

Вывод

В качестве вывода отметим, что этот 3-й этап рандомизированного испытания подтвердил, что эрибулин является безопасным лечением, обеспечивающим значительное увеличение общей выживаемости у женщин с предварительно лечившимся метастатическим раком молочной железы, по сравнению с имеющейся сегодня терапией цитотоксическими препаратами. Преимущества, продемонстрированные эрибулином в качестве монотерапевтического препарата в этих условиях означают, что эрибулин может стать новым стандартом лечения рака молочной железы в России, при этом необходима дальнейшая оценка эффективности препарата на ранних стадиях заболевания. Результаты исследования сви-

детельствуют о том, что эффективность цитотоксических агентов, направляемых точно в определенные цели, по-прежнему нуждается в оценке. Кроме того, эти результаты ставят под сомнение предположения, исходя из которых составлялась схема испытаний, и предполагают, что увеличение общей выживаемости возможно и достижимо при оценке новых методов лечения для женщин с предварительно лечившимся метастатическим раком молочной железы.

Литература

1. Программа "Женское здоровье" в Москве и Центральной России. http://www.hsph.harvard.edu/breastandhealth/files/ekaterina_bashta.pdf. Дата последнего обращения: сентябрь 2013 года.
2. Cortes J. et al. The Lancet. 2011; 377: 914–923.

Патогенетические аспекты применения низкомолекулярных гепаринов при наличии тромбофилии в рамках вспомогательных репродуктивных технологий

М.А.Литневская
Омская государственная медицинская академия, Омск

В статье рассмотрены аспекты применения низкомолекулярных гепаринов у женщин группы риска по тромботическим осложнениям в репродуктивной медицине.

Ключевые слова: генетическая тромбофилия, невынашивание беременности, антифосфолипидный синдром, низкомолекулярные гепарины, бемипарин.

Pathogenic Aspects of LMWH Administration in Case of Thrombophilia as a Part of Assisted Reproductive Technologies

М.А.Litnevskaya
Omsk State Medicine Academy, Omsk

Paper reviews issues on the use of low-molecular-weight heparins in women of high thrombotic risk in reproductive medicine.

Keywords: inherited thrombophilia, miscarriage, antiphospholipid syndrome, LMWH, bemiparin.

Важнейшее значение при желании супружеской пары стать родителями имеет возможность зачатия и способность вынашивания желанной беременности.

Проблема бесплодного брака во всем мире приобрела в настоящее время не только медицинское, но и существенное социально-демографическое значение. По данным ВОЗ, частота бесплодного брака составляет 10–15% от числа супружеских пар и имеется тенденция к росту этого показателя. В отдельных регионах России, по данным ряда эпидемиологических исследований, этот показатель с каждым годом увеличивается и приближается в настоящее время к 20%. В нашей стране эта проблема приобретает особую значимость в связи с прогрессивным снижением рождаемости в последние десятилетия [1–4].

Активное внедрение в клиническую практику программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона (ПЭ) делает актуальным повышение эффективности и профиля безопасности данных процедур для здоровья матери и будущего ребенка. Не каждая беременность приводит к материнству и после проведения этой высокотехнологичной методики.

Научные исследования, посвященные изучению физиологии и патологии системы гемостаза, дополнили сведения о механизмах различных видов тромбообразования, выявили ранее неизвестные наследственные дефекты системы гемостаза (тромбофилии) и некоторые иммунные формы тромбозов. По данным литературы, около 30% населения имеют генетические формы тромбофилии. Доказана важная роль этих нарушений в патогенезе различных видов патологии у матери и плода, привычном невынашивании беременности [5–7].

