамічного моніторингу стану системи гемостазу. Новий клінічний підхід до виявлення причин невдач в програмах ДРТ дозволив розширити можливості підготовки та медикаментозного супроводу таких програм і досягти більшої частоти настання вагітності. Запропонований алгоритм діагностики, профілактики та корекції порушень системи гемостазу дав можливість підвищити результативність програм ДРТ.

**Ключові слова:** гемостаз, допоміжні репродуктивні технології, безпліддя, тромбофілії.

## SUMMARY

**Vorobei-Vyhivska V. M. The role of hemostasis in effectiveness of assisted reproductive technology programs.** – The manuscript.

Dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 - obstetrics and gynecology. – National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2017.

The work deals with improving the consequences of assisted reproductive technology programs through evaluation and correction of the hemostatic system of women suffering from infertility. The main risk factors of adverse outcomes of assisted reproductive technology programs related to impairments of the hemostasis system were defined, namely burdened personal and family thrombotic history, burdened obstetric and gynecological history, the presence of polymorphisms of genes of plasminogen activator inhibitor (PAI-1: -675 5G> 4G),  $\beta$ -chain of fibrinogen (FGB: -455 G> A), A2 integrin (ITG A2: 807 C> T) and coagulation factor XIII (F13A1: 9G> T), as well as combinations of three or more of these and other hemostatic gene polymorphisms. It was established that adverse prognostic factor regarding outcome of ART program is a deviation of coagulation parameters towards hypercoagulation over the period from the start of controlled ovarian stimulation until the day of transvaginal ovarian puncture. For the first time, based on the study carried out, a pathogenetically reasonable complex of prevention and correction of thrombophilic states in the treatment of infertility using assisted reproductive technologies was developed including heparinoids, low molecular weight heparins, antiplatelet agents and NO donator under the control of dynamic parameters of the hemostatic system. A new clinical approach to identification of causes of failure in IVF programs allows to expand opportunities of preparing and medical support of such programs and to achieve higher pregnancy rate. The proposed algorithm for diagnosis, prevention and correction of infringements of the hemostatic system made it possible to increase the effectiveness of ART programs.

**Key words:** hemostasis, assisted reproductive technologies, infertility, thrombophilia.

## АННОТАЦИЯ

**Воробей-Виховская В. Н. Роль системы гемостаза в результативности программ вспомогательных репродуктивных технологий.** – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика Мин. Здрав. Украины, Киев, 2017.

Работа посвящена улучшению исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий путем оценки и коррекции состояния системы гемостаза у женщин с бесплодием. Определены основные факторы риска неблагоприятных исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий, связанных с

нарушением системы гемостаза, а именно: отягощенный личный и семейный тромботический анамнез, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, наличие полиморфизмов генов ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1: -675 5G>4G), β-цепи фибриногена (FGB: -455 G>A), интегрина A2 (ITG A2: 807 C>T) и XIII фактора свертывания крови (F13A1:9G>T), а также сочетание трех и более указанных и других полиморфизмов генов системы гемостаза. Установлено, что прогностически неблагоприятным фактором результативности программы ВРТ является отклонение показателей коагулограммы в сторону гиперкоагуляции за период от начала контролируемой овариальной стимуляции до дня трансвагинальной пункции яичников. Впервые на основе проведенного исследования разработано комплекс патогенетически обоснованной профилактики и коррекции тромбофилических состояний во время лечения бесплодия с помощью ВРТ, включающий гепариноиды, низкомолекулярные гепарины, антиагреганты и донаторы NO под контролем динамического мониторинга состояния системы гемостаза. Новый клинический подход к выявлению причин неудач в программах ВРТ позволил расширить возможности подготовки и медикаментозного сопровождения таких программ и достичь большей частоты наступления беременности. Предложенный алгоритм диагностики, профилактики и коррекции нарушений системы гемостаза дал возможность повысить результативность программ ВРТ.

**Ключевые слова:** гемостаз, вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие, тромбофилии.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЧТЧ – активований частковий тромбопластиновий час

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

ЕКЗ – екстракорпорального запліднення

КОС – контрольована овариальна стимуляція

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

МНС – міжнародне нормалізоване співвідношення

НМГ – низькомолекулярні гепарини

ПЕ – перенесення ембріонів до порожнини матки

ПТІ – протромбіновий індекс

ПЧ – протромбінів час

ТВП – транс вагінальна пункция яєчників

ТЧ – тромбіновий час

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини

PAI-I – інгібітор активатора плазміногену 1 (plasminogen's activator's ingibitor)