

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГРАММ ВРТ У ПАЦИЕНТОК С НАСЛЕДСТВЕННОЙ И ПРИОБРЕТЕННОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ

Н. Подзолкова, доктор медицинских наук, профессор,
Ю. Колода, кандидат медицинских наук,
В. Даньшина
 РМАПО, Москва
E-mail: noname_@inbox.ru

Целью исследования было повысить эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у 60 пациенток с наследственной и приобретенной тромбофилией и неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

Ключевые слова: тромбофилии, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, низкомолекулярные гепарины.

По данным многочисленных исследований, каждая 6-я семейная пара в мире сталкивается с проблемой бесплодия. В отдельных регионах России частота бесплодия с каждым годом увеличивается и приближается в настоящее время к 20% (этот показатель – критический). Учитывая социальную, демографическую и экономическую важность проблемы, для лечения бесплодия применяют самые современные методы.

Ввиду возможности наступления беременности в ситуациях, когда спонтанное зачатие невозможно, ежегодно увеличивается число циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Однако, несмотря на интенсивное развитие репродуктивной медицины, показатели эффективности программ ВРТ из года в год остаются неизменными (в 2011 г. – 32,7%) [4]. Примерно у 30% супружеских пар наблюдаются повторные неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

На исход программ ВРТ влияют многие факторы, в частности возраст супругов, избыточная масса тела, сниженный овариальный резерв, эндокринные нарушения, снижение рецептивности эндометрия, число и качество переносимых эмбрионов [1, 13]. В последние годы активно обсуждается роль в патогенезе бесплодия тромбофилии, нарушений имплантации и повторных неудачных попыток ЭКО [3, 5, 7], что во многих работах нашло клиническое подтверждение [2, 3, 6, 9, 10, 12, 14]. Однако встречаются и исследования, в которых не удалось напрямую связать тромбофилию и повторные неудачи ЭКО [15].

Единственный систематический обзор и метаанализ, оценивающий связь между тромбофилией и исходами программ ВРТ, был опубликован М. Di Nisio и соавт. лишь в 2011 г. Отмечено, что частота мутаций V фактора гемостаза (Лейдена) у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе значимо выше, чем у фертильных пациенток и женщин, забеременевших после ЭКО (отношение шансов – ОШ – 3,08; 95% доверительный интервал – ДИ – 1,77–5,36). Связь между остальными тромбофилическими состояниями и неудачами ВРТ выявить не удалось. Однако авторы метаанализа отмечают очень высокую степень гетерогенности исследований (75%) [11].

Кокрановские обзоры по проблеме неудачных исходов программ ЭКО и тромбофилий отсутствуют. Однако в 2013 г.

Akhtar и соавт. был проведен Кокрановский обзор по проблеме использования гепаринов в программах ВРТ. В обзор вошли результаты 386 пациенток; установлена связь между периимплантационным применением низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в протоколах ЭКО и достоверным увеличением частоты наступления беременности в сравнении с таковой в контрольных группах (ОШ – 1,61; 95% ДИ – 1,03–2,53). В то же время авторы отметили, что делать окончательные выводы нельзя, так как включенные в обзор исследования отличались высокой степенью гетерогенности и низким качеством; выявлено большое количество побочных эффектов НМГ – кровотечение, тромбоцитопения, аллергические реакции [8].

В настоящее время нет единого мнения о роли тромбофилии в патогенезе имплантационных потерь и бесплодия, нет и единых подходов к ведению пациенток с тромбофилией во время подготовки к протоколу ЭКО. Ввиду неоднозначности результатов исследований клинические рекомендации медицинских обществ в разных странах различаются, а в России, к сожалению, отсутствуют.

Нами проведено исследование с целью повысить эффективность ЭКО у пациенток с наследственной и приобретенной тромбофилией. В исследование были включены 60 таких пациенток с ≥ 1 неудачными попытками ЭКО в анамнезе. В группу сравнения вошли 30 женщин с наследственной или приобретенной тромбофилией, проходивших лечение бесплодия с помощью ВРТ, которые забеременели с 1-й попытки.

