

Антикоагулянтная терапия при использовании вспомогательных репродуктивных технологий

А. В. Мурашко, А. А. Мурашко

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель обзора: обобщение использования низкомолекулярных гепаринов на основе международных рекомендаций, описание возможных механизмов действия гепарина как средства, способствующего успешной имплантации.

Основные положения. Рассмотрены патогенетические механизмы изменения гемостаза при стимуляции яичников, взаимосвязь нарушений в системе гемостаза и неблагоприятных перинатальных исходов. Приведены международные рекомендации по антикоагулянтной терапии при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, описано возможное регулирующее действие гепарина на гемостатические реакции, связанные с миграцией, имплантацией оплодотворенной яйцеклетки, развитием эмбриона и, соответственно, с искусственным оплодотворением.

Заключение. В настоящее время назначение антикоагулянтной терапии при использовании вспомогательных репродуктивных технологий должно быть основано на существующих международных рекомендациях. Применение гепарина увеличивает частоту беременности у женщин с повторными неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения и тромбофилией. Однако необходимы дополнительные исследования, которые подтвердили бы этот потенциал гепарина (в том числе его низкомолекулярных фракций).

Ключевые слова: гепарин, вспомогательные репродуктивные технологии, тромбофилия.

Use of Anticoagulation Therapy in Assisted-Reproductive Technologies

A. V. Murashko, A. A. Murashko

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Review: To summarize the use of low-molecular heparins, based on international guidelines, and to describe the possible mechanisms underlying the positive effects of heparin as an agent facilitating implantation.

Key Points: This review focuses on the pathogenic pathways that underlie the changes in hemostasis that accompany ovarian stimulation and the association between hemostasis disturbances and adverse perinatal outcomes. The review includes international guidelines on the use of anticoagulants in assisted-reproductive technologies and describes the possible regulatory effects of heparin on hemostasis responses associated with the migration and implantation of fertilized eggs, embryo development and, thus, with assisted-reproductive techniques.

Conclusion: Today, the use of anticoagulants in patients undergoing assisted-reproductive technologies should be based on current international guidelines. Heparin increases the pregnancy rate in women with a history of repeated in-vitro-fertilization failures and thrombophilia. However, further studies are required to confirm these potential effects of heparin (including its low-molecular-weight fractions).

Keywords: heparin, assisted-reproductive techniques, thrombophilia.

В повседневной медицинской практике все шире используют ВРТ. Но если первоначально отмечались стремительные успехи и повышалась эффективность применения методов ВРТ, то в последнее время коэффициент рождаемости достиг фазы плато [6]. Кроме того, растет осознание повышенного риска осложнений в перинатальном периоде у женщин, забеременевших с помощью ВРТ [3]. В настоящее время все большее внимание уделяется увеличению количества и улучшению качества ооцитов, эмбрионов, повышению частоты имплантации и успешных перинатальных исходов.

Одна из стратегий — применение гепарина у всех пациентов, воспользовавшихся ВРТ, сейчас он успешно использует-

ся у женщин с приобретенной тромбофилией [2, 16]. Гепарин может снижать риск тромбоза при искусственной стимуляции яичников, модулировать фундаментальные физиологические процессы, необходимые для миграции, адгезии и имплантации оплодотворенной яйцеклетки, дифференцировки и инвазии трофобласта, благодаря неантикоагулянтным эффектам [15].

Цель данного обзора: обобщение использования низкомолекулярных гепаринов на основе международных рекомендаций, описание возможных механизмов действия гепарина как средства, способствующего успешной имплантации.

Мурашко Алексей Андреевич — студент 5-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: redaktor@rusmg.ru

Мурашко Андрей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: murashkoa@mail.ru

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ИСКУССТВЕННОЙ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

В целях увеличения количества эмбрионов, доступных для переноса и заморозки, женщины получают массивную терапию экзогенными гонадотропинами, что повышает риск тромбоза [37]. Изменения гемостаза во время стимуляции яичников схожи с наблюдаемыми во время беременности и вызваны быстрым (более чем в 100 раз за 2 недели) ростом уровня эстрадиола [4, 10]. При этом увеличиваются концентрации эндогенных факторов свертывания (V фактора, фибриногена, фактора Виллебранда), снижаются уровни антитромбина, протеина S. Однако, несмотря на прокоагулянтные сдвиги, сокращение времени свертывания остается в пределах нормы и отсутствуют изменения фибринолиза [19].