При проведении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) практически отсутствуют ограничения по отбору пациенток в программу ЭКО, несмотря на то, что индукция суперовуляции связана со значительной экзогенной гормональной нагрузкой на организм женщины с возможным развитием тяжелой формы синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и, как следствие этого, высоким

Сведения об авторе:

Литневская М.А. – к.м.н., ОГМА

риском тромбоэмболических осложнений [8]. Частота СГЯ при проведении ЭКО варьируется от 15 до 29% в зависимости от используемой схемы стимуляции суперовуляции (легкая степень – до 14%, средняя – до 11%, тяжелая – от 0,2 до 9%). При использовании «чистой схемы» (только человеческим менопаузальным гонадотропином – ЧМГ) частота этого осложнения составляет 15%, комбинированной схемы (антиэстрогенные препараты + ЧМГ) – 19%, при использовании а-Гл частота СГЯ в 1,5–2 выше, чем при применении других схем – 29% [9].

Неоспоримо доказано, что тромбозы магистральных сосудов и тромбоэмболия легочной артерии являются самыми серьезными осложнениями при тяжелых формах СГЯ и наиболее частыми причинами летальных исходов у данного контингента больных [10]. Описаны тромбозы глубоких вен конечностей, яремной, подключичной и нижней полой вен. Могут поражаться церебральные, позвоночные, подключичные, сонные, бедренные и брыжеечные артерии, аорта [8, 11].

При наличии генетических и приобретенных (антифосфолипидный синдром – АФС) форм тромбофилии могут иметь место субклинические аборт, что маскируется в виде бесплодия неясного генеза. У пациенток с бесплодием неясного генеза и неудачами ЭКО (при исключении всех других возможных причин бесплодия и неудач ЭКО) необходимо обследование на наличие скрытой тромбофилии, поскольку бесплодие в таких случаях может быть обусловлено ранними преембрионическими потерями вследствие дефектов имплантации оплодотворенной яйцеклетки [12, 13].

При возникновении беременности спонтанно, вне проведения процедуры ЭКО, возникает физиологическая активация внутрисосудистого свертывания крови.

При проведении стимуляции овуляции на уровне коагуляционных факторов влияют не столько уровни сывороточных концентраций эстрадиола (которые иногда в 10 раз выше, чем в регулярном физиологическом менструальном цикле), сколько биохимические изменения, развивающиеся после индукции овуляции хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ). Достоверно известно, что если после

стимуляции овуляции ЧМГ концентрация факторов свертывания крови в фазу пролиферации остается в пределах нормативных значений, то после индукции с помощью ХГЧ уровни фибриногена, факторов II, V, VII, VIII и IX, достоверно увеличиваются, хотя при этом уровень сывороточного эстрадиола снижен. Проведенные клинические исследования свидетельствуют, что эстрогены при стимуляции яичников прямо «не ответственны» за биохимические изменения, способствующие развитию СГЯ и гиперкоагуляции. После назначения ХГЧ обнаруживается активация не только коагуляционного каскада, но и фибринолиза, о чем свидетельствуют повышение концентрации плазминогена, снижение уровня ингибитора α_2 -плазмина и повышение концентрации фибрина/фибриногена (Д-димер). Этот «фибринолитический феномен» развивается спустя несколько дней после проявления «протромботического феномена». Такой отсроченный фибринолитический ответ свидетельствует о развитии так называемого репаративного фибринолиза в рамках компенсированного ДВС-синдрома (внутрисосудистого микротромбообразования) [12]. Следовательно, гормональная стимуляция суперовуляции при проведении программы ЭКО является мощным активирующим фактором запуска процесса патогенетического микротромбообразования в условиях уже имеющегося гиперкоагуляционного сдвига. Наличие недиагностированных процессов активации внутрисосудистого свертывания крови перед проведением программы ЭКО является предрасполагающим фактором развития таких осложнений, как СГЯ, невынашивание беременности, гестоз, плацентарная недостаточность, в патогенезе которых важным звеном является хронический ДВС-синдром [4].

В течение ряда последних лет выявлено существенное количество ранее неизвестных скрытых генетически обусловленных дефектов гемостаза, предрасполагающих к тромбообразованию и становящихся позитивными при возникновении запускающего фактора (мутация фактора V Leiden, мутация протромбина G20210A, синдром липких тромбоцитов, гипергомоцистеинемия и пр.) [14, 15].

