

В.О. Берестовий, А.М. Мартич, І.В. Сокол, О.О. Берестовий, Д.О. Говсєєв

Вплив антифосфоліпідних антитіл на ризик невдалої імплантації після запліднення *in vitro*

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.4(88): 14-18; doi 10.15574/PP.2021.88.14.

For citation: Berestoviy VO, Martych AM, Sokol IV, Berestoviy OO, Govsieiev DO. (2021). Effect of antiphospholipid antibodies on the risk of implantation failure after in vitro fertilization. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(88): 14-18. doi 10.15574/PP.2021.88.14.

Безпліддя — це унікальна патологія, оскільки стосується пари, а не однієї людини і є причиною комплексу медичних, соціальних, демографічних та економічних проблем. З активним розвитком допоміжних репродуктивних технологій попит на вирішення проблеми безпліддя суттєво виріс, хоча поширеність безпліддя залишається сталою, а це вказує на безліч «білих» плям у питаннях діагностики та лікування цієї патології і обумовлює пошук нових факторів ризику, критеріїв діагностики та алгоритмів лікування.

Мета — проаналізувати фактори, що можуть впливати на імплантацію, зокрема, наявність вовчакового антикоагулянту та антифосфоліпідних антитіл (АТ) у жінок із безпліддям, яким проведено запліднення *in vitro*.

Матеріали та методи. Обстежено 106 жінок зі встановленим діагнозом безпліддя, які проходили лікування із застосуванням додаткових репродуктивних технологій у період з вересня 2019 року по лютий 2021 року. Контрольну групу (групу 1) становили жінки, які отримували лікування безпліддя за стандартною схемою (контрольована оваріальна стимуляція, забір гамет, інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда та ембріотрансфер); основну групу (групу 2) — пацієнтки, які до стандартної схеми лікування додатково отримували антиагреганти, антикоагулянти та внутрішньовенні імуноглобуліни (Ig) класу G. У цьому дослідженні в обох групах визначено рівні вовчакового антикоагулянту та АТ.

Результати. За результатами дослідження не виявлено відмінностей між групами пацієнтів за показниками рівнів антитіл до фосфоліпідів (IgG), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового коагулянту — скринінг, підтвердження ($p > 0,05$). Відрізнявся тільки рівень АТ до бета-2-глікопротеїну IgM, який у пацієнток групи 1 в середньому становив 9,42 од/мл (5,86–12,35 од/мл), а групи 2 — 7,23 од/мл (3,14–10,58 од/мл), $p = 0,015$. Для клінічного розуміння впливу факторів, пов'язаних із ризиком невдалої імплантації, застосовано метод побудови та аналізу однофакторних моделей логістичної регресії. Під час аналізу не виявлено зв'язку ризику недосагнення успішного лікування з показниками рівнів антитіл до фосфоліпідів (IgG, IgM), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового коагулянту (скринінг, підтвердження) у двох групах пацієнток ($p > 0,05$ у всіх випадках).

Висновки. Наявність аутоантитіл (аАТ) і/або антифосфоліпідного синдрому під час встановлення факторів безпліддя є важливим компонентом алгоритму діагностичного пошуку причини безпліддя та звичного невиношування. Однак, за отриманими даними, наявність аАТ не впливає на процес імплантації, а також на лікування безпліддя.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: безпліддя, невдала імплантація, антифосфоліпідний синдром, допоміжні репродуктивні технології.

Effect of antiphospholipid antibodies on the risk of implantation failure after in vitro fertilization

V.O. Berestoviy, A.M. Martych, I.V. Sokol, O.O. Berestoviy, D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Infertility is a unique pathology because it concerns a couple, not one person, and is the cause of a whole range of medical, social, demographic and economic problems. With the active development of assisted reproductive technologies, the demand for solving the problem of infertility has grown significantly. However, the prevalence of infertility remains stable, indicating many «white» spots in the diagnosis and treatment of this pathology and determining the search for new risk factors, diagnostic criteria, and treatment algorithms.

Purpose — to analyze the factors that may affect implantation, namely the presence of lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies in women with infertility who have undergone in vitro fertilization.

Materials and methods. A survey of 106 women diagnosed with infertility underwent treatment with assisted reproductive technologies in September 2019 — February 2021. The control (1) group consisted of women who received infertility treatment according to the standard scheme: controlled ovarian stimulation, gamete collection, intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer. The main (2) group included patients who received aspirin, anticoagulants, and intravenous IgG immunoglobulins in addition to the standard treatment regimen. In the present study, levels of lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies were determined in both groups.