В случае развития синдрома гиперстимуляции яичников изменения становятся более значимыми: наблюдаются более высокие уровни фибриногена, фактора Виллебранда, D-димеров, тромбин-антитромбиновых комплексов, снижение содержания прекалликреина, ингибитора тканевого (III) фактора [31].

Несмотря на сильно измененные показатели свертывания, тромбоэмболия при стимуляции яичников — довольно редкое явление (0,08–0,11%) [9]. При развитии синдрома гиперстимуляции яичников осложнения возникают чаще — примерно у одной из 128 женщин (20–40-кратное увеличение риска по сравнению с таковым при физиологическом наступлении беременности) [34].

Для профилактики тромбоэмболических осложнений применяют низкомолекулярные гепарины (НМГ) [5]. Однако в ряде ситуаций при наследственных тромбофилиях рекомендуемые профилактические и даже лечебные дозы могут быть неэффективными [24]. Резистентность к противосвертывающей терапии может быть объяснена локальной гиперактивацией коагуляции и высокими концентрациями эстрадиола, снижающего антитромботические свойства эпителия. Клиническое прогрессирование тромбоэмболий встречается в 10% случаев и требует незамедлительного восстановления адекватного гемостаза [17].

Как и при беременности, длительность лечения венозных тромбозов/тромбоэмболий с транзиторными факторами риска с целью профилактики рецидива составляет в среднем 6 месяцев, при множественных факторах риска антикоагулянтная терапия может продолжаться на протяжении всей жизни женщины. Профилактическое лечение должно проводиться в течение беременности и как минимум 6 недель после родов [18]. В отсутствие должных клинических исследований оправдан прагматический подход к предотвращению угрожающих жизни тромбоэмболических осложнений во время искусственной стимуляции яичников [35].

Существующие рекомендации по антикоагулянтной терапии при ВРТ, в том числе в случае развития синдрома гиперстимуляции яичников (модифицированные American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2012) [18]), представлены в *таблицах 1–3*.

ГЕМОСТАЗ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

Эффективность антикоагулянтной терапии антифосфолипидного синдрома с привычным невынашиванием способствовала возобновлению интереса к использованию НМГ при тромбофилических осложнениях.

Немногочисленные исследования показывают увеличение рисков выкидыша, отслойки плаценты, задержки роста

плода и преэклампсии в связи с наследственными тромбофилиями [1, 4].

Антифосфолипидный синдром — наиболее распространенный вариант приобретенной тромбофилии, он связан с частым прерыванием беременности и высоким риском повторного невынашивания [4, 25]. Роль антифосфолипидных антител в генезе бесплодия обсуждается в связи с неоднородной оценкой серопозитивности данных антител. Необходимо соглашение о том, какие антитела следует оценивать и какие титры считать позитивным результатом [23].

В некоторых исследованиях поставлена под сомнение роль антифосфолипидных антител при бесплодии, но авторы не изучали исходы у женщин с повторными выкидышами или последовательными потерями после ЭКО [7]. Аналогично приобретенной тромбофилии, у женщин, не достигших положительного результата после трех переносов эмбрионов, определяются повышенные уровни антифосфолипидных антител [29]. В связи с этим, по-видимому, следует проводить скрининг на тромбофилию при последовательных неудачах, так как антикоагулянтное лечение оказывает позитивное действие. Считают, что скрининг после одного ЭКО-опосредованного выкидыша не оправдан [7], однако положительные серологические результаты у женщин с двумя ранними ЭКО-опосредованными выкидышами выявляются с той же частотой, что у пациенток со спонтанным привычным невынашиванием (группа высокого риска рецидива — ~90%) [12]. Такие случаи поддаются терапии [12]. Следовательно, целесообразно проводить скрининг после двух ранних ЭКО-опосредованных выкидышей.