К факторам риска венозных тромбозов в акушерской практике относятся: проведение стимуляции

Информация о препарате

ЦИБОР®

Бемипарин натрия

Раствор для подкожного введения 2500 МЕ, 3500 МЕ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика. Бемипарин натрия является антикоагулянтом прямого действия и относится к группе низкомолекулярных гепаринов. Снижение свертываемости крови под влиянием бемипарина натрия связано с тем, что он усиливает угнетающее действие антитромбина III на ряд факторов свертывания крови (Ха и в меньшей степени на IIa).

Фармакокинетика. Абсорбция и элиминация препарата описываются линейной кинетикой 1-го порядка. *Абсорбция:* после подкожного введения бемипарин натрия быстро всасывается, биодоступность составляет 96%. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в профилактических дозах – 2500 МЕ и 3500 МЕ – достигается через 2–3 ч с пиками активности порядка 0,34±0,08 и 0,45±0,07 МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность при введении препарата в вышеуказанных дозах не обнаруживается. Максимальная антифактор-Ха активность в плазме крови при введении препарата в терапевтических дозах – 5000, 7500, 10 000 и 12 500 МЕ – достигается через 3–4 ч с пиками активности порядка 0,54±0,06, 1,22±0,27, 1,42±0,19 и 2,03±0,25 МЕ антифактор-Ха/мл соответственно. Антифактор-IIa активность порядка 0,01 МЕ/мл была обнаружена при введении препарата в следующих дозах: 7500, 10 000 и 12 500 МЕ. *Элиминация:* при

введении бемипарина натрия в дозе 2500–12 500 МЕ период полувыведения составляет около 5–6 ч, поэтому препарат назначают 1 раз в сутки. В настоящее время данных, описывающих способность бемипарина натрия связываться с белками плазмы, его метаболизм и выведение у человека, не имеется.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- профилактика тромбоэмболии у пациентов при общехирургических вмешательствах и ортопедических операциях;
- профилактика тромбоэмболии у пациентов с высоким или умеренным риском тромбообразования (без хирургического вмешательства);
- вторичная профилактика рецидивов венозной тромбоэмболии у пациентов с тромбозом глубоких вен и преходящими факторами риска;
- профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при проведении гемодиализа.

Разделы: Режим дозирования, Противопоказания, Особые указания, Передозировка, Лекарственное взаимодействие, Состав, Характеристики – см. в инструкции по медицинскому применению препарата.

суперовуляции в программе ЭКО, сопряженное с гиперэстрогенией, возраст старше 35 лет, кесарево сечение, многочисленные роды, ожирение (масса тела больше 80 кг), иммобилизация и ограничение подвижности, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, заболевания сердца, нефропатический синдром и другая экстрагенитальная патология, гестозы, многоплодная беременность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбоз глубоких вен в анамнезе или легочная эмболия в связи беременностью, операцией или приемом оральных контрацептивов, АФС, генетические дефекты гемостаза, предрасполагающие к тромбозу, подавление лактации эстрогенами или длительный прием оральных контрацептивов до беременности [16, 17]. По обобщенным данным мировой литературы, на 1000 родов приходится от 2 до 5 тромботических осложнений [18].

Эффекты тромбофилии, генетически обусловленной, или у женщин с АФС, представляются как дефект имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта, неполноценная плацентация и, как следствие, эндотелиопатия [12, 19].

