

Роль тромбофилий у пациенток с неудачами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе

Э. В. Вартанян^{1, 2}, К. А. Цатурова¹, Н. Л. Петухова¹, А. В. Щиголева¹, Е. А. Девятова¹

¹ Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», г. Москва

² Российский университет дружбы народов, г. Москва

Цели исследования: 1) изучить частоту встречаемости тромбофилий у пациенток с бесплодием и неудачами ВРТ в анамнезе и их влияние на наступление, течение и исход беременности; 2) с учетом характера изменений, выявленных в системе гемостаза, обосновать необходимость их коррекции в рамках прегравидарной подготовки в период стимуляции суперовуляции в программе ЭКО, при переносе эмбриона и во время беременности.

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы. На наличие тромбофилий при подготовке к ЭКО обследованы 45 женщин.

Результаты. У 32 (71,1%) пациенток выявлены генетические тромбофилии, у 24 из них отмечены сочетанные формы. В программе ЭКО забеременели 23 (71,9%) из них. В 86,5% случаев беременности завершились своевременными самопроизвольными родами, в 12,5% случаев — преждевременными родами.

Заключение. У пациенток с бесплодием часто выявляются тромбофилии, среди которых преобладают сочетанные формы. Учитывая роль тромбофилий как фактора риска тромботических осложнений, бесплодия, невынашивания беременности, особенно у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе, на этапе прегравидарной подготовки необходимо проводить обследование на наследственные и приобретенные тромбофилии и обоснованную терапию для снижения риска тромботических осложнений в программах ЭКО.

Ключевые слова: тромбофилии, генетические тромбофилии, врожденные тромбофилии, ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение).

History of In-Vitro Fertilization Failures: Role That Thrombophilic Disorders Play

E. V. Vartanian^{1, 2}, K. A. Tsaturova¹, N. L. Petukhova¹, A. V. Shchigoleva¹, E. A. Deviatova¹

¹ Test Tube Babies, Clinic of Assisted Reproductive Technologies, Moscow

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Study Objectives: 1) To determine the prevalence of thrombophilia in infertile female patients and patients with a history of assisted-reproductive technology (ART) failures and how thrombophilia affects the chances of getting pregnant, the progression of pregnancy and its outcome; and 2) given the observed hemostatic changes, to provide data to support the necessity to correct these abnormalities during ovarian hyperstimulation in IVF cycles and embryo transfer (as part of pre-conception care programs) and during pregnancy.

Study Design: This was a prospective, cohort study.

Materials. Overall, 45 women were screened for thrombophilic disorders as part of their preparation for an IVF procedure.

Results: Thirty-two patients (71.1%) had genetic thrombophilia, and 24 of them had a combination of several forms of genetic thrombophilia. Twenty-three women (71.9%) became pregnant in IVF cycles; 86.5% of these women had a spontaneous delivery at term, and 12.5% had a preterm delivery.

Conclusion: Infertile female patients often have thrombophilic disorders, and most of these women present with several forms of these conditions. As thrombophilic disorders are a risk factor for thrombotic events, infertility, and miscarriage, especially in patients with a history of IVF failures, women's pre-conception-care programs have to include screening for hereditary and acquired thrombophilia and well-chosen treatment that will help reduce the risk of thrombotic events in IVF programs. In IVF programs, women with known defects in the enzymes involved in the folate cycle should receive folic acid, which helps improve the efficacy of this ART.

Keywords: thrombophilia, genetic thrombophilia, inherent thrombophilia, in-vitro fertilization (IVF).

Активное обсуждение проблемы распознавания патологии гемостаза в настоящее время, несмотря на достигнутый прогресс в раскрытии многих механизмов физиологии и патологии свертываемости крови, свидетельствует

об актуальности данного направления научного поиска, особенно в репродуктивной медицине [6].

Врачи клинических специальностей и специалисты в области лабораторной диагностики проявляют в последнее

Вартанян Эмма Врановна — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН; директор ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: vartanyan@baby-ivf.ru

Девятова Екатерина Александровна — к. м. н., врач ультразвуковой диагностики, акушер-гинеколог ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Петухова Наталья Леонидовна — заведующая отделением ЭКО ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Цатурова Кристина Ашотовна — к. м. н., главный врач ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

Щиголева Арина Васильевна — врач акушер-гинеколог, репродуктолог ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки». 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 2. E-mail: doctor.ru@rusmg.ru

время повышенный интерес к изучению нарушений системы гемостаза, что объясняется прогрессом в данной отрасли и новыми возможностями, открывающимися в области распознавания и лечения различных видов патологии гемостаза в практике гематологов, акушеров-гинекологов и других специалистов [1, 2, 5, 8].