Женщинам с подтвержденным антифосфолипидным синдромом или повторными неудачами имплантации и положительными результатами теста на антифосфолипидные антитела рекомендуют назначать НМГ и АСК при стимуляции яичников и продолжать эту терапию в течение всей беременности [25]. Пациенткам с положительной реакцией на один тип антифосфолипидных антител при первой попытке ЭКО не показана антикоагулянтная терапия в связи с недостатком данных о влиянии антифосфолипидных антител на бесплодие, тогда как обнаружение нескольких типов антифосфолипидных антител, наоборот, требует применения НМГ и АСК в силу высокой корреляции с частотой венозных тромбозов и осложнений беременности [32].

Вместе с тем, на наш взгляд, описанная тактика ведения основана скорее на биологической «правдоподобности», чем на доказанных механизмах действия.

ЭФФЕКТЫ ГЕПАРИНА ВНЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Модуляция имплантации и развития трофобласта

Классически роль гепарина при использовании ВРТ при приобретенных и наследственных тромбофилиях рассматривается с точки зрения профилактики тромбозов. Но, возможно, эффекты гепарина значительно шире, учитывая его взаимодействия с большим спектром белков, которые влияют на физиологические процессы имплантации и развития трофобласта.

Известно, что риск осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов при искусственном оплодотворении выше, чем при физиологически наступившей беременности. Нарушения имплантации и развития трофобласта коррелируют с риском преэклампсии, гестационного диабета, предлежания плаценты и необходимости оперативного родоразрешения [1]. Предпосылки к данным осложнениям появляются в I триместре при нарушении процессов имплан-

Рекомендации по антикоагулянтной терапии при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе в случае развития синдрома гиперстимуляции яичников [18]

Клиническая ситуация	Предлагаемые мероприятия
Один эпизод венозного тромбоза в анамнезе (не обусловленный беременностью) с транзиторным фактором риска	активное наблюдение + компрессионная терапия или профилактические дозы НМГ + компрессионная терапия
Единичный идиопатический венозный тромбоз либо тромбоз при тромбофилии без продолжительной антикоагулянтной терапии в анамнезе или единичный тромбоз с дополнительным фактором риска в настоящее время	профилактические дозы НМГ при искусственной стимуляции яичников и до конца беременности + компрессионный трикотаж. При антитромбиновой недостаточности — более высокие дозы НМГ
Более одного эпизода тромбоза без тромбофилии без продолжительной антикоагулянтной терапии в анамнезе	профилактические дозы НМГ к началу стимуляции яичников и до конца беременности + компрессионный трикотаж
Эпизод тромбоза у женщин, получающих оральные антикоагулянты, т. е. имеющих дополнительные факторы риска (тромбофилию и т. д.)	переход с оральных антикоагулянтов на НМГ перед началом стимуляции яичников и до конца беременности + компрессионный трикотаж
Подтвержденная тромбофилия без эпизодов тромбоза	активное наблюдение + компрессионный трикотаж или профилактические дозы НМГ + компрессионный трикотаж. При клинически значимых тромбофилиях назначение фармакологической профилактики имеет большую доказательную базу
Факторы риска венозного тромбоза при стимуляции яичников, отсутствие тромбозов в анамнезе, тромбофилии наследственной или приобретенной	риск венозных тромбоэмболических осложнений оценивают индивидуально. В случае наличия множественных факторов риска (высокого индекса массы тела, иммобилизации, преэклампсии) или одного большого фактора риска — медикаментозная тромбопрофилактика посредством НМГ + компрессионная терапия
Синдром гиперстимуляции яичников	профилактические дозы НМГ + компрессионный трикотаж. При ненаступлении беременности тромбопрофилактика может быть прекращена после разрешения синдрома гиперстимуляции яичников. В случае наступления беременности терапия проводится весь I триместр, а при наличии дополнительных факторов риска — на протяжении всей беременности
Развивающийся тромбоз	терапевтические дозы НМГ (обычно минимум 6 месяцев), далее профилактические дозы на оставшийся срок беременности и терапевтические дозы в течение 6 недель после родов

Примечание. НМГ — низкомолекулярный гепарин.