Results. The study found no differences between groups of patients in levels of antibodies (AB) to phospholipids (IgG), beta-2-glycoprotein (IgG, IgM) and lupus anticoagulant (screening, confirmation) in the two groups of patients ($p > 0,05$). Difference in two groups were in levels of AB to beta-2-glycoprotein IgM in controls, on average, 9.42 units/ml (5.86 units/ml — 12.35 units/ml), and in patients of main group — 7.23 units/ml (3.14 units/ml — 10.58 units/ml), $p = 0,015$. One-factor logistic regression models were used to clinically understand the influence of factors associated with the risk of implantation failure. The analysis did not reveal a connection between risk of implantation failure and levels of autoantibodies (aAB) to phospholipids (IgG, IgM), beta-2-glycoprotein (IgG, IgM) and lupus anticoagulant (screening, confirmation) in two groups of patients ($p > 0,05$ in all cases).

Conclusions. The presence of aAB and/or antiphospholipid syndrome during the establishment of infertility factors is an essential component of the algorithm for diagnostic search for the cause of infertility and miscarriage. However, based on the obtained data, the presence of aAB in the study does not affect the implantation process nor affects the treatment of infertility.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: infertility, implantation failure, antiphospholipid syndrome, assisted reproductive technologies.

Влияние антифосфолипидных антител на риск неудачной имплантации после оплодотворения *in vitro*

В.О. Берестовой, А.Н. Мартыч, И.В. Сокол, О.А. Берестовой, Д.А. Говсеев

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Бесплодие — это уникальная патология, поскольку касается пары, а не одного человека и является причиной комплекса медицинских, социальных, демографических и экономических проблем. С активным развитием вспомогательных репродуктивных технологий спрос на решение проблемы бесплодия существенно вырос, хотя распространенность бесплодия остается устоявшейся, что указывает на множество «белых» пятен в вопросах диагностики и лечения данной патологии и обуславливает поиск новых факторов риска, критериев диагностики и алгоритмов лечения.

Цель — проанализировать возможные факторы влияния на имплантацию, а именно, наличие волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител (АТ) у женщин с бесплодием, которым проведено оплодотворение *in vitro*.

Материалы и методы. Обследованы 106 женщин с установленным диагнозом бесплодия, проходивших лечение с применением вспомогательных репродуктивных технологий в период с сентября 2019 года по февраль 2021 года. Контрольную группу (группу 1) составили женщины, получавшие лечение бесплодия по стандартной схеме (контролируемая овариальная стимуляция, забор гамет, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида и эмбриотрансфер); основную группу (группу 2) — пациентки, которые, кроме стандартной схемы лечения, также получали антиагреганты, антикоагулянты и внутривенные иммуноглобулины (Ig) класса G. В этом исследовании в обеих группах определены уровни волчаночного антикоагулянта и антифосфолипидных антител.

Результаты. По результатам исследования не выявлено отличий между группами пациентов по показателям уровней АТ к фосфолипидам (IgG), бета-2-гликопротеину (IgG, IgM) и волчаночному коагулянту — скрининг, подтверждение ($p > 0,05$). Отличался только уровень АТ к бета-2-гликопротеину IgM, составивший у пациенток группы 1 в среднем 9,42 ед/мл (5,86–12,35 ед/мл), а группы 2 — 7,23 ед/мл (3,14–10,58 ед/мл), $p = 0,015$. Для клинического понимания влияния факторов, связанных с риском неудачной имплантации, использован метод построения и анализа однофакторной модели логистической регрессии. При проведении анализа не выявлена связь риска не достижения успешного лечения с показателями уровней аутоантител (аАТ) к фосфолипидам (IgG, IgM), бета-2-гликопротеинам (IgG, IgM) и волчаночному коагулянту (скрининг, подтверждение) в двух группах пациенток ($p < 0,05$ во всех случаях).

Выводы. Наличие аАТ и/или антифосфолипидного синдрома при установлении факторов бесплодия является важным компонентом алгоритма диагностического поиска причины бесплодия и привычного невынашивания. Однако, по полученным данным, наличие аАТ не влияет на процесс имплантации, а также на лечение бесплодия.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом участвующего учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: бесплодие, неудачная имплантация, антифосфолипидный синдром, вспомогательные репродуктивные технологии.

