

© М. И. Миравшили,  
М. С. Зайнулина, И. Ю. Коган,  
А. М. Гзгзян, Р. Н. Рзаева

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта»  
СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург, Россия

## ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН С ТРОМБОФИЛИЕЙ НА ЭТАПЕ ПОДГОТОВКИ К ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОМУ ОПЛОДОТВОРЕНИЮ

УДК: 618.177-089.888.11-07

■ Целью исследования явилось изучение изменений в системе гемостаза у женщин с наследственной и приобретенной тромбофилией в цикле ЭКО, возможности их коррекции медикаментами, а также влияние данной терапии на исходы ЭКО. Было обследовано 119 женщин с врожденной или приобретенной формой тромбофилии на этапе предгравидарной подготовки или в цикле ЭКО. При наличии отклонений в лабораторных показателях с учетом группы риска назначалась соответствующая терапия антикоагулянтами, препаратами фолевой кислоты, антиагрегантами или их сочетанием в соответствии с весом пациентки и выраженностью коагуляционных нарушений и уровня гомоцистемии до нормализации лабораторных показателей. В группе женщин, имеющих 3 и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе, АФС был выявлен у 36,6%, достоверно чаще выявлялись мутации в генах: *PAI-1*, *PLAT*, фибриноген (83,3% и 58,33%, 40,0% и 19,44%, 50% и 25% соответственно,  $p < 0,05$ ), а также сочетания мутаций в генах *PAI-1* и *PLAT* (31,03% и 13,89% соответственно,  $p < 0,05$ ) и частота сочетания 3 и более мутаций (65,51% и 19,44%,  $p < 0,001$ ). В группе женщин с тромбофилией ( $n = 97$ ) на фоне проводимой терапии у 51 (52,57%) в протоколе ЭКО наступила беременность. У 36,08% беременность закончилась родами. В подгруппе женщин, имеющих 3 и более неудачные попытки ЭКО ( $n = 26$ ), беременность наступила у 10 (38,46%).

■ **Ключевые слова:** наследственная тромбофилия; антифосфолипидный синдром; ЭКО; неудачи ЭКО.

Последнее десятилетие XX века открыло для акушерства и гинекологии новый этиологический фактор в развитии множественных серьезных акушерских осложнений. Выявление наследственных и приобретенных форм тромбофилии позволило применить патогенетическую терапию для лечения и профилактики различных осложнений, существенно улучшающую акушерские и перинатальные исходы. Общепризнанной является роль тромбофилии в развитии таких осложнений беременности, как преэклампсия, внутриутробная задержка развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром потери плода.

Проведение протокола ЭКО с серьезной гормональной нагрузкой, быстрыми нефизиологическими изменениями в системе гемостаза является провоцирующим фактором для женщин с врожденной и/или приобретенной формой тромбофилии, когда возможна первая манифестация имеющихся у них нарушений в гемостазе. Процесс стимуляции в протоколе ЭКО характеризуется значительным супрафизиологическим повышением уровня эстрогенов [16, 17, 9]. Это способствует развитию гиперкоагуляции, что может привести к артериальным и венозным тромбозам. По данным различных авторов [9, 24, 15, 25], при исследовании отдельных факторов свертывания на этапе стимуляции овуляции отмечается достоверное увеличение в плазме крови коагуляционного потенциала: фактора Виллебранда, фактора VIII, фактора V, фибриногена наряду с уменьшением активности антикоагулянтной системы: снижение уровня антитромбина III, протеинов C и S. Некоторые авторы отмечают увеличение общего гемостатического потенциала у женщин даже без тромбофилии до 32% и увеличения общего коагуляционного потенциала до 27% [9].

Эпизоды венозной тромбоэмболии встречаются у 0,08–0,11% случаев женщин, выполняющих ЭКО [7], при этом эта вероятность схожа с вероятностью тромбоза при беременности, представляя, по крайней мере, 10-кратное увеличение базового риска венозной тромбоэмболии у женщин репродуктивного возраста [27]. В крупном исследовании, включившем 96 случаев тромботических осложнений, связанных с ВРТ [7], сообщается, что в 20% артериальных тромбозов и 48% венозных тромбозов выявлена наследственная тромбофилия (Мутация фактора V Leiden, мутация в гене протромбина 20210 A, MTHFR C667T, дефицит протеина S, протеина C, или антитромбина). Авторами даются рекомендации по проведению рутинной тромбопрофилактики при проведении ЭКО у женщин с подтвержденной наследственной тромбофилией, а так же женщинам с умеренной и тяжелой формой СГЯ.