Таблица 2

Рекомендуемые дозировки нефракционированного гепарина [18]

Дозировка	Режим применения
Профилактическая	5000 МЕ 2 раза в день
Средняя лечебная	2 раза в день в дозе, подобранной до целевого анти-Ха уровня 0,1–0,3 Ед/мл
Индивидуально подобранная	2 раза в день в дозе, необходимой для достижения средних значений АЧТВ терапевтического диапазона

Примечания.

1. Гепарин вводится подкожно.
2. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

тации и развития трофобласта [34]. Процесс имплантации до конца не изучен, тем не менее антикоагулянтную терапию предлагают в качестве профилактики у женщин с плацентарными осложнениями в анамнезе [20]. Учитывая высокие риски осложнений при использовании ВРТ, на прак-

тике часто применяют НМГ, также основываясь скорее на биологической «правдоподобности».

Селектины и гепарин

Инициация взаимодействия бластоцисты с эпителием эндометрия сходна с роллингом лейкоцитов. Считают, что селектины — молекулы клеточной адгезии — могут инициировать процесс имплантации [39].

Гепарин модулирует действие селективных. Гепарины, содержащие полигликаны с большим молекулярным весом, такие как далтепарин, тинзапарин, блокируют связывание селективных. Надропарин кальция, эноксапарин — гепарины с более легкими фрагментами — не влияют на функции селективных [36], поэтому теоретически являются препаратами выбора. При этом надропарин кальция обладает лучшей локальной переносимостью по сравнению с эноксапарином [18, 36].

Кадгерин и гепарин

Кадгерин — группа гликопротеидов, обеспечивающих кальций-зависимую клеточную адгезию. Е-кадгерин экспрессируется многими тканями, включая эндометрий. Экспрессия Е-кадгерина влияет на миграцию и инвазию вневорсинчатого трофобласта [13].

Рекомендуемые дозировки низкомолекулярного гепарина [18]

Дозировка	Препараты		
	далтепарин натрия	эноксапарин натрия	надропарин кальция
Профилактическая*	5000 МЕ 1 раз в день	40 мг 1 раз в день	0,3 мл 1 раз в день
Средняя лечебная*	5000 МЕ 2 раза в день	40 мг 2 раза в день	0,3 мл 2 раза в день
Индивидуально подобранная (подобранная по весу полная лечебная доза)	200 МЕ/кг 1 раз в день или 100 МЕ/кг 2 раза в день	1 мг/кг 2 раза в день	86 МЕ/кг 2 раза в день

* При избыточном весе пациентки может потребоваться корректировка дозы.
Примечание. Низкомолекулярный гепарин вводится подкожно.

Нефракционированный гепарин (НФГ) и НМГ вызывают снижение децидуальной экспрессии Е-кадгерина, что потенциально поддерживает дифференцировку внеклеточного трофобласта [30].

Инсулиноподобный фактор роста и гепарин

Инсулиноподобные факторы роста 1 и 2 (ИФР-1 и ИФР-2) также вовлечены в имплантацию и развитие плода [14].

НФГ и НМГ увеличивают содержание свободного ИФР-1 в дозозависимой манере, не влияя на общий ИФР-1 и ИФР-связывающий протеин [26]. *In vitro* ИФР-1 стимулирует миграцию клеток трофобласта, соответственно, локальное повышение уровня свободного ИФР-1 в сочетании со снижением содержания трансформирующего фактора роста (ТФР) под воздействием НМГ может способствовать успешной инвазии трофобласта [21]. Аналогично, увеличенная экспрессия ИФР-2 упрощает внедрение клеток внеклеточного цитотрофобласта в децидуальную оболочку и его васкуляризацию, как показано в эксперименте на мышах [28].