Состояние тромбофилии объединяет все наследственные и приобретенные нарушения гемостаза, при которых имеет место предрасположенность к раннему появлению и рецидивированию тромбозов, тромбозомболий, ишемий и инфарктов органов [8]. К сожалению, в повседневной практической деятельности приходится сталкиваться с гипердиагностикой тромбофилии и, соответственно, с неадекватными лечебно-профилактическими мероприятиями.

Наиболее распространенными врожденными нарушениями гемостаза, обуславливающими склонность к тромбозу, являются антифосфолипидный синдром (АФС); дефицит антитромбина; дефицит протеинов С и S; мутация фактора V Leiden G1691A; гомозиготная мутация гена протромбина G20210A; гипергомоцистеинемия; мутация гена, кодирующего активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), 677T. Хорошо изучены и сопутствующие факторы риска, приводящие к тромбофилии: хирургические манипуляции в области крупных венозных магистралей (операции на тазобедренном суставе, органах малого таза), фоновые патологии и состояния, предрасполагающие к тромбозу (злокачественные опухоли, ожирение, сахарный диабет, сердечная недостаточность и т. д.). Длительная иммобилизация в периоперационном периоде также приводит к существенному ухудшению показателей венозной гемодинамики [8].

Большой прогресс в понимании причин и патогенетических механизмов возникновения тромботических осложнений достигнут благодаря открытию тромбофилий — наследственных и приобретенных аномалий в системе гемостаза, приводящих к тромбозам. Открытие генетических дефектов системы гемостаза, АФС и полиморфизма рецепторов тромбоцитов позволяет иначе расценивать патогенез осложнений в акушерско-гинекологической практике [4].

Согласно полученным данным популяционных исследований [12], распространенность генетических форм тромбофилии и АФС в мире велика, она достигает 15–20%. Установлено, что генетические аномалии гемостаза способствуют развитию тромбозов в 80–90% случаев [9].

Ранняя диагностика нарушений системы гемостаза — на прегравидарном этапе (до появления признаков тромбоза) — посредством внедренных в практику скрининговых тестов способствует своевременной превентивной терапии геморрагических и тромботических осложнений и профилактике различных осложнений.

В гравидарном периоде возникающая физиологическая гиперкоагуляция может потенцировать тромбогенное действие имевшихся ранее врожденных и/или приобретенных особенностей системы гемостаза. Беременность и, в особенности, пуэрперий также сопровождаются гиперкоагуляцией, связанной с ростом уровней прокоагулянтных факторов (фибриногена, факторов V и VIII) и относительным снижением фибринолитической активности.

Участие тромбофилии в патогенезе осложнений беременности неоспоримо. При наличии патологии гемостаза создаются условия для нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода, развивается системная эндотелиальная дисфункция, активируется провоспалительный ответ и формируется прокоагулянтный потенциал свертывающей

системы крови [4]. Самые частые и наиболее тяжелые осложнения беременности, родов и пуэрперия: привычные потери беременности, тяжелые формы преэклампсии, отслойка плаценты, задержка роста плода, антенатальная гибель плода, тромбозэмболические осложнения — связаны с изменениями в системе свертывания крови [4, 9].

Известно, что неудачи ЭКО могут быть обусловлены многими факторами: неадекватной стимуляцией яичников, нарушениями на этапах культивирования, погрешностью при переносе эмбрионов в полость матки. Несмотря на то что все эти факторы возможно устранить в последующих программах, некоторые супружеские пары продолжают сталкиваться с повторными неудачами ВРТ. В случае переноса в полость матки эмбрионов хорошего качества и исключения всех явных причин, препятствующих благоприятному завершению программы, неудачу ЭКО расценивают как нарушение на этапе имплантации эмбриона. В современной репродуктивной медицине появился термин «первичные или повторные имплантационные потери» [17, 20]. Многие исследователи полагают, что в основе снижения рецептивности эндометрия и части случаев имплантационных потерь лежат механизмы, патогенетически сходные с невынашиванием беременности. Множество факторов, в настоящее время признанных причинами невынашивания, рассматривают и как причины нарушения имплантации в программах ЭКО и при бесплодии неясного генеза, в частности иммунологические и тромбофилические нарушения [7, 14].