Имеются противоречивые данные о том, что в группе женщин с наследственной и приобретенной тромбофилией при проведении ЭКО без лечения ниже вероятность наступления беременности [3, 12, 26, 3, 30].

Неудачами ЭКО во всем мире принято считать 3 и более неудачные попытки переноса незамороженных эмбрионов хорошего качества при оптимальной готовности эндометрия. В мировой литературе вопрос о взаимосвязи врожденных и приобретенных форм тромбофилии на успех протокола ЭКО продолжает оставаться неоднозначным, многие исследования подтверждают причинно-следственную связь [3, 19, 26], другие не подтвердили эти наблюдения [2, 12, 10].

Менее противоречивым является вопрос влияния антифосфолипидных антител. По различным данным, АФС при неудачах ЭКО выявляется от 15% ( $n = 240$ ) до 59% ( $n = 793$ ) [4, 5, 18]. Без лечения в цикле ЭКО при выявлении АФС вероятность наступления беременности достоверно ниже (в 2 раза), чем у женщин без АФС 14,8% (8 из 54) и 32,4% (33 из 102) ( $P < 0,05$ ) [3].

В крупном мета-анализе 2011 года [30], включившем 33 исследования, 6092 пациентки, обнаружение 1-го или более видов антифосфолипидных антител приводило к 3-кратному увеличению риска неудач ЭКО (20 исследований, 3542 пациентов;  $OR = 3,33$ ; 95%  $CI$ , 1,77–6,26). Так же было подтверждено 3-кратное увеличение риска неудач ЭКО у женщин с мутацией фактора V Leiden ( $OR = 3,08$ ; 95%  $CI$ , 1,77–5,36), однако взаимосвязь с неудачами ЭКО других тромбофилических мутаций (в гене протромбина, метилентетрагидрофолатредуктазы, дефицит протеина S, протеина C, или антитромбина) не была подтверждена, однако исследователи отмечают высокую гетерогенность сравниваемых групп.

Несмотря на разнородность оценки риска неудач ЭКО при том или ином варианте тромбофилии, в литературе есть сообщения об улучшении исходов ЭКО при проведении антикоагулянтной и антиагрегантной терапии женщинам с наследственной тромбофилией [20, 26], а в некоторых случаях и в ее отсутствии [22].

H. Qublan et al. в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показал, что НМГ является безопасным и эффективным средством для тромбопрофилактики и лечения женщин с тромбофилией и неудачами ЭКО. У пациенток, получавших НМГ, вероятность имплантации и беременности была достоверно выше по сравнению с группой плацебо (20,9% против 6,1% и 31% и 9,6%,  $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ ). Так же было отмечено достоверное увеличение рождения живых детей по сравнению с группой плацебо (23,8% против 2,8%,  $p < 0,05$ ), а риск аборта был достоверно выше в группе плацебо ( $p < 0,05$ ) [20]. Некоторые авторы рекомендуют рутинную тромбопрофилактику при проведении ЭКО у женщин с тромбофилиями [13].

Еще одним важным видом тромбофилии является гипергомоцистеинемия. Повышение уровня гомоцистеина в крови влияет не только на формирование пороков нервной трубки плода, но и на вынашивание беременности, развитие тромбозов и успех ВРТ. Имеются данные о 15-ти кратном увеличении риска тромбозов при проведении ЭКО у женщин старше 39 лет и гипергомоцистеинемии, по сравнению с более молодыми женщинами или с более низкими показателями гомоцистеина [29].

Гипергомоцистеинемия имеет важное самостоятельное значение в формировании тромботических нарушений, но в большей степени патологические эффекты ГГЦ проявляются при сочетании с другими наследственными и/или приобретенными факторами риска, многократно увеличивая риск тромбозов. При сочетании ГГЦ с мутацией фактора V Leiden увеличивался риск тромбоза у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями в 41 раз, сочетание с мутацией в гене протромбина 20210 A в 18 раз [1].

Важным фактором в развитии тромботических осложнений является так же возраст женщины. Установлено, что возраст  $>39$  лет достоверно чаще коррелирует с тромботическими осложнениями ( $OR$  14,4, 95%  $CI$  1,5–141,3,  $P < 0,01$ ) [29]. Особенно важное значение возраст приобретает в сочетании с наследственной тромбофилией.