По данным разных авторов, генетические формы тромбофилии среди причин привычной потери беременности составляют 10–30%. Большинство исследований подтверждают, что более 50% беременных после ЭКО сталкиваются с проблемой невынашивания, особенно велик риск прерывания беременности в I триместре. Частота самопроизвольных выкидышей в I триместре при беременности, наступившей в результате ЭКО, достигает 21%. По данным работ [12, 20], нарушения, связанные с тромбофилией и неадекватным образованием фибрина, начинают формироваться еще на этапе имплантации оплодотворенной яйцеклетки, инвазии трофобласта, формирования плаценты, поэтому важно еще до зачатия проводить профилактику более поздних осложнений. Мутация протромбина G20210A впервые была описана Roort и соавт. в 1996 г., когда были обследованы 28 больных с семейным анамнезом. Риск возникновения тромбозов при этой мутации возрастает почти в 3 раза. Функциональные исследования в ряде случаев (почти у 87% с мутацией протромбина) выявляют повышенный уровень протромбина (>115%). Согласно данным мультицентрового трайла, проведенного в 9 странах, включавшего 5527 пациентов, была выявлена гетерозиготная форма мутации протромбина G20210A. Недавно были опубликованы данные о частом сочетании мутации гена протромбина и V фактора. Для сочетания этих факторов характерны очень ранние тромбозы в возрасте 20–25 лет, с увеличением тромбоэмболических осложнений при беременности и после родов [21].

В последние годы появились данные о важной роли гипергомоцистеинемии в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при различных заболеваниях, в том числе в акушерской практике [22]. Гипергомоцистеинемия рассматривается в настоящее время как фактор повышенного риска целого ряда акушерских осложнений, таких как привычные ранние потери беременности, раннее начало гестоза, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка внутриутробного развития, а также тромбозы и тромбоэмболии. Впервые резистентность к активированному протеину С (APC-R), как причина наследственной тромбофилии, была описана в 3 разных семьях Dahlbaeck и соавт. в 1993 г. Следствием этой мутации являются нарушения в функционировании системы протеина С, представляющей собой важ-

нейший естественный антикоагулянтный путь. В условиях нормы APC ингибирует коагуляцию путем расщепления ограниченного числа пептидных связей как в интактном, так и в активированном факторе V (FV/FVa), а также в VIII факторе (FVIII/FVIIIa). APC-зависимое расщепление FVa стимулируется протеином S и протеолитически модифицированного FV под действием APC.

По данным L.N.Meinardi и соавт. (1999), среди 228 носителей мутации риск прерывания в 2 раза выше, чем в группе женщин с невынашиванием, но не носителей мутации, 80% потерь беременности у носителей мутации были в I триместре и до 16 нед [23].

В исследовании S.Vaeg и соавт. (2000) сообщили, что риск выкидыша и бесплодия в 2,5 раза выше для носителей мутации V Leiden [24].

По данным A.Gerhardt и соавт. (2000), лейденская мутация наблюдалась у 44% женщин из 119 с тромбоэмболическими осложнениями при беременности.

Процесс имплантации, инвазии трофобласта и дальнейшее успешное функционирование плаценты являются сложным процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией, который объективно нарушается при тромбофилии, в том числе и в случае генетических дефектов свертывания [25]. Уровень ингибитора активатора плазминогена I (PAI-I) у лиц с 4G/4G почти на 25% выше, чем у лиц с 5G/5G. Мутация 4G/4G ассоциируется при этом с повышенным риском тромбозов. Кроме того, следует отметить, что ряд исследователей свидетельствует о высокой корреляции между мутацией 4G/4G и инсулинорезистентностью, которая часто сопровождается, как известно, и синдромом поликистозных яичников. Важно подчеркнуть, что высокий уровень PAI-1 (результат полиморфизма гена PAI-I 4G/4G) уже на этапе имплантации плодного яйца и инвазии трофобласта оказывает свое негативное влияние и способствует неполноценной инвазии и недостаточной инвазии трофобласта, что, в свою очередь, объясняет высокую частоту как ранних выкидышей, так и плацентарных аномалий и гестоза [12, 26]. АФА повышают экспрессию PAI-I и тканевого фактора (ТФ), что усиливает протромботические механизмы и снижает активность фибринолиза, что ведет к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта [12].