В исследовании С. В. Coulam и соавт. частота генетических полиморфизмов была в 1,6 раза выше в группе женщин с бесплодием и неудачами ЭКО в сравнении с фертильной группой [13], при этом преобладающим был полиморфизм гена MTHFR. В исследовании Н. S. Qublan и соавт. [19] у 68,9% женщин с повторными неудачами ЭКО выявлен по крайней мере один из наследственных или приобретенных факторов тромбофилии против 25% в группе женщин с удачными исходами ВРТ. В той же работе у женщин с повторными неудачами ЭКО была обнаружена более высокая встречаемость антител к кардиолипину и кофакторам волчаночного антикоагулянта: у 18,9% против 5% в группе пациенток, у которых исход ЭКО был удачным.

В работе Е. Grandone и соавт. частота мутации V фактора Leiden превалировала у женщин с повторными неудачами ЭКО (14,4%) над показателем в группе контроля (1%) [15]. F. Azem и соавт. также показали более высокую распространенность наследственной тромбофилии у женщин с четырьмя и более неудачными попытками ЭКО в сравнении с группой фертильных женщин или пациенток, забеременевших в первом же цикле ЭКО [10]. По данным Ж. Г. Джанджава, оценка патогенетической роли наследственных и приобретенных тромбофилий в программах ЭКО показала преобладание мультигенной формы тромбофилии (92%) у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе [3]. При этом наиболее распространенными были гомо- и гетерозиготный полиморфизм гена PAI-I (69,1%), тромбоцитарного рецептора GrIa (52,7%), фибриногена (41,8%). Циркуляция антифосфолипидных антител (АФА) выявлена у 34,5% пациенток.

В других работах статистически значимых различий между распространенностью тромбофилии среди бесплодных женщин с неудачными попытками ВРТ и в группе фертильных женщин не получено [11, 16, 17]. Однако отмечена статистически значимо более высокая частота невынашивания беременности после ЭКО в группе серопозитивных по АФА женщин (62,5%) по сравнению с таковой у серонегативных пациенток (20%) [18]. Таким образом, мнения исследователей

о роли мутаций генов системы гемостаза и АФС в развитии бесплодия и неудач ВРТ расходятся.

Американская ассоциация по репродуктивной медицине не считает целесообразным обследование на выявление факторов риска развития тромбофилии у женщин, проходящих лечение в программах ЭКО. Американская ассоциация по репродуктивной иммунологии придерживается противоположного мнения [18]. Во многом такая противоречивость взглядов объясняется отсутствием больших многоцентровых исследований с использованием различных методологических подходов к диагностике и интерпретации результатов обследования и неодинаковой распространенностью АФС и генетических мутаций среди пациенток разных этнических групп. Поэтому проблема остается нерешенной, сохраняет свою актуальность, исследования в этой области продолжают. Мы предполагаем, что выявление генетических и приобретенных тромбофилий на этапе обследования и прегравидарной подготовки к циклу ЭКО, равно как и адекватная коррекция выявленных нарушений, могут улучшить качество программ ВРТ.

Цели исследования: 1) изучить распространенность тромбофилий у пациенток с бесплодием и неудачами ВРТ в анамнезе и их влияние на наступление, течение и исход беременности; 2) с учетом характера изменений, выявленных в системе гемостаза, обосновать необходимость их коррекции в рамках прегравидарной подготовки в период стимуляции суперовуляции в программе ЭКО, при переносе эмбриона и во время беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в клинике ВРТ «Дети из пробирки», являющейся базой кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН.

Критерием включения в программу было наличие бесплодия у женщин в возрасте от 25 до 45 лет (средний возраст — 32,8 года). Критерием исключения был возраст женщин с бесплодием старше 45 лет. В данном проспективном исследовании участвовали 45 пациенток, у которых исследовали показатели системы гемостаза на этапе подготовки к протоколу ЭКО, во время стимуляции суперовуляции в программе ЭКО и при наступлении беременности. Осуществляли также патогенетически обоснованную прегравидарную подготовку.