Таким образом, женщины с тромбофилией относятся к группе риска по развитию тромботических осложнений и, возможно, имеют ниже вероятность наступления беременности, однако вопрос о ведении данной группы женщин в протоколе ЭКО является не до конца изученным.

## Цель исследования

В связи с вышеизложенным, целью работы явилось изучение изменений в системе гемостаза у женщин с наследственной и приобретенной тромбофилией в цикле ЭКО, возможности их медикаментозной коррекции, а также влияние данной терапии на исходы ЭКО.

## Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели было обследовано 119 женщин с врожденной или приобретенной формой тромбофилии на этапе предгравидарной подготовки и в цикле ЭКО (10 на этапе стимуляции овуляции и 109 на этапе подготовки), обратившихся в Центр тромбофилий в НИИ АГ им. Д. О. Отта. Критерием включения в исследование было: проведение протокола ЭКО или его планирование, наличие наследственной тромбофилии, антифосфолипидного синдрома и (или) гипергомоцистеинемии, отсутствие тяжелой со-

матической патологии, возраст меньше 40 лет. В контрольную группу вошли 36 беременных женщин (спонтанная беременность) с физиологическим течением беременности и неотяженным акушерским анамнезом, отсутствием тромбофлебических осложнений в анамнезе.

Лабораторные исследования на первом этапе обследования включали: коагулограмма по 8 параметрам (Протромбиновый индекс, АПТВ, тромбиновое время, фибриноген, МНО, антитромбин III, Фактор VIII, РФМК), Д-димер, индуцированная агрегация тромбоцитов, уровень гомоцистеина, антифосфолипидные антитела (волчаночный антикоагулянт, антитела к  $\beta 2$ -гликопротеину, аннексину V, протромбину и суммарные антитела к фосфолипидам). Кроме того, всем женщинам выполнялось молекулярно-генетическое исследование, выявляющее наследственные нарушения системы гемостаза: мутации в гене фактора V Leiden (FVLeiden), протромбина (Protr) 20210 G→A, полиморфизмы в гене ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) 675 4G→5G, в гене фибриногена (FG) 455 G→A, в гене гликопротеина IIIa (GPIIIa) 1565T→C, в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) 677C→T, в гене тканевого активатора плазминогена (PLAT)D→I.

В цикле ЭКО проводилось определение Д-димера и агрегационных свойств тромбоцитов на 6–8 день стимуляции овуляции, после переноса эмбриона и на раннем сроке беременности.

При наличии отклонений в лабораторных показателях назначалась соответствующая терапия антикоагулянтами, антиагрегантами или их сочетанием в соответствии с весом пациентки и выраженностью коагулологических нарушений до нормализации лабораторных показателей.

При выявлении гипергомоцистеинемии назначались препараты фолиевой кислоты. Если гипергомоцистеинемия была выявлена на фоне

мутации в генах фолатного обмена, назначалась активная форма фолиевой кислоты в виде метафолина.

В соответствии с выявленными тромбофилическими мутациями проводилась оценка риска развития осложнений беременности при помощи бальной шкалы, отраженной в таблице 1.

Диагноз антифосфолипидный синдром устанавливался в соответствии с международными лабораторными критериями (Сидней, 2006). Наличие антифосфолипидного синдрома независимо от сочетания генов наследственной тромбофилии, расценивалось как группа высокого риска.

Изучение тромбоцитарного звена гемостаза проведено по исследованию индуцированной агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ) (в концентрации 2 мкМ и 0,2 мкМ). Расширенная коагулограмма выполнялась с использованием коагулометра ACL-200 (Instrumentation Laboratory, Испания) и реактивов HemosIL (Италия). Содержание Д-димера в плазме крови определяли иммуноферментным методом с использованием реактивов Technoclone (США). Содержание гомоцистеина в плазме крови определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием реактивов Technoclone (США). Исследование на наследственную тромбофилию проводилось методом ПЦР с помощью биочипа, разработанного лабораторией пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний НИИ АГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН совместно с Институтом молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.1 (Statsoft Inc., Tulsa, США). Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$ .