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания PAI-I, тканевого фактора и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов [27, 28]. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагии при инвазии трофобласта. В свою очередь эмбрион синтезирует активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов (t-PA и u-PA) и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Дозированное разрушение матрикса происходит с помощью ферментов, секретлируемых эмбрионом. Клетки эндометрия не фагоцитируются и не разрушаются, а как бы «отодвигаются» посредством контактного ингибирования. Освободившееся место занимает эмбрион. Влияя на синтез PAI-1 и ТФ (повышая их экспрессию), АФА усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что может вести к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта.

Антифосфолипидные антитела (АФА) напрямую или опосредованно, влияют на процесс имплантации и ранние эмбрионические стадии.

Согласно данным литературы [20], частота гибели эмбриона/плода без лечения у женщин с АФА составляет 80–95%.

В литературе имеются данные о том, что АФА обнаруживается в общей популяции с частотой 5–17%; значительно чаще встречаются при привычном невынашивании, заболеваниях органов малого таза, таких как эндометриоз, хронический сальпингоофорит и спаечный процесс, бесплодии неясного генеза, повторных неудачных попытках ЭКО. Предполагается возможная этиологическая роль АФА в генезе бесплодия и привычного выкидыша. АФА могут препятствовать развитию цитотрофобласта в синцитиотрофобласт на ранних сроках беременности [29].

При АФА имеет место циркуляция в крови антител, иммуноглобулинов класса М, G, A, к фосфолипидным детерминантам клеточных мембран. Эти антитела самостоятельно или при образовании комплексов с другими белками плазмы (так называемыми кофакторами – β_2 -гликопротеин-1, протромбин и др.) способны повреждать мембраны эндотелия, нарушая баланс в звене естественных антикоагулянтов и ингибиторов свертывания, и провоцировать тромбофилическую ситуацию.

Повреждающее действие может осуществляться АФА вследствие изменения адгезивных характеристик предимплантационного эмбриона, нарушения слияния синцития и снижения глубины инвазии трофобласта, а также подавления продукции ХГЧ.

Тромботические тенденции усиливаются за счет предоставления матриц для реакций свертывания [4, 26].

Инвазия трофобласта в спиральные артерии связана с продукцией ацетилглицеринового эфира фосфатидилохолина. Этот процесс нарушается при наличии АФА.

Таким образом, вышеизложенное показывает, что:

1. При проведении вспомогательных репродуктивных технологий (программы ЭКО и ПЭ) прием массивных доз препаратов для стимуляции супероуляции у пациенток, имеющих мультигенную форму тромбофилии (сочетание циркуляции АФА и генетических дефектов системы гемостаза) может являться причиной тромботических осложнений.
2. При наличии тромбофилии имеет место прерывание беременности на ранней эмбриональной стадии, что связано с влиянием тромбофилии на имплантацию плодного яйца, инвазию трофобласта и плацентацию.
3. При наличии факторов риска, которые возникают при проведении программы ВРТ в процессе стимуляции овуляции, понижается процент преодоления эмбрионического порога при наступлении беременности после ЭКО и повышается риск тромботических осложнений.

При выявлении активации внутрисосудистого свертывания крови базисной является противотромботическая терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ). Коррекция состояния системы гемостаза препаратами данной группы требует контроля исходного уровня тромбоцитов и динамического контроля этого показателя, с учетом возможного развития гепарининдуцированной тромбоцитопении.

Бемипарин является НМГ новой генерации. Препарат имеет среднюю молекулярную массу 3,6 кДа,

причем 74,6% фракций имеет массу 2–6 кДа, а доля гепариновых фракций с массой выше 6 кДа намного ниже, чем у других НМГ. Таким образом, бемипарин обладает наименьшей молекулярной массой из всех используемых сегодня НМГ. Именно низкомолекулярные фракции определяют анти-Ха-активность, а избыток средне- и высокомолекулярных фракций дает анти-Па-активность, т.е. активность в отношении тромбина, что повышает риск развития кровотечений. Анти-Ха-активность бемипарина составляет 80–110 МЕ/мг, а анти-Па-активность – 5–10 МЕ/мг, то есть соотношение анти-Ха/анти-Па-активности составляет 8:1. Биодоступность бемипарина, как и у остальных НМГ, очень высока и после подкожного введения достигает 96% [30–32].