Вступ

Безпліддя можна визначити як неможливість завагітніти після 12 місяців незахищеного статевого життя. Частота виникнення сягає близько 10% у пар дітородного віку [2]. Існує безліч факторів, що можуть спричинити безпліддя: порушення овуляції, оклюзія маткових труб, чоловічий фактор, спайкові процеси органів малого тазу, ендометріоз, гіперпролактинемія, вроджені та набуті аномалії жіночих статевих органів, перенесені інфекції, імунні порушення тощо.

Автоімунні захворювання не можна вважати вагомим фактором безпліддя, і зазвичай під час діагностичного пошуку причин безпліддя це ігнорують. Слід зазначити, що автоімунні процеси доволі тісно пов'язані з безпліддям та порушенням імплантації, як при антифосфолипідному синдромі (АФС) [2,8]. Порушення імплантації при АФС може слугувати однією

з причин ідіопатичного безпліддя [7]. Безпосередній вплив аутоантител (аАТ) на бета-2-глікопротеїн може призводити до розпаду молекул адгезії фосфоліпідів між різними елементами трофобласта. Загалом аАТ, вовчаковий антикоагулянт (ВА) причетні до порушення імплантації шляхом підвищення протромботичних ефектів системи гемостазу [1]. Однак користь діагностики АФС у жінок із безпліддям не встановлена.

У цьому дослідженні визначено антитіла до фосфоліпідів (IgG, IgM), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM), вовчакового антикоагулянту (скринінг, підтвердження) та проаналізовано фактори, що впливають на успішну імплантацію.

Мета дослідження — проаналізувати фактори, що можуть впливати на імплантацію, зокрема, наявність ВА та антифосфолипідних АТ у жінок із безпліддям, яким проведено запліднення *in vitro*.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне дослідження клініко-лабораторних та анамнестичних даних 106 пацієток із безпліддям, які проходили обстеження та лікування із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій у період 2019–2021 рр. Встановлення діагнозу безпліддя, а також обстеження та лікування здійснено згідно з чинними наказами МОЗ України від 09.09.2013 № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» та від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні». Пацієток рандомізовано розподілено на групи: 1 – контрольна (54 пацієтки, яких лікували за стандартною схемою: оваріальна стимуляція, забір гамет, інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїда та ембріотрансфер); 2 – основна група (52 пацієтки, яких лікували за стандартною та удосконаленою схемою підтримувальної терапії: внутрішньовенні імуноглобуліни (Ig) класу G, аспірин, низькомолекулярні гепарини).

Критерії залучення до дослідження: 1) встановлене безпліддя; 2) інформована згода жінки на дослідження.

Критерії вилучення з дослідження: 1) чоловічий фактор безпліддя; 2) серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, захворювання печінки, щитоподібної залози, легень; 3) злоякісні новоутворення або курс терапії онкологічних процесів; 4) алкогольна та нікотинова залежність, когнітивні порушення; 5) тяжкі інфекційні захворювання (ВІЛ-інфекція, туберкульоз, сифіліс, вірусні гепатити В та С); 6) гостре інфекційне захворювання під час дослідження.

Пацієткам групи 1 призначено підтримувальну терапію від дати проведення оваріаль-

ної пункції: антиагреганти (аспірин – 100 мг/добу безперервно від дати призначення); низькомолекулярні гепарини (енوکсапарин – 0,2 мл підшкірно безперервно від дати призначення) та препарат внутрішньовенних IgG (дозування – 400 мг/кг, одноразово). На 18-й день циклу проведено ембріотрансфер.

Для виявлення рівня ВА проведено забір крові у пробірки з цитратом натрію (Vacutainer, Becton Dickinson), плазму готували шляхом центрифугування Q1 (двічі по 3000 об/хв протягом 10 хв), фракції цільної крові та плазми зберігали за температури -80°C . Скринінг на ВА включав активований частковий тромбопластиновий час із реагентом, чутливим до ВА, розведений протромбіновий час (розведення тромбопластину в CaCl_2 1/500) та розведений час з отрутою гадюки Рассела (dRVVT). Крок верифікації складався з тесту на основі dRVVT з додаванням екзогенних фосфоліпідів та без них.