Группы были сопоставимы по среднему возрасту пациенток: в основной группе – 33,4 \pm 4,4 года, в группе сравнения – 32,3 \pm 3,4 года. Продолжительность бесплодия в 1-й группе составила 6,3 года, во 2-й – 3,8 года. Достоверных различий по исходному уровню фолликулостимулирующего гормона и этиологии бесплодия между группами не было. Среднее число неудачных попыток ЭКО в 1-й группе – 2,5. У всех пациенток применена стандартная схема обследования перед ЭКО (приказ Минздрава №107н). Все пациентки прошли обследование на тромбофилию; выполнялась гемостазиограмма; оценивался уровень D-димера в крови до и во время индукции супер-овуляции, после переноса эмбрионов и при наступлении беременности. Патология эндометрия была исключена по данным гистероскопии и гистологического исследования эндометрия. Статистический анализ осуществлялся с помощью программы Statistica for Windows 7.0 (StatSoft Inc.).

Изолированная наследственная тромбофилия в основной группе была диагностирована у 56,7% пациенток, что значимо меньше, чем в группе сравнения – 80,0% ($p < 0,01$). Изолированная приобретенная тромбофилия выявлена у 15% пациенток 1-й группы и у 6,7% – 2-й. Сочетание наследственной и приобретенной тромбофилии чаще встречалось в основной группе (28,3%), чем у женщин в группе сравнения (13,3%).

При анализе структуры наследственной тромбофилии у 3 (5,0%) пациенток основной группы выявлен гетерозиготный вариант мутации *G1691A* гена V фактора гемостаза (Лейдена), у 8,3% – гетерозиготный вариант мутации гена протромбина, у 38,3% – гетерозиготный вариант полиморфизма 4G/5G гена *PAI-1*, у 23,3% – гомозиготный вариант. У 13,3% обследованных выявлена мутация *C667T* гена *MTHFR* в гомозиготной форме, а у 35,0% – гетерозиготная форма этой мутации. Другие полиморфизмы генов системы гемостаза встречались в 60% наблюдений (табл. 1). Сочетание нескольких вариантов полиморфизмов генов обнаружено у 86,7% пациенток.

При анализе структуры наследственной тромбофилии у 13,3% пациенток группы сравнения выявлен гомозиготный вариант полиморфизма 4G/5G гена *PAI-1*, у 20,0% – гетеро-

зиготный, у 49,9% обнаружена мутация *C667T* гена *MTHFR* в гетерозиготной форме; гомозиготная форма этой мутации не встречалась. Другие полиморфизмы генов системы гемостаза выявлены в 20% наблюдений (см. табл. 1). У 60% пациенток несколько вариантов полиморфизмов генов сочетались.

Таким образом, несмотря на то, что изолированная наследственная тромбофилия у пациенток с неудачными по-

пытками ЭКО встречается реже, они характеризуются более высокой частотой комбинированных тромбофилий и преобладанием более тяжелых мутаций генов гемостаза.

Анализ структуры приобретенной тромбофилии (табл. 2) показал, что при неудачных попытках ЭКО чаще встречается антифосфолипидный синдром (АФС) и выявляются антитела к хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ).

Всем пациенткам проводилась индукция суперовуляции по короткому или длинному протоколу в программе ЭКО/интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ИКСИ).

Была проведена оценка методов повышения эффективности ВРТ у пациенток с тромбофилией и неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Для этого пациентки из основной группы с наследственными и (или) приобретенными тромбофилиями были разделены на 3 подгруппы. В подгруппе 1А (n=21) перенос 2 эмбрионов осуществлялся в свежем цикле после стандартной индукции суперовуляции в программе ЭКО/ИКСИ. В подгруппе 1В был выполнен криоперенос 1 или 2 эмбрионов на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Подгруппу 1С (n=24) составили пациентки, которым криоперенос выполнялся в естественном цикле.