Таблица 1

#### Оценка степени риска осложнений беременности при наличии тромбофилических полиморфизмов\*

Факторы риска	Баллы
Гетерозиготный полиморфизм в гене PLAT, гетерозиготный полиморфизм в гене фибриногена	0
Гетерозиготные полиморфизмы по неблагоприятным аллелям генов рецепторов тромбоцитов GPIIIa, GPIIb и PAI-1, гомозиготные полиморфизмы в гене PLAT, в гене фибриногена	1
Гетерозиготный полиморфизм в гене MTHFR, гомозиготные полиморфизмы в генах рецепторов тромбоцитов GPIIIa, GPIIb и PAI-1	2
Гомозиготный полиморфизм в гене MTHFR, гетерозиготная мутация фактора V Leiden и гетерозиготный полиморфизм в гене протромбина	3
Гомозиготная мутация фактора V Leiden и гомозиготный полиморфизм в гене протромбина	4

\* Тромбофилия в акушерской практике: учебно-методическое пособие / Зайнулина М. С. [и др.]; ред. Айламязян Э. К., Петрищев Н. Н. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2005. — 46 с.

Таблица 2

## Частота выявления тромбофилических мутаций

Ген	Женщины с неудачными попытками ЭКО (от 1 до 7), n = 87		Женщины с неудачами ЭКО ( $\geq 3$ ), n = 30		Контрольная группа, n = 36	
	n	%	n	%	n	%
<i>FVL</i>	4	4,59	1	3,33	1	2,78
<i>MTFHR</i>	46	52,87	14	46,67	14	38,89
<i>PAI-1</i>	70	80,46**	25	83,3*	21	58,33
<i>GPIIIa</i>	17	19,5	6	20	7	19,44
<i>Protr</i>	2	2,3	1	3,33	1	2,78
<i>FG</i>	35	40,23	15	50*	9	25
<i>PLAT</i>	34	39,08*	12	40* (p < 0,05)	7	19,44

\* — p < 0,05 по сравнению с контрольной группой; \*\* — p < 0,01 по сравнению с контрольной группой

## Результаты и их обсуждение

Средний возраст женщин составил —  $33,24 \pm 4,47$  лет. У 33 (27,73%) женщин был выявлен антифосфолипидный синдром, при этом наиболее часто выявлялись антитела к  $\beta 2$  гликопротеину (63,3%). По данным генетического анализа 69 женщин (57,98%) были отнесены в группу высокого риска развития акушерских осложнений, 46 (38,65%) в группу умеренного риска, и 4 (3,36%) в группу низкого. Женщины, имеющие АФС или гипергомоцистеинемию, относились так же к группе высокого риска. В общей сложности, среди наблюдаемых женщин 94 (78,99%) были отнесены в группу высокого риска. Среди 119 обследуемых женщин 87 имели в анамнезе неудачные попытки ЭКО (от 1 до 7).

При проведении предгравидарной подготовки и коррекции изменений в цикле ЭКО не наблю-

далось синдрома гиперстимуляции яичников, а также тромботических осложнений.

По данным генетического исследования у женщин, имеющих от 1 до 7 неудачных попыток ЭКО в анамнезе, было выявлено, что частота встречаемости мутаций в генах: *PAI-1*, *PLAT* достоверно превышала таковую в контрольной группе (80,46% и 58,33%, 39,08% и 19,44% соответственно, p < 0,05), а также частота сочетания 3 и более генов была достоверно выше (65,51% и 19,44%, p < 0,001). Кроме того, при оценке частоты выявления сочетаний полиморфизмов было выявлено, что частота сочетания полиморфизмов генов *PAI-1* и *PLAT* достоверно превышала таковую в контрольной группе (31,03% и 13,89% соответственно, p < 0,05). По частоте остальных полиморфизмов достоверных различий выявлено не было, что проиллюстрировано в таблицах 2, 3.

Таблица 3

## Частота выявления сочетаний тромбофилических мутаций

Сочетание полиморфизмов	Женщины с неудачами ЭКО ( $\geq 3$ ), n = 30		Женщины с неудачными попытками ЭКО (от 1 до 7), n = 87		Контрольная группа, n = 36	
	n	%	n	%	n	%
<i>MTHFR + PAI</i>	13	43,3	36	41,38	9	25
<i>MTHFR + GPIIIA</i>	1	3,33	7	8,04	3	8,33
<i>MTHFR + FG</i>	8	26,6	17	19,54	5	13,89
<i>PAI + GPIIIA</i>	4	13,3	11	12,64	7	19,44
<i>PAI + PLAT</i>	8	26,6	27	31,03*	5	13,89
<i>MTHFR + PAI + GPIIIA</i>	1	3,33	5	5,74	3	8,33
<i>GPIIIA + FG</i>	5	16,6	8	9,19	3	8,33
<i>PAI + FG</i>	12	40%	26	29,88	7	19,44
<i>MTHFR + GPIIIA + FG</i>	1	3,33	4	4,6	3	8,33
<i>PLAT + PAI + FG</i>	5	16,6	11	12,64	2	5,56
Мультигенная тромбофилия	29	96,6%**	74	98,66%**	21	58,3%
Сочетание 3 и более генов	20	66,6%**	57	65,51%**	7	19,44%