В соответствии с поставленной целью была разработана программа обследования, предусматривавшая ряд лабораторных исследований (клиническое исследование крови, гемостазиограммы, изучение уровня гормонов крови, тестирование на наличие урогенитальной инфекции, УЗИ органов малого таза). Диагностика генетической и приобретенной тромбофилии включала определение:

- АФС (антител к кардиолипину, β_2 -гликопротеину, фосфатидилсерину), волчаночного антикоагулянта в крови;
- генетических форм тромбофилии (мутации V фактора Leiden, протромбина G20210A, генетических полиморфизмов PAI-I 4G/5G, фибриногена 455 G/A, полиморфизма тромбоцитарных рецепторов ITGA 2:807 C/T, ITGB 3:1565 T>C);
- дефектов ферментов фолатного цикла MTHFR 677 C>T, MTHFR 1298 A>C, MTRR 66 A>C.

На этапе прегравидарной подготовки пациенткам с АФС проводили плазмаферез курсами до осуществления программы ЭКО, в дальнейшем процедуру выполняли при наступлении беременности (на фоне высоких титров АФА). При

выявлении дефектов ферментов фолатного цикла MTHFR в программе прегравидарной подготовки назначали препараты фолиевой кислоты, а также витамины группы B: за 3 месяца до вступления в протокол ЭКО, далее — во время беременности по показаниям. При стимуляции суперовуляции в программах ЭКО под контролем гемостазиограммы эти пациентки получали антикоагулянтную и дезагрегантную терапию.

В случае наступления беременности пациенток совместно вели, соблюдая принцип преемственности, акушер-гинеколог и гематолог.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 32 (71,11%) из 45 женщин были выявлены тромбофилии: у 18 (56,25%) пациенток с первичным и у 14 (43,75%) женщин с вторичным бесплодием. Среди больных с первичным бесплодием трубно-перитонеальный фактор и синдром поликистозных яичников обнаружены в равном числе случаев — у 3 (16,7%) женщин каждый, мультифакториальное бесплодие — у 8 (44,4%) пациенток, эндометриоз — в 2 (11,1%) случаях, эндокринное бесплодие — также в 2 (11,1%) случаях. В структуре вторичного бесплодия трубно-перитонеальный фактор установлен у 4 (28,6%) женщин, синдром поликистозных яичников — у 2 (14,3%), сочетанное бесплодие — у 6 (42,9%), эндокринное — у 3 (21,4%) пациенток.

Отягощенный акушерский анамнез был выявлен у 5 (15,6%) пациенток: самопроизвольный аборт — в 1 случае, антенатальная гибель плода — у 1 пациентки, неразвивающиеся беременности — у 2 женщин, преждевременные роды — в 1 случае. При этом среднее количество неудачных попыток ЭКО в анамнезе на одну пациентку составило 1,7.

У всех 32 женщин имели место генетические формы тромбофилии. Среди них самой распространенной формой оказался полиморфизм PAI-I, выявленный у 21 (65,6%) пациентки, из них гетерозиготные формы 4G/5G обнаружены у 12 (57,1%), а гомозиготные 4G/4G — у 9 (42,9%) женщин. Полиморфизм фибриногена FGB 455 G/A был у 11 (34,4%) пациенток, мутации V фактора Leiden — у 2 (6,3%), дефекты ферментов фолатного цикла MTHFR (гетерозиготные формы) — у 5 (15,6%), полиморфизм тромбоцитарных рецепторов ITGA 2:807 C/T — у 14 (43,7%), ITGB 3:1565 T>C — у 10 (31,2%) пациенток. Среди женщин с генетическими тромбофилиями комбинации нескольких форм были выявлены у 24 (75,0%) пациенток: комбинация пяти форм — в 1 случае, четырех — в 2 случаях, трех — в 9 случаях, двух форм — в 12 случаях. Сочетанные формы тромбофилий (генетические и приобретенные) были у 5 (15,6%) пациенток. Отягощенный тромботический анамнез имел место у 3 (9,4%) женщин.

Беременность наступила у 23 (71,9%) из 32 женщин с тромбофилиями. Во время беременности под контролем гемостазиограммы проводили дезагрегантную и антикоагулянтную терапию. Угроза прерывания беременности в первом триместре наблюдалась у 5 (21,7%) пациенток, во втором триместре — у 6 (26,1%) беременных. В третьем триместре нарастание фетоплацентарной недостаточности зарегистрировано у 1 (4,3%) женщины, нарастание степени тяжести преэклампсии также имело место в 1 (4,3%) случае, преждевременные роды двойней произошли в 2 (8,7%) случаях.