Исходная концентрация D-димера в крови до начала программы ВРТ у пациенток всех 3 подгрупп была в пределах нормальных значений. В подгруппе 1А у 23,8% женщин на фоне стимуляции суперовуляции отмечалось повышение уровня D-димера в крови в среднем в 3,8 раза. В подгруппах 1В и 1С во время подготовки к криопереносу повышения уровня D-димера не наблюдалось.

Синдром гиперстимуляции яичников отмечен у 5,0% пациенток с неудачными попытками ЭКО и тромбофилиями в анамнезе. После переноса эмбрионов в подгруппе 1А уровень D-димера в крови оказался выше нормы (в среднем в 2,8 раза) у 23,8% пациенток. В криоциклах повышение уровня D-димера в крови после переноса эмбрионов было выявлено у 5 (12,8%) пациенток на фоне ЗГТ (в 2,2 раза); у 2 из этих пациенток обнаружена комбинированная тромбофилия: сочетание гетерозиготного полиморфизма PAI-1 и АФС и у 3 – изолированный АФС. При криопереносе эмбрионов в естественном цикле повышения уровня D-димера не отмечено.

Периимплантационную терапию НМГ получали 81% пациенток подгруппы 1А, 93,3% – подгруппы 1В и 95,8% – подгруппы 1С, дополнительно антиагрегантную терапию – соответственно 38; 66,7 и 62,5% женщин. Несмотря на отсутствие повышения уровня D-димера после переноса криоэмбрионов в естественном цикле, НМГ назначали с профилактической целью, учитывая данные последнего Кокрановского обзора [8]. В случае повышения уровня D-димера дозу НМГ увеличивали и продолжали терапию до стабилизации показателей. Антиагрегантную терапию назначали при выявлении тяжелых мутаций генов гемостаза, а также при выраженном АФС.

Плазмаферез проводили пациенткам с выраженным АФС или при наличии полиморфизма гена фибриногена. На этапе подготовки к программе ЭКО плазмаферез был выполнен у 9,5% пациенток из подгруппы 1А, у 13,3% – из подгруппы 1В и у 12,5% – из подгруппы 1С.

Частота наступления беременности у пациенток с тромбофилией и неудачными попытками ЭКО в анамнезе составила 46,7%; при этом все забеременевшие пациентки получали терапию НМГ.

Частота наступления беременности после криопереноса эмбрионов в естественном цикле оказалась значимо выше, чем после криопереноса на фоне ЗГТ или переноса эмбрионов в свежем цикле (соответственно 54,2; 40 и 33,3%; p<0,01).

Таблица 1

Структура наследственной тромбофилии, %

Исследуемые полиморфизмы генов	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=30)	p
Мутация <i>G1691A</i> гена <i>V</i> фактора гемостаза (Лейдена):			
гомозигота	0	0	0,061
гетерозигота	5,0	0	
Мутация <i>G20210A</i> гена <i>II</i> фактора гемостаза (протромбина):			
гомозигота	0	0	0,023
гетерозигота	8,3	0	
Мутация <i>C667T</i> гена метилентетрагидрофолатредуктазы (<i>MTHFR</i>):			
гомозигота	13,3	0	0,005
гетерозигота	35,0	49,9	
Полиморфизм 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (<i>PAI-1</i>):			
гомозигота	23,3	13,3	>0,05
гетерозигота	38,3	20,0	
Полиморфизм G455A гена фибриногена:			
гомозигота	0	0	>0,05
гетерозигота	8,3	13,3	
Полиморфизм гена тромбоцитарного рецептора гликопротеина 1А:			
гомозигота	0	0	>0,05
гетерозигота	5,0	0	
Полиморфизм гена тромбоцитарного рецептора гликопротеина 1В:			
гомозигота	0	0	–
гетерозигота	6,7	6,7	
Полиморфизм XII фактора гемостаза:			
гомозигота	0	0	>0,05
гетерозигота	8,3	13,3	
Полиморфизм XIII фактора гемостаза:			
гомозигота	0	0	–
гетерозигота	10,0	0	