\* — p < 0,05 по сравнению с контрольной группой; \*\* — p < 0,01 по сравнению с контрольной группой

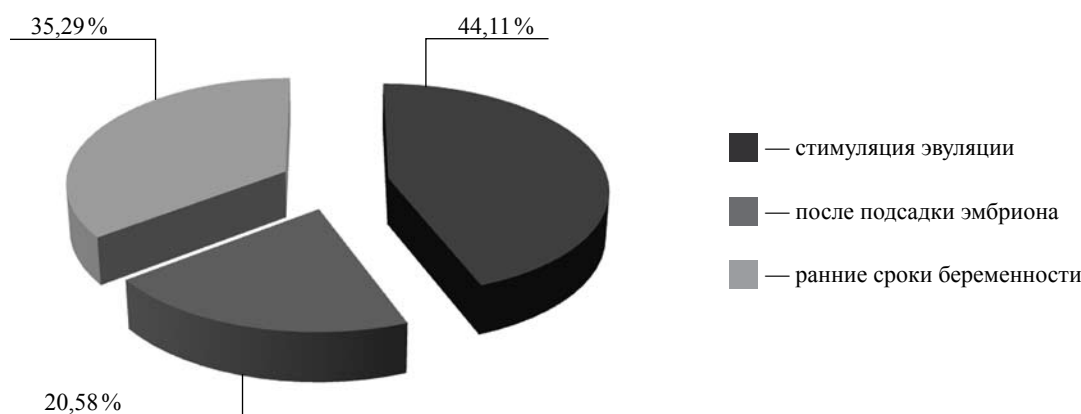


Рис. 1. Активация внутрисосудистого свертывания на разных этапах цикла ЭКО у женщин с тромбофилией (патологическое повышение уровня Д-димеров) (66 %)

В особую подгруппу была выделена группа женщин с 3 и более неудачными попытками ЭКО. Всего в данной группе оказалось 30 женщин. АФС был обнаружен у 36,6% женщин. В общей сложности, в группе высокого риска оказалось 80% женщин. По данным генетического исследования, по сравнению с контрольной группой, достоверно чаще выявлялись мутации в генах: PAI-1, PLAT, фибриногена (83,3% и 58,33%, 40,0% и 19,44%, 50% и 25% соответственно,  $p < 0,05$ ). Сочетание 3 и более мутаций встречалось достоверно чаще по сравнению с контрольной группой (66,6% и 19,44% соответственно,  $p < 0,001$ ). По частоте остальных полиморфизмов достоверных различий выявлено не было, что проиллюстрировано в таблице 3.

При первом обращении на этапе предгравидарной подготовки у 41,93% женщин была выявлена гипергомоцистеинемия (гомоцистеин  $\geq 10$  мкмоль/л.). Высокий уровень гипергомоцистеинемии объясним в связи с широкой распространенностью мутации в гене C677T MTHFR, которая была выявлена у 46,67% женщин, гетерозиготные генотипы были выявлены у 41,81%, а гомозиготные наблюдались у 5,45%.

В литературе имеются данные, что гипергомоцистеинемия оказывает негативное влияние на исходы ЭКО. Группа исследователей при проведении цикла ЭКО у женщин с исходной гипергомоцистеинемией отмечают достоверное увеличение процента наступления беременности в группе, получавшей терапию до нормализации уровня гомоцистеина, по сравнению с группой женщин с гипергомоцистеинемией без терапии [29]. При привычном невынашивании беременности гипергомоцистеинемия встречается в 20% [1]. При уровне гомоцистеина выше 7,9 мкмоль/л. риск спонтанного прерывания беременности увеличивается в 2,2 раза [1].

Таким образом, определение уровня гомоцистеина является важным перед проведением ВРТ, и особенно важна его нормализация на этапе предгравидарной подготовки, что улучшит как вероятность наступления беременности, так ее вынашивания и исходов.