У 86,5% пациенток беременность завершилась самопроизвольными родами в срок. В 12,5% случаев беременности завершились преждевременными родами: произошли двое родов двойней у беременных с комбинированной формой

генетической тромбофилии и двое родов при одноплодной беременности у пациенток с комбинированной формой тромбофилии (родоразрешены досрочно с учетом нарастающей степени тяжести фетоплацентарной недостаточности и преэклампсии).

Тромбоземблические осложнения во время беременности, родов, в послеродовом периоде не выявлены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У пациенток с бесплодием в большом числе случаев обнаружены сочетания форм тромбофилий.

2. Учитывая роль тромбофилий как фактора риска тромботических осложнений, бесплодия, невынашивания беременности, в том числе у пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе, на этапе прегравидарной подготовки необходимо: а) выполнять обследование на генетические тромбофилии и иммуноферментный анализ; б) проводить патогенетически обоснованную противотромботическую терапию. Таким пациенткам рекомендуется прием препаратов фолиевой кислоты (при установленных дефектах ферментов фолатного цикла). Это позволяет повысить эффективность ЭКО и улучшить исходы беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С., Момот А. П., Котовщиков Е. Ф., Шилова А. Н. Выбор препаратов и мониторинг эффективности антитромботических средств // Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии. Томск, 2001. С. 192–194.
2. Воробьев А. И., Гоборецкий В. М., Шулушко Е. М., Васильев С. А. Острая массивная кровопотеря. М., 2001. С. 14.
3. Джанджгава Ж. Г. Клиническое значение выявления тромбофилии у пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. М., 2005. 120 с.
4. Макацария А. Д. Тромбофилические осложнения в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2003. 904 с.
5. Макацария А. Д., Мищенко А. Л., Бицадзе В. О., Маров С. В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. М.: МИА, 2002. 496 с.
6. Момот А. П. Патология гемостаза: принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: Формат, 2006. 207 с.
7. Охтырская Т. А., Яворовская К. А., Шуршалина А. В., Назаренко Т. А. Имплантационные потери в программах ЭКО: роль наследственной и приобретенной тромбофилии // Пробл. репродукции. 2010. № 2. С. 53–57.
8. Руководство по гематологии / Под ред. А. В. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2005. Т. 3. 280 с.
9. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: Триада-Х, 2000. 304 с.
10. Azem F., Many A., Ben Ami I., Yovel I. et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failure // Hum. Reprod. 2004. Vol. 19. N 2. P. 368–370.
11. Bellver J., Soares S. R., Alvarez C., Muñoz E. et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion // Hum. Reprod. 2008. Vol. 23. N 2. P. 278–284.
12. Bick R. L. Disorders of thrombosis and haemostasis. Clinical and laboratory practice. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Walkins, 2002. 446 p.
13. Coulan C. B., Jeyendran R. S. Thrombophilic gene polymorphisms are risk factors for unexplained infertility // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. N 4. Suppl. P. S1516–1517.
14. Gleicher N., Vidali A., Karande V. The immunological “Wars of the Roses”: disagreements amongst reproductive immunologists // Hum. Reprod. 2002. Vol. 17. N 3. P. 539–542.
15. Grandone E., Colaizzo D., Lo Bue A., Checola M. G. et al. Inherited thrombophilia and in-vitro fertilization implantation failure // Fertil. Steril. 2001. Vol. 176. N 1. P. 201–202.
16. Lee S. R., Park E. J., Kim S. H., Chae H. et al. Influence of antiphospholipid antibodies on pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer // Am. J. Reprod. Immunol. 2007. Vol. 57. N 1. P. 34–39.
17. Martinelli I., Taioli E., Ragni G., Levi-Setti P. et al. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia // Haematologia. 2003. Vol. 88. N 7. P. 789–793.
18. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success // Fertil. Steril. 2008. Vol. 90. N 5. Suppl. P. S172–173.
19. 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.
20. Tan B. K., Vandekerckhove P., Kennedy R., Keay S. D. Investigation and current management of recurrent IVF treatment failure in the UK // BJOG. 2005. Vol. 112. N 6. P. 773–780. 