

В. В. Тихоновец

ВЛИЯНИЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКО

Научный руководитель: ассист. С. В. Жуковская

Кафедра акушерства и гинекологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. Данная статья посвящена изучению наследственных тромбофилий (НТ) как причины ранних репродуктивных потерь после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Изучена частота и структура НТ у пациенток с двумя и более неудачными попытками ЭКО, а также проанализирована связь между полиморфизмами исследуемых генов и исходами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Ключевые слова: ЭКО, наследственные тромбофилии.

Resume. This article is devoted to the study of hereditary thrombophilias (HT) as a cause of early reproductive losses after IVF. The frequency and structure of HT in patients with two and more unsuccessful IVF attempts were studied, and the relationship between gene polymorphisms and the outcomes of assisted reproductive technologies (ART) was analyzed.

Keywords: IVF, hereditary thrombophilia.

Актуальность. В настоящее время во многих странах мира отмечается тенденция к увеличению процента бесплодных пар. В Республике Беларусь в 2017 году данная цифра достигла 16%, что, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, приближается к критическому уровню, при котором возникает социально-демографическая проблема государственного масштаба. Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) – один из наиболее эффективных методов лечения различных форм бесплодия, частота применения которого увеличивается с каждым годом. Однако доля ранних репродуктивных потерь в программе ЭКО достигает 50% [3]. Наиболее уязвимым этапом программы ЭКО являются период имплантации и ранние сроки беременности [2]. На сегодняшний день благодаря более глубокому пониманию механизмов имплантации, инвазии трофобласта и плацентации, а также разработке новых методов диагностики тромбофилических полиморфизмов генов можно предположить наличие корреляции между наследственными тромбофилиями (НТ) и неудачами в протоколах ЭКО [1].

Беременность как состояние физиологической гиперкоагуляции, применение высоких доз гормональных препаратов для стимуляции овариального ответа в протоколах ЭКО, а также наличие у пациентки НТ, предрасполагающей к повышенной чувствительности системы гемостаза, приводят к нарушению баланса в данной системе [2], что может являться этиопатогенетическим фактором нарушения процессов имплантации, следствием которого являются неблагоприятные результаты программ ЭКО.

Также у женщин с НТ выше риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), которые являются актуальной проблемой современного акушерства, так как занимают ведущее место в структуре материнской смертности. Своевременное выявление групп высокого риска по ТЭО способствует снижению частоты данных осложнений и материнской смертности.

Цель: исследовать влияние наследственных тромбофилий и гипергомоцистемии на эффективность процедур ЭКО.

Задачи:

1. Изучить взаимосвязь между тромбофилическими полиморфизмами генов и неблагоприятными исходами ЭКО.

2. Изучить частоту и структуру генетических форм тромбофилии у пациенток с двумя и более неудачными попытками ЭКО.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, основанное на анализе 147 медицинских карт амбулаторных пациентов, проходивших программу экстракорпорального оплодотворения в 2017 году в МЧУП «Центр репродуктивной медицины». Исследуемая группа: 78 пациенток с двумя и более неудачными попытками ЭКО в анамнезе. Группа сравнения: 69 пациенток, беременность у которых наступила в 1-ом цикле ЭКО. Критерии включения пациенток в исследование: наличие показаний и отсутствие противопоказаний для ЭКО согласно Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2012 г. № 54, трубно-перитонеальный и эндокринный факторы бесплодия, а также письменное информированное согласие пациенток на участие в исследовании.

Всем пациенткам было проведено предварительное полное клинико-лабораторное обследование согласно Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2012 г. № 54. Дополнительно проводилось обследование на носительство следующих мутаций: G1691A Leiden в гене FV, G20210A в гене протромбина, C677T в гене MTHFR, а также на носительство полиморфизма 4G/5G гена ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1); определялся уровень гомоцистеина у пациенток с мутациями в гене MTHFR. С целью контролируемой овариальной стимуляции всем пациенткам применялся протокол с антагонистами ГнРГ, который был начат со стартовой дозы рекомбинантного ФСГ 150 МЕ/сут с 3 дня менструального цикла с последующим индивидуальным режимом дозирования под контролем ультразвукового мониторинга с учетом овариального ответа; при достижении фолликулами диаметра 14 мм назначался антагонист ГнРГ 0,25 мг в сутки с целью предотвращения преждевременной овуляции, в качестве триггера дозревания ооцитов применялся ХГЧ (6500 МЕ). Затем проводился забор ооцитов путем транвагинальной аспирации фолликулярной жидкости в условиях внутривенной анестезии с сохраненным спонтанным дыханием. После искусственного оплодотворения и культивирования эмбрионов до стадии бластоцисты был произведен перенос эмбрионов (ПЭ) в полость матки. Для поддержания лютеиновой фазы использовался микронизированный прогестерон в дозе 600 мг/сут вагинально. На 14 день после переноса эмбрионов у всех пациенток определялся сывороточный ХГЧ с целью диагностики биохимической беременности, через 21 день после ПЭ проводилось УЗИ для диагностики клинической беременности.

Результаты и их обсуждение.

В ходе проведенного нами исследования, согласно тесту Манна-Уитни, среди двух сравниваемых групп не выявлено статистически значимых различий по следу-

ющим параметрам: возраст, ИМТ, АМГ, ФСГ, ЛГ, суммарная назначенная доза рекомбинантного ФСГ, количество дней стимуляции и эмбриологические параметры.