При первом обращении у 68,96% обследуемых женщин была выявлена повышенная степень и у 82,75% скорость агрегации тромбоцитов, у 29,7% активация внутрисосудистого свертывания. В группе высокого риска Д-димеры при первом обращении были повышены у 32,35%, в группе умеренного и низкого риска у 26,6%. По результатам выявленных изменений, 36,08% женщин была назначена антиагрегантная терапия низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, 10,3% антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепарином, 22,68% сочетание антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

Среди обследуемых женщин 97 вступило в протокол ЭКО. У 66,6% наблюдалась активация внутрисосудистого свертывания даже на фоне проводимой терапии, что потребовало усиления медикаментозной терапии антикоагулянтами. При этом в группе тромбофилии высокого риска активация внутрисосудистого свертывания наблюдалась у 80,77%, в то время как в группе умеренного и низкого риска в 52%. Почти в половине случаев (44,4%) повышение уровня Д-димеров наблюдалось на этапе стимуляции овуляции (рис. 1).

Среди обследуемых женщин на разных этапах цикла ЭКО на фоне проводимой терапии у 58% наблюдалось повышение степени индуцированной агрегации тромбоцитов, у 69% скорости индуцированной агрегации тромбоцитов (АДФ в концентрации 2мкМ). В группе высокого риска у 62,5% и 90,6% а в группе умеренного риска 57,14% и 61,9%, соответственно.

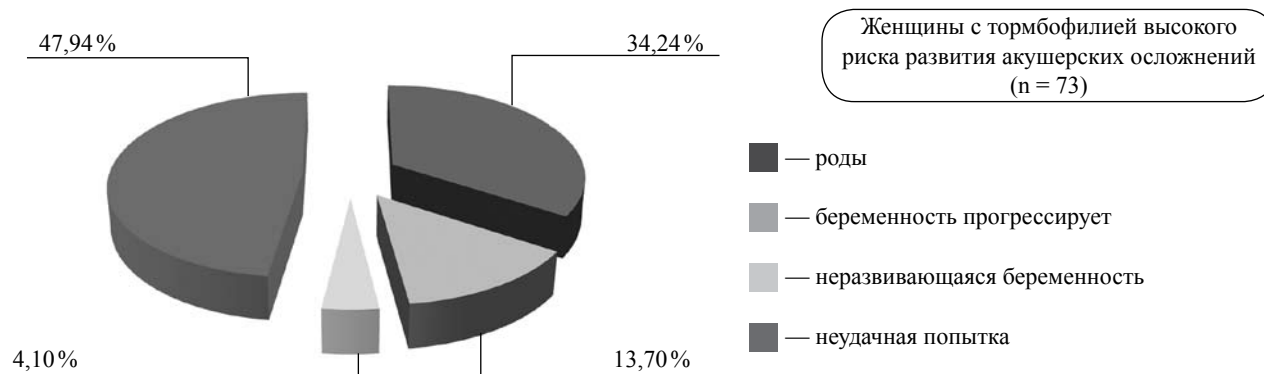


Рис. 2. Исходы ЭКО у женщин с тромбофилией высокого риска развития акушерских осложнений, получавших предгравидарную подготовку и коррекцию изменений в системе гемостаза в цикле ЭКО

При проведении коррекции изменений в свертывающей системе крови у 97 женщин с тромбофилией в цикле ЭКО у 51 (52,57%) наступила беременность. У 36,08% беременность закончилась срочными родами. У 11,34% в данный момент беременность прогрессирует. В группе с высоким риском развития акушерских осложнений, состоящей, из 73 женщин, беременность наступила у 38 (52,05%) (график на рисунке 2), а в группе с умеренным и низким риском, включившей 24 женщины, беременность наступила у 13 (54,16%) (график на рисунке 3). В подгруп-

пе женщин, имеющих 3 и более неудачные попытки ЭКО (n = 26), беременность наступила у 10 (38,46%).

В группе женщин, имеющих антифосфолипидный синдром (n = 24), беременность наступила у 13 женщин (54,1%), у 2 (8,33%) была диагностирована неразвивающаяся беременность на раннем сроке, у 2 (8,33%) беременность в данный момент прогрессирует, а у 8 (33,3%) беременность закончилась срочными родами. У 1 женщины беременность была прервана на сроке 23/24 по медицинским показаниям (рисунок 4).