В последнее время появились исследования, продемонстрировавшие эффективность бемипарина при ряде акушерских патологий и высокий профиль безопасности в акушерстве для профилактики тромбозов [33].

Известно проспективное исследование [34], в которое были включены 273 женщины младше 40 лет, перенесшие ранее репродуктивные неудачи. Пациенткам с тромбофилией выполнялась тромбопрофилактика бемипарином в дозе 3500 МЕ/сут. В итоге уровень благоприятных репродуктивных исходов в этой группе составил 55%, что позволило предположить положительную роль проведенной терапии бемипарином.

Учитывая экзогенную гормональную нагрузку при проведении стимуляции супероуляции в программе ЭКО и риск развития СГЯ, а также возможного возникновения тромботических осложнений, угрожающих жизни пациенток, необходим скрининг и контроль системы гемостаза не только для благополучного исхода беременности, но и для безопасности проведения вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО и ПЭ). Это позволит лечащему врачу иметь точку отсчета для начала медикаментозной терапии, определять дозу и кратность вводимого антикоагулянта (бемипарина), осуществлять контроль эффективности при проведении терапии и влиять на реализацию положительного репродуктивного исхода.

Литература

1. Балахонов А.В. Преодоление бесплодия. СПб.: 2000; 256.
2. Богатырева Р.В., Иркина Т.К., Репродуктивное здоровье и планирование семьи: социально-медицинские аспекты. Репродуктивное здоровье (руководство для врачей). К.: 1999; 5–8.
3. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения, перспективы. Пробл. репрод. 1999; 2: 6–9.
4. Очан А.С. Плазмаферез в подготовке женщин с трубно-перитонеальным бесплодием к проведению программы ЭКО (экстракорпорального оплодотворения) и ПЭ в полость матки. Дис. ... канд. мед. наук. М.: 2003.
5. Капанадзе М.Ю. Принципы профилактики тромбозомических осложнений после кесарева сечения в группах высокого риска. Акушерства и гинекология. 1999; 2: 26–30.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у больных с антифосфолипидный синдромом. Акуш. и гинек. 1999; 2: 13–17.
7. Баркаган З.С. Очерки антиромботической фармакопрофилактики и терапии. М.: 2000; 143.
8. Mc Gowan 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. Haematol. 2003 Aug; 73 (4): 276–278.
9. Beerendok C.C., Van Dop P.A., Braat D.D., Merkus J.M. Ovarian hyperstimulation syndrome: facts and fallacies. Obstet. Gynecol. Suerv. 1998; 53: 7: 439–449.