Результаты, полученные при анализе параметров гемостаза в основной и контрольной группе в дни ТВП, ПЭ и на 5 день после ПЭ, представлены в Таблице 1. Согласно тесту Манна-Уитни, выявлены статистически значимые различия ($p < 0,01$) по уровню фибриногена и Д-димеров в день ПЭ и на 5 день после ПЭ, что свидетельствует об изменениях гемостаза у пациенток исследуемой группы.

Таблица 1. Параметры гемостаза исследуемых пациенток

Параметры	Основная группа n = 78	Контрольная группа n = 69	Статистическая значимость различий	
	ME[LQ;UQ]	ME[LQ;UQ]	p	U
Фибриноген в день ТВП, г/л	3,50[3,11;3,96]	3,47[2,99;3,95]	0,45789	32457,00
Фибриноген в день ПЭ, г/л	4,05[3,64;4,95]	3,97[3,41;4,49]	0,000000	12704,00
Фибриноген на 5 день после ПЭ, г/л	6,2[4,50;6,90]	4,15[3,54;5,80]	0,000000	15546,00
Д-димеры в день ТВП, нг/мл	60[60,00;122,00]	60,00 [54,00;118,00]	0,425678	25478,00
Д-димеры в день ПЭ, нг/мл	264,00 [159,00;386,00]	204,00 [181,00;245,00]	0,000342	22180,50
Д-димеры на 5 день после ПЭ, нг/мл	518,00 [264,00;696,00]	264,00 [180,00;684,00]	0,000022	21279,50

По результатам специального обследования пациенток (Таблица 2), согласно критерию Фишера, в исследуемой группе статистически достоверно ($p < 0,05$) выше частота носительства полиморфизмов в гене PAI, в гене протромбина и гетерозиготного носительства мутации MTHFR. Также была отмечена более высокая частота гипергомоцистеинемии среди пациенток с мутациями в гене метилентетрагидрофолатредуктазы и не выявлено статистически значимых различий в частоте носительства мутации Лейдена.

При анализе связи между исследуемыми полиморфизмами и исходами ВРТ с использованием коэффициента сопряженности Пирсона (сила связи оценивалась согласно рекомендациям Rea&Parker) установлено, что для гомозиготного носительства полиморфизма в гене PAI-1 характерна относительно сильная связь. Для гетерозиготного носительства полиморфизма в гене PAI-1, мутаций в гене метилентетрагидрофолатредуктазы в сочетании с гипергомоцистеинемии и мутации в гене протромбина выявлена средняя сила связи. Несущественная сила связи характерна для гомозиготного и гетерозиготного компаундного носительства мутации в гене MTHFR и мутации Лейдена.

Таблица 2. Результаты специального обследования пациенток.

Исследуемые параметры	пара-	Генотип	Основная группа (n=78)	Группа сравнения (n=69)	Критерий Фишера
-----------------------	-------	---------	---------------------------	----------------------------	-----------------

Полиморфизмы в гене PAI-1	4G/4G	28 (35,8%)	55 (79,7%)	0,0000
	4G/5G	31 (39,7%)	8 (11,6%)	0,002
	5G/5G	19 (24,3%)	6 (8,7 %)	0,02
Полиморфизмы в гене MTHFR	C/C	35 (44,9%)	48 (69,5%)	0,12
	C/T	26 (33,3%)	12 (17,5%)	0,02
	T/T	17 (21,8%)	9 (13,0%)	0,12
Гипергомоцистеинемия	Носители MTHFR	19 (44,1%)	0	0,000
Мутация Лейдена	G/G	73 (93,6%)	65 (94,2%)	0,57
	A/G	5 (6,4%)	4 (5,8%)	0,58
	A/A	0	0	
Мутации в гене протромбина G20210A FII	G/G	74 (93,6)	69	0,03
	A/G	5 (6,4%)	0	0,03
	A/A	0	0	

Выводы.

1. У пациенток с неудачными попытками ЭКО в анамнезе статистически значимо выше частота наследственных тромбофилий, что может являться одним из основных факторов, оказывающих негативное влияние на имплантацию эмбриона.

2. В программе подготовки к ВРТ у пациенток с предыдущими неудачными попытками следует учитывать наличие генетической предрасположенности к тромбофилии и проводить обследование на носительство данных мутаций.

3. Данная группа пациентов имеет более высокий риск тромботических осложнений, в связи с чем нуждается в контроле гемостаза после ТВП, в день ПЭ и на 5 день после ПЭ для назначения адекватной антикоагулянтной терапии и консультации гематолога на этапе подготовки к ЭКО и наблюдения в течение беременности.

4. Необходима разработка и внедрение унифицированных подходов к профилактике и коррекции нарушений гемостаза при НТ.

V. V. Tsihonovets

IMPACT OF HEREDITARY THROMBOPHILIAS ON IVF OUTCOMES

Tutor: assistant S.V. Zhukovskaya

*Department of Obstetrics and Gynecology
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Баймурадова, С. М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза : дис. д-ра мед. наук : 14.00.01 / Баймурадова. – М., 2006.

2. Джанджгава, Ж. Г. Клиническое значение выявления тромбофилии у пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.01 / Джанджгава. – М., 2005.

3. Пилипенко М.А. Значение тромбофилии в формировании ранних эмбрионических потерь при проведении экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов : дис. канд. мед. наук: 14.00.01. - Омск, 2009.