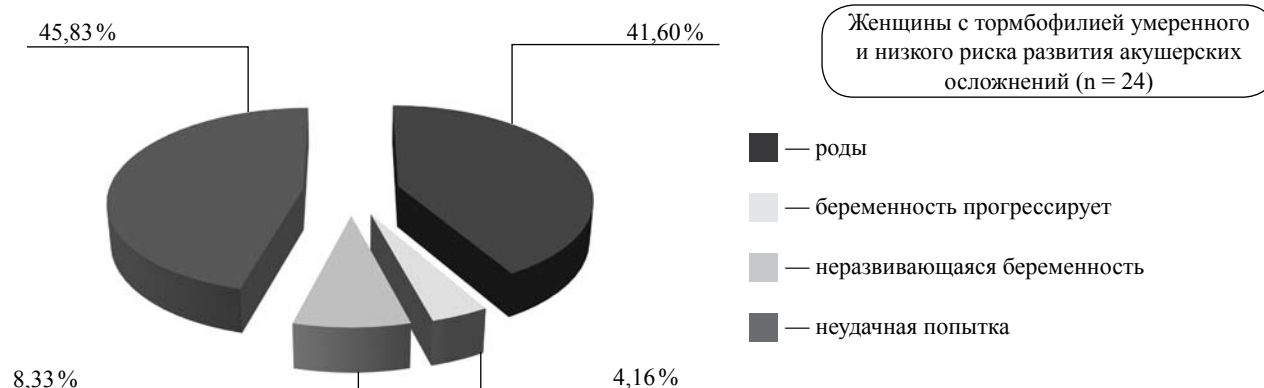


Рис. 3. Исходы ЭКО у женщин с тромбофилией умеренного и низкого риска развития акушерских осложнений, получавших предгравидарную подготовку и коррекцию изменений в системе гемостаза в цикле ЭКО

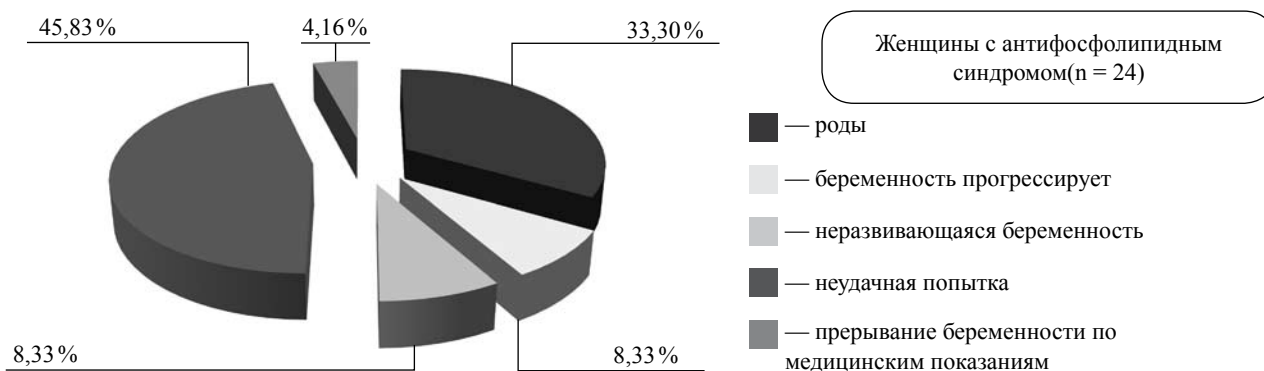


Рис. 4. Исходы ЭКО у женщин с антифосфолипидным синдромом, получавших предгравидарную подготовку и коррекцию изменений в системе гемостаза в цикле ЭКО

## Выводы

В группе женщин, имеющих неудачные попытки ЭКО в анамнезе (3 и более), по сравнению с контрольной группой, достоверно чаще выявляются мутации в генах: PAI-1, PLAT, фибриноген (83,3% и 58,33%, 40,0% и 19,44%, 50% и 25% соответственно,  $p < 0,05$ ), а также сочетании мутаций в генах PAI-1 и PLAT (31,03% и 13,89% соответственно,  $p < 0,05$ ) и частота сочетания 3 и более мутаций (65,51% и 19,44%,  $p < 0,001$ ).

У женщин с неудачными попытками ЭКО отмечается высокий процент антифосфолипидного синдрома (36,6%). У женщин с тромбофилией высокого риска развития акушерских осложнений отмечается выраженная активация внутрисосудистого свертывания и повышение агрегационных свойств тромбоцитов на фоне протокола ЭКО. При проведении предгравидарной подготовки и коррекции изменений в цикле ЭКО не наблюдалось синдрома гиперстимуляции яичников, а также тромботических осложнений. Нормализация уровня гомоцистеина и коррекция изменений в параметрах гемостаза, на этапе подготовки и в цикле ЭКО положительно влияет на процент наступления беременности после ЭКО. Однако для рекомендации рутинного проведения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у женщин с тромбофилией в цикле ЭКО необходимы дальнейшие исследования.