Цитокины и гепарин

Трансформирующий фактор роста. Различные цитокины вовлечены в регуляцию инвазии трофобласта. ТФР-β1–3 экспрессируются клетками как эндометрия, так и трофобласта и препятствуют пролиферации и инвазии трофобласта [22]. НМГ ингибирует экспрессию ТФР-β1 мезангиальными клетками, предотвращая усиленное связывание ядерных протеинов с регуляторным сайтом ТФР-β1-промоутера [40].

Интерлейкин 1 и гепарин. ТФР-β1-промоутер ИЛ-1 — провоспалительный цитокин, который также предположительно участвует в процессе имплантации [11]. Введение естественного ингибитора антагониста ИЛ-1-рецепторов предотвращает имплантацию бластоцисты у мышей, благодаря снижению уровней интегринов на эпителиальной поверхности в просвете спиральных сосудов [36]. Добавление ИЛ-1 к бластоцистам в культуре увеличивает эндометриальную экспрессию интегрин β3, что улучшает адгезию бластоцисты [33]. Влияние НФГ и НМГ на экспрессию ИЛ-1 трофобластом и бластоцистой не доказано, но сообщается о повышении экспрессии ИЛ-1 в лейкоцитах *in vitro* в ответ на введение гепаринов [8], что повышает вероятность аналогичных эффектов в эндометрии.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) и гепарин. ММП — семейство из 22 эндопротеаз, способных разрушать

компоненты внеклеточного матрикса и являющихся важными медиаторами клеточно-клеточных и клеточно-матриксных взаимодействий. В исследованиях *in vitro* удачная имплантация и плацентация обусловлены равновесием между экспрессией ММП трофобластом и их ингибированием естественными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [27].

Действие гепарина на ММП различно [38], но НМГ в терапевтических дозах индуцирует транскрипцию ММП-2 и ММП-9, необходимых для инвазии трофобласта, и экспрессию белков с сопутствующим снижением экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ [41]. Таким образом, НМГ способен улучшать инвазию трофобластных клеток, регулируя их деструктивные возможности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что гепарин участвует в регуляции гемостатических реакций, связанных с миграцией, имплантацией оплодотворенной яйцеклетки, развитием эмбриона и, соответственно, с искусственным оплодотворением. Однако необходимо понимать, что имплантация — мультифакториальный процесс с вовлечением эндокринных, паракринных, аутокринных и юстакринных механизмов, регулирующих межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия. Хотя изучение механизмов взаимодействия между развивающимся эмбрионом и эндометрием продолжается, сегодня известно, что гепарин потенциально может модулировать многие из них, включая успешную адгезию, пенетрацию развивающегося эмбриона. Более того, применение гепарина увеличивает частоту беременностей у женщин с повторными неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения и тромбофилией.

Вместе с тем необходимо проведение дополнительных исследований, подтверждающих описанный выше потенциал гепарина (в том числе его низкомолекулярных фракций) как средства, способствующего успешной имплантации, для обоснованного внесения его применения в рекомендации для всех женщин, прибегающих к вспомогательным репродуктивным технологиям, с целью повышения частоты наступления беременности и благоприятных исходов и снижения частоты осложнений гестации.

В настоящее время использование гепарина в клинической практике должно быть основано на данных доказательной медицины, обобщенных в международных клинических рекомендациях [18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К., Зайнулина М. С. Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений // *Акушерство и гинекология*. 2010. № 3. С. 3–9.
2. Баркаган З. С., Sanson В. J., Lensing А. W. А., Prins М. N. и др. Применение низкомолекулярных гепаринов при бере-

менности (международное многоцентровое исследование) // *Клин. фармакология и терапия*. 1998. Т. 7. № 4. С. 21–24.