Імуноферментний аналіз використано для визначення АТ до фосфоліпідів (IgG, IgM) та бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM). Рівні АТ визначено за допомогою Orgentec ELISA. Під час кожного імуноферментного аналізу зразки протестовано у трьох лунках: дві – з антигеном, одна – без нього. До кожного пробігу включено один негативний і два позитивних контролі. Позитивний контроль був у пацієнтів з АФС, а негативний – у здорового донора крові.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Проведено статистичний аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику невдалої імплантації. Під час

Таблиця 1

Рівні антитіл до фосфоліпідів (IgG, IgM), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового коагулянту (скринінг, підтвердження) у двох групах пацієток

Показник	Група 1, n=54	Група 2, n=52	Рівень значущості відмінності, p
aAT (IgG), од/мл	8,42 (4,86–11,35)	6,71 (4,11–9,73)	0,106
aAT (IgM), од/мл	9,42 (5,86–12,35)	7,23 (3,14–10,58)	0,015
АТ до бета-2-глікопротеїну (IgG), од/мл	24,98 (16,68–31,81)	24,4 (13,48–33,13)	0,877
АТ до бета-2-глікопротеїну (IgM), од/мл	23,73 (13,35–32,26)	25,52 (16,78–32,51)	0,259
Вовчаковий антикоагулянт (скринінг), с	41,16 (35,54–45,80)	41,12 (34,61–46,07)	0,957
Вовчаковий антикоагулянт (підтвердження), с	40,16 (34,54–44,80)	39,57 (34,24–44,19)	0,742

Таблиця 2

Аналіз однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику невдалої імплантації

Факторна ознака	Коефіцієнт моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0, p	Відношення шансів (95% довірчий інтервал)
aAT (IgG), од/мл	0,054±0,054	0,318	–
aAT (IgM), од/мл	0,050 0,049	0,311	–
АТ до бета-2-глікопротеїну (IgG), од/мл	0,004±0,020	0,818	–
АТ до бета-2-глікопротеїну (IgM), од/мл	0,004±0,020	0,852	–
Вовчаковий антикоагулянт (скринінг), с	0,029±0,034	0,404	–
Вовчаковий антикоагулянт (підтвердження), с	0,036±0,037	0,326	–

аналізу результатів застосовано статистичний пакет «EZR v. 1.54» (графічний інтерфейс до «R statistical software v. 4.0.3», R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), обробку результатів здійснено за загально-прийнятими методиками. Критичний рівень значущості прийнято рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Загалом 106 пацієток обстежено на наявність антифосфоліпідних АТ. За результатами дослідження не виявлено відмінностей між групами пацієнтів за показниками рівнів АТ до фосфоліпідів (IgG, IgM), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) і вовчакового коагулянту (скринінг, підтвердження), ($p > 0,05$). Відрізнявся тільки рівень АТ до бета-2-глікопротеїну IgM у пацієток групи 1, який у середньому становив 9,42 од/мл (5,86–12,35 од/мл), а групи 2 – 7,23 од/мл (3,14–10,58 од/мл), $p = 0,015$. Для подальшого аналізу цю відмінність враховано. У таблиці 1 наведено показники рівнів АТ до фосфоліпідів (IgG, IgM), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового коагулянту (скринінг, підтвердження) у двох групах пацієток ($p > 0,05$).

Для клінічного розуміння впливу факторів, пов'язаних із ризиком невдалої імплантації, застосовано метод побудови та аналізу однофакторних моделей логістичної регресії. У таблиці 2 наведено результати аналізу для шести показників.

Під час аналізу не виявлено зв'язку ризику недосягнення успішного лікування з показниками рівнів АТ до фосфоліпідів (IgG, IgM), бета-2-глікопротеїну (IgG, IgM) та вовчакового коагулянту (скринінг, підтвердження) у двох групах пацієток ($p > 0,05$ у всіх випадках). Після лікування 29 (53,7%) пацієток групи 1

(контрольної) та 21 (40,4%) пацієтка групи 2 (основної) не завагітніли, що свідчить про відсутність впливу досліджуваних показників на результативність лікування.

Антифосфоліпідні антитіла належать до сімейства аутоантитіл, асоційованих з ускладненнями вагітності, у тому числі мертвонародженням та повторними викиднями [1,4]. Поширеність антифосфоліпідних антитіл у безплідних жінок коливається від 4% до 66% [5]. Таку розбіжність у різних джерелах можна пояснити відсутністю стандартизації аналізу, панелью антитіл і популяцією пацієнтів.

У дослідженні виявлено, що ці чинники не є факторами успішної імплантації, як у групі 1, так і в групі 2, проте це не означає, що вони не впливають на виникнення акушерських ускладнень.