Таблица 2

Структура приобретенной тромбофилии, %

Выявленные антитела	1-я группа (n=60)	2-я группа (n=30)	p
К кардиолипинам	20	–	<0,001
К фосфатидилсерину	5	–	>0,05
К фосфатидилхолину	10	–	0,012
К β ₂ -гликопротеину	10	6,7	>0,05
К протромбину	–	13,3	0,005
К ХГЧ	10	–	0,012

Необходимо отметить, что 86,7% беременностей, наступивших после криопереноса в естественном цикле, сопровождались сочетанной терапией НМГ и антиагрегантами.

Таким образом, приведенные данные позволяют заключить, что:

- пациентки с неудачными попытками ЭКО характеризуются более высокой частотой приобретенных тромбофилий, преобладанием более тяжелых нарушений гемостаза при наследственных тромбофилиях;
- патогенетическое лечение под контролем уровня D-димера в крови повышает эффективность программ ВРТ у пациенток с наследственной или приобретенной тромбофилией;
- у пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе и тромбофилией наиболее эффективна программа криопереноса эмбрионов в естественном цикле в сочетании с терапией НМГ и антиагрегантами.

Литература

1. Вартанян Э.В., Айзикович И.В., Антонов А.Р. Причины неудач ЭКО (обзор литературы) // Проблемы репродукц. – 2010; 3: 57–61.
2. Гахраманлы Ф.Я., Алиева Ф.К. Влияние тромбофилии на неудачи ЭКО // Проблемы репродукц. – 2012; 6: 40–2.
3. Джанджгава Ж.Г. Клиническое значение выявления тромбофилии у пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005; 120.
4. Корсак В.С. Российская ассоциация репродукции человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2011 год.
5. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / М.: Триада-Х, 2003; 904 с.
6. Охтырская Т.А., Яворовская К.А., Шуршалина А.В. и др. Имплантационные потери в программах ЭКО: роль наследственной и приобретенной тромбофилии (обзор литературы) // Проблемы репродукц. – 2010; 2: 53–7.
7. Пилипенко М.А. Значение тромбофилии в формировании ранних эмбрионических потерь при проведении экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2009; 135.
8. Akhtar M., Sur S., Raine-Fenning N. et al. Heparin for assisted reproduction // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013; 8: CD009452.
9. Azem F., Many A., Yovel I. et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failure // Hum. Reprod. – 2004; 19: 368–70.
10. Coulam C., Jeyendran D. Thrombophilic gene polymorphisms are risk factors for unexplained infertility // Fertil. Steril. – 2009; 91 (4): 1516–7.
11. Di Nisio M., Rutjes A., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis // Blood. – 2011; 118 (10): 2670–8.
12. Fatemi H., Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity // Reprod. Biomed. Online. – 2013; 6483 (13): 350–7.
13. Penzias A. Recurrent IVF failure: other factors // Fertil. Steril. – 2012; 97 (5): 1033–8.
14. Qublan H., Eid S. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure // Hum. Reprod. – 2006; 21 (10): 2694–8.
15. Ricci G., Bogatti P., Fischer-Tamaro L. et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation and *in vitro* fertilization: prospective cohort study // Hum. Reprod. – 2011; 26 (11): 3068–77.

OPTIMIZATION OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS IN PATIENTS WITH INHERITED AND ACQUIRED THROMBOPHILIA

Professor **N. Podzolkova**, MD; Yu. Koloda, Candidate of Medical Sciences; **V. Danshina**

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

*The purpose of the investigation was to enhance the efficiency of *in vitro* fertilization (IVF) in 60 patients with inherited and acquired thrombophilia and a history of failed IVF attempts.*

Key words: thrombophilia, assisted reproductive technologies, *in vitro* fertilization, low- molecular-weight heparins.