3. Макария А. Д., Бицадзе В. О., Баймурадова С. М. Роль материнской и фетальной тромбофилии в формировании акушерской патологии // *Новые медицинские технологии в акушер-*

- стве, гинекологии и неонатологии. Материалы семинара / Под ред. Т. А. Федоровой. М., 2005. С. 52–56.
4. Сидельникова В. М. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике // Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии / Под ред. Т. А. Федоровой. М., 2005. С. 39–45.
 5. Al-Shawaf T., Grudzinskas J. G. Prevention and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2003. Vol. 17. N 2. P. 249–261.
 6. Andersen A. N., Goossens V., Gianaroli L., Felberbaum R. et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. N 6. P. 1513–1525.
 7. Balasch J., Creus M., Fábregues F., Cívico S. et al. Antiphospholipid antibodies and the outcome of pregnancy after the first in-vitro fertilization and embryo transfer cycle // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. N 5. P. 1180–1183.
 8. Call D. R., Remick D. G. Low molecular weight heparin is associated with greater cytokine production in a stimulated whole blood model // *Shock.* 1998. Vol. 10. N 3. P. 192–197.
 9. Chan W. S., Ginsberg J. S. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the 'ART' behind the clot // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. N 8. P. 1673–1677.
 10. Clark P., Brennand J., Conkie J. A., McCall F. et al. Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy // *Thromb. Haemost.* 1998. Vol. 79. N 6. P. 1166–1170.
 11. Dimitriadis E., White C. A., Jones R. L., Salamonsen L. A. Cytokines, chemokines and growth factors in endometrium related to implantation // *Hum. Reprod. Update.* 2005. Vol. 11. N 6. P. 613–630.
 12. Empson M., Lassere M., Craig J., Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 2. CD002859.
 13. Floridon C., Nielsen O., Holund B., Sundel L. et al. Localization of E-cadherin in villous, extravillous and vascular trophoblasts during intrauterine, ectopic and molar pregnancy // *Mol. Hum. Reprod.* 2000. Vol. 6. N 10. P. 943–950.
 14. Fowden A. L. The insulin-like growth factors and feto-placental growth // *Placenta.* 2003. Vol. 24. N 8–9. P. 803–812.
 15. Girardi G., Redecha P., Salmon J. E. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10. N 11. P. 1222–1226.
 16. Goldstajn M. S., Kovacević D. The effect of thrombophilia on pregnancy outcome and IVF success // *Coll. Antropol.* 2014. Vol. 38. N 4. P. 1153–1161.
 17. Greer I., Hunt B. J. Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues // *Br. J. Haematol.* 2005. Vol. 128. N 5. P. 593–601.
 18. Guyatt G. H., Akl E. A., Crowther M., Gutterman D. D. et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2012. Vol. 141. N 2. Suppl. P. S7–47.
 19. Harnett M. J. P., Bhavani-Shankar K., Datta S., Tsen L. C. In vitro fertilization-induced alterations in coagulation and fibrinolysis as measured by thromboelastography // *Anesth. Analg.* 2002. Vol. 95. N 4. P. 1063–1066.
 20. Jackson R. A., Gibson K. A., Wu Y. W., Croughan M. S. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis // *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 103. N 3. P. 551–563.
 21. Lacey H., Haigh T., Westwood M., Aplin J. D. Mesenchymally-derived insulin-like growth factor 1 provides a paracrine stimulus for trophoblast migration // *BMC Dev. Biol.* 2002. URL: <http://bmcdevbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-213X-2-5> (дата обращения — 15.09.2015).
 22. Lash G. E., Otun H. A., Innes B. A., Bulmer J. N. et al. Inhibition of trophoblast cell invasion by TGFβ1, 2, and 3 is associated with a decrease in active proteases // *Biol. Reprod.* 2005. Vol. 73. N 2. P. 374–381.
 23. Matsubayashi H., Sugi T., Arai T., Shida M. et al. Antiphospholipid antibodies in serum and follicular fluid: is there a correlation with IVF implantation failure? // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. N 11. P. 3043–3044.