Бета-2-глікопротеїн є основним антигеном АФС, він синтезується гепатоцитами, клітинами ендотелію та клітинами трофобласта. Існуючі дані свідчать, що цей протеїн має безліч механізмів адаптації у вигляді різних конформацій, зокрема кругової, S-подібної та J-подібної конформації, а це сприяє його антикоагулянтним властивостям та складності лабораторної діагностики [6]. Також декілька досліджень показали, що антитіла до бета-2-глікопротеїну можуть відігравати роль основних патогенних антитіл в акушерському АФС [3]. Ці антитіла спричиняють тромбоз кровеносних судин плаценти, порушення функції трофобласта у період перімплантації та зумовлюють дисбаланс материнських гормонів [4,9]. Наявність антифосфоліпідних АТ, зокрема до бета-2-глікопротеїну, не пояснює невдалої імплантації, проте їх слід розглядати як загрозливий фактор успішної вагітності в цілому.

Висновки

Наявність аАТ і/або АФС під час встановлення факторів безпліддя є важливим компонентом алгоритму діагностичного пошуку причини безпліддя та звичного невиношування.

Однак, за отриманими даними, наявність аАТ не впливає на процес імплантації, а також на лікування безпліддя.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Backos M, Rai R, Regan L. (2002). Antiphospholipid antibodies and infertility. *Human Fertility*. 5 (1): 30–34.
2. Carp HJ, Selmi C, Shoenfeld Y. (2012). The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *Journal of autoimmunity*. 38 (2–3): J266–J74.
3. Danowski A, Kickler TS, Petri M. (2006). Anti-beta2-glycoprotein I: prevalence, clinical correlations, and importance of persistent positivity in patients with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 33 (9): 1775–1779.
4. Di Simone N, Raschi E, Testoni C, Castellani R, D'Asta M, Shi T et al. (2005). Pathogenic role of anti-β2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid associated fetal loss: characterisation of β2-glycoprotein I binding to trophoblast cells and functional effects of anti-β2-glycoprotein I antibodies in vitro. *Annals of the rheumatic diseases*. 64 (3): 462–467.
5. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA. (2000). Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 73 (2): 330–333.
6. Ninivaggi M, Kelchtermans H, Lindhout T, de Laat B. (2012). Conformation of beta2glycoprotein I and its effect on coagulation. *Thrombosis research*. 130: S33–S36.
7. Sauer R, Roussev R, Jeyendran RS, Coulam CB. (2010). Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertility and sterility*. 93 (7): 2441–2443.
8. Shoenfeld Y, Carp HJ, Molina V, Blank M, Cervera R, Balasch J et al. (2006). Autoantibodies and prediction of reproductive failure. *American Journal of Reproductive Immunology*. 56 (5–6): 337–344.
9. Stern C, Chamley L, Hale L, Kloss M, Speirs A, Baker HG. (1998). Antibodies to β2 glycoprotein I are associated with *in vitro* fertilization implantation failure as well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. *Fertility and sterility*. 70 (5): 938–944.

Відомості про авторів:

Берестовий Владислав Олегович — асистент каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38(044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0002-5880-770X>.

Мартич Андрій Миколайович — лікар акушер-гінеколог, КНП «Київський міський пологовий будинок №5». Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 275-80-77. <https://orcid.org/0000-0002-0945-7141>.

Сокол Інна Вікторівна — асистент каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-6667-1913>.

Берестовий Олег Олександрович — к.мед.н., Медичний центр ТОВ Materі Clinic, Адреса: Україна, м. Київ, вул. П. Калнишевського, 7А; тел. +38 (067) 333-77-33. <https://orcid.org/0000-0002-5118-5530>.

Говсєєв Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, просп. В. Лобановського, 2; тел. +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 16.07.2020 р.; прийнята до друку 07.12.2021 р.



Шановний колего!

Ми прагнемо підвищити обізнаність про тромбоз, включаючи його причини, фактори ризику, симптоми та доказову профілактику і лікування. Зрештою, ми прагнемо зменшити смертність та інвалідність, спричинену цим станом.

Наша місія підтримує глобальну ціль Всесвітньої Асамблеї охорони здоров'я щодо скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань на 25 відсотків до 2025 року.

**Долучайтесь! Збережемо здоров'я нації!
Обізнаний сьогодні — врятований завтра!
Разом ми сила!**

EYES OPEN TO THROMBOSIS

wtd-ukraine.org