10. Kaaja R., Sieberg R., Titinen A. Severe OHSS and deep venous thrombosis. *Lancet*. 1989; 1213–1215.
11. Nakauchi-Tanaka T., Sohda S., Someya K. et al. Acquired haemophilia due to factor VIII inhibitors in ovarian hyperstimulation syndrome: case report. *Hum. Reprod.* 2003; 18: 3: 506–508.
12. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. М.: «Триада-Х», 2003.
13. Foad A., Ariel M., Israel Y., Ami A., Joseph B., Lessing and Michael J. Kupferminc. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. *Human Reproduction*. 2004 February; 19: 2: 368–370.
14. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Гениевская М. Г., Долгушина Н. В., Мищенко А. Л. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике. М.: Руссо. 2000; 343.
15. Grandone E., Colaizzo D., Vergura P., Cappucci F., Vecchione G., Lo Bue A., Cittadini E., Margaglione M. Age and homocysteine plasma levels are risk factors for thrombotic complications after ovarian stimulation. *Hum. Reprod.* 2004 Aug; 19 (8): 2004 Jun 03. P. 1796–1799.
16. Громько Г. Л., Зубжицкая Л. Б. Особенности течения и исходы беременностей у женщин с антифосфолипидным синдромом. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Екатеринбург. 1999.
17. Mc Coll M. D., Ramsay J. E., Tait R. C. et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Tromb. Haemost.* 1997; 78: 1183–1188.
18. Бицадзе В. О., Макацария А. Д. Патогенетическое обоснование и возможности применения низкомолекулярных гепаринов в акушерской практике. *Акуш. и гин.* 1999; 2: 37–41.
19. Бицадзе В. О., Баймурадова С. М., Макацария А. Д. Молекулярные механизмы тромбофилии как важнейшее звено патогенеза осложненных беременностей. Материалы VI Российского Форума «Мать и Дитя». М.: 2004; 29–30.
20. Макацария А. Д., Бицадзе В. О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. М.: Руссо, 2001; 703.
21. Gerhardt A., Scharf R. E., Beckmann M. W., Struve S., Bender H. G., Pillny M., Sandmann W., Zotz R. B. Prothrombin and factor V mutation in women with a history of thrombosis during pregnancy and puerperium. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (6): 374–380.
22. Доброхотова Ю. Э., Сухих Г. Т., Очан Т. Б., Файзуллин Л. З., Джобава Э. М. Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности. *Российский Вестник акушера-гинеколога*. 2004; 4: 3: 11–15.
23. Meinardi J. R., Middeldorp S., de Kam P. J., Koopman M. M., van Pampus EC, Hamulyak K., Prins M. H., Buller H. R., van der Meer J. Risk Of venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden with a concomitant inherited thrombophilic defect: a retrospective analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001 Dec; 2 (8): 713–20.
24. Bare S. N., Poka R., Balogh I., Ajzner E. Factor V Leiden as a risk factor for miscarriage and reduced fertility. *J. Obstet. Gynecol.* 2000 May; 40 (2): 186–190.
25. Джамолова Н. Г., Макацария А. Д. Гипергомоцистеинемия и фолатдефицитные состояния. Материалы VI Российского форума «Мать и Дитя». М.: 2004; 69.
26. Пшеничникова Т. Б., Макацария А. Д. Клиническое значение выявления генетической формы тромбофилии и антифосфолипидных антител у женщин с бесплодием, метаболическим синдромом и синдромом поликистозных яичников. Материалы 4 Российского форума «Мать и Дитя». М.: 2004; 454–7.
27. Asherson R. A., Zulman J., Hughes G. R., Pulmonary thromboembolism associated with procainamide induced lupus syndrome and anticardiolipin antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 1989; 82: 50–52.
28. Merrill J. T., Shen C, Gughani M., Lahita R. G., Mongey A. B. High prevalence of antiphospholipid antibodies in patients taking procainamide. *J. Rheumatol.* 1997; 24: 1083–1087.
29. Гатаулина Р. Г., Менжинская И. В., Ванько Л. В., Ежова Л. С., Батов А. Б., Сухих Г. Т. Антифосфолипидные антитела у больных с нарушением репродуктивной функции и доброкачественными образованиями яичников. Материалы IV Российского форума «Мать и Дитя». М.: 2002; 120–123.
30. Planes A. Review of bempiparin sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother.* 2003 Sep; 4 (9): 1551–61.
31. Chapman T. M., Goa K. L. Bempiparin: a review of its use in the prevention of venous thromboembolism and treatment of deep vein thrombosis. *Drugs*. 2003; 63 (21): 2357–77.
32. Falkon L, Gari M., Saenz-Campos D. et al. Kinetic behaviour of the TFPI and anti-FXa effects, after the injection of a LMWH (RO-11) in healthy subjects. *Thromb Haemost.* 1995 Apr; 73 (4): 728–9.
33. Gonzalez J. M. Use of bempiparin in pregnancy and puerperium. *LAB. FCOS. ROVI S.A. / MEDICAL DPT.* 2012; 12.
34. Sharif K. W., Ghunaim S. Management of 273 cases of recurrent implantation failure: results of a combined evidence-based protocol. *Reprod Biomed Online*. 2010 Sep; 21 (3): 373–80.