 24. McGowan B. M., Kay L. A., Perry D. J. Deep vein thrombosis followed by internal jugular vein thrombosis as a complication of in vitro fertilization in a woman heterozygous for the prothrombin 3' UTR and factor V Leiden mutations // *Am. J. Hematol.* 2003. Vol. 73. N 4. P. 276–278.
 25. Miyakis S., Lockshin M. D., Atsumi T., Branch D. W. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. N 2. P. 295–306.
 26. Møller A. V., Jørgensen S. P., Chen J. W., Larnkjaer A. et al. Glycosaminoglycans increase levels of free and bioactive IGF-I in vitro // *Eur. J. Endocrinol.* 2006. Vol. 155. N 2. P. 297–305.
 27. Niu R., Okamoto T., Iwase K., Nomura S. et al. Quantitative analysis of matrix metalloproteinases-2 and -9, and their tissue inhibitors-1 and -2 in human placenta throughout gestation // *Life Sci.* 2000. Vol. 66. N 12. P. 1127–1137.
 28. Pringle K. G., Roberts C. T. New light on early post-implantation pregnancy in the mouse: roles for insulin-like growth factor-II (IGF-II)? // *Placenta.* 2007. Vol. 28. N 4. P. 286–297.
 29. Qublan H. S., Eid S. S., Ababneh H. A., Amarin Z. O. et al. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. N 10. P. 2694–2698.
 30. Quenby S., Mountfield S., Cartwright J. E., Whitley G. S. et al. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function // *Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 104. N 2. P. 354–361.
 31. Rogolino A., Coccia M. E., Fedi S., Gori A. M. et al. Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2003. Vol. 14. N 3. P. 277–282.
 32. Sailer T., Zoghalmi C., Kurz C., Rumpold H. et al. Anti-beta2-glycoprotein I antibodies are associated with pregnancy loss in women with the lupus anticoagulant // *Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 95. N 5. P. 796–801.
 33. Simón C., Gimeno M. J., Mercader A., O'Connor J. E. et al. Embryonic regulation of integrins beta 3, alpha 4, and alpha 1 in human endometrial epithelial cells in vitro // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. N 8. P. 2607–2616.
 34. Smith G. C., Stenhouse E. J., Crossley J. A., Aitken D. A. et al. Early-pregnancy origins of low birth weight // *Nature.* 2002. Vol. 417. N 6892. P. 916.
 35. Stefano V. D., Martinelli I., Rossi E., Battaglioli T. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis // *Br. J. Haematol.* 2006. Vol. 135. N 3. P. 386–391.
 36. Stevenson J. L., Choi S. H., Varki A. Differential metastasis inhibition by clinically relevant levels of heparins — correlation with selectin inhibition, not antithrombotic activity // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. N 19. Pt. 1. P. 7003–7011.
 37. Tarlatzis B. C., Zepiridis L., Grimbizis G., Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review // *Hum. Reprod. Update.* 2003. Vol. 9. N 1. P. 61–76.
 38. Tyagi S. C., Kumar S., Katwa L. Differential regulation of extracellular matrix metalloproteinase and tissue inhibitor by heparin and cholesterol in fibroblast cells // *J. Mol. Cell Cardiol.* 1997. Vol. 29. N 1. P. 391–404.
 39. Wang L., Brown J. R., Varki A., Esko J. D. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 110. N 1. P. 127–136.
 40. Weigert C., Brodbeck K., Häring H. U., Gambaro G. et al. Low-molecular-weight heparin prevents high glucose- and phorbol ester-induced TGF-beta 1 gene activation // *Kidney Int.* 2001. Vol. 60. N 3. P. 935–943.
 41. Zhao M. R., Qiu W., Li Y. X., Zhang Z. B. et al. Dual effect of transforming growth factor beta1 on cell adhesion and invasion in human placenta trophoblast cells // *Reproduction.* 2006. Vol. 132. N 2. P. 333–341. ■

Библиографическая ссылка:

Мурашко А. В., Мурашко А. А. Антикоагулянтная терапия при использовании вспомогательных репродуктивных технологий // *Доктор.Ру. Гинекология.* 2015. № 11 (112). С. 12–16.