## Литература

1. Шмелева В. М. Роль гипергомоцистеинемии в формировании протромботических нарушений системы гемостаза: автореф... д-ра мед. наук. — СПб., 2010. — 30 с.
2. Antigenic profile, prevalence, and clinical significance of antiphospholipid antibodies in women referred for in vitro fertilization / Sanmarco M. [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2007. — Vol. 1108. — P. 457–465.
3. Antinuclear antibody reduces the pregnancy rate in the first IVF-ET treatment cycle but not the cumulative pregnancy rate without specific medication / Kikuchi K. [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2003. — Vol. 50, N 4. — 363–367.
4. Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates and outcome in in vitro fertilization patients / Denis A. L. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1997. — Vol. 67. — P. 1084–1090.
5. Antiphospholipid antibodies in women having in vitro fertilization / Birdsall M. A. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1996. — Vol. 11. — P. 1185–1189.
6. Aune B., Oian P., Osterud B. Enhanced sensitivity of the extrinsic coagulation system during ovarian stimulation for in-vitro fertilization // *Hum. Reprod.* — 1993. — Vol. 8. — P. 1349–1352.
7. Chan W. S., Dixon M. E. The «ART» of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications // *Thromb. Res.* — 2008. — Vol. 121, N 6. — P. 713–726.
8. Combined jugular and subclavian vein thrombosis following assisted reproductive technology: new observation / Salomon O. [et al.] // *Fertil Steril* 2009. — Vol. 92, N 2. — P.620–625.
9. Detection of a procoagulable state during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis / Westerlund E. [et al.] // *Thromb. Res.* — 2011. — Dec 7. [Epub ahead of print].
10. Diagnostic evaluation of women experiencing repeated in vitro fertilization failure / Vaquero E. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2006. — Vol. 125, N 1. — P.79–84.
11. Does ovarian stimulation for in-vitro fertilization induce a hypercoagulable state? / Aune B. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 1991. — Vol. 6. — P. 925–927.
12. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia / Martinelli I. [et al.] // *Haematologica.* — 2003. — Vol. 88, N 7. — P. 789–793.
13. Fiedler K., Würfel W. Effectivity of heparin in assisted reproduction // *Eur. J. Med. Res.* — 2004. — Vol. 9, N 4. — P. 207–214.
14. Heby O. DNA methylation and polyamines in embryonic development and cancer // *Int. J. Dev. Biol.* — 1995. — Vol. 39. — P. 753–757.
15. Hemostasis parameters during ovarian stimulation for in vitro fertilization: results of a prospective study / Biron C. [et al.] // *Fertil. Steril.* — 1997. — Vol. 67. — P. 104–109.
16. In vitro fertilization. Do short-term changes in estrogen levels produce increased fibrinolysis? / Magnani B. [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* — 1999. — Vol. 112. — P.485–491.
17. In vitro fertilization-induced alterations in coagulation and fibrinolysis as measured by thromboelastography / Harnett M. J. [et al.] // *Anesth. Analg.* — 2002. — Vol. 95, N 4. — P.1063–1066.
18. Incidence of autoimmune antibodies in failed embryo transfer cycles / Birkenfeld A. [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 1994. — Vol. 31. — P. 65–68.
19. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failure / Azem F. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 19. — P. 368–370.
20. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial / Qublan H. // *Hum. Fertil.* — 2008. — Vol. 11, N 4. — P. 246–253.
21. Lox C., Canez M., Prien S. The influence of hyperestrogenism during in vitro fertilization on the fibrinolytic mechanism // *Int. J. Fertil. Womens Med.* — 1998. — Vol. 43. — P. 34–39.
22. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial / Urman B. [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2009. — Vol. 24, N 7. — P. 1640–1647.
23. More on: the 'ART' behind the clot – solving the mystery / Bauersachs R. M.[et al.] // *J. Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 5. — P. 438–439.
24. Nelson S. M. Prophylaxis of VTE in women — during assisted reproductive techniques // *Thromb. Res.* — 2009. — Vol. 123. — P. 8–15.

25. Prediction of changes in levels of haemostatic variables during natural menstrual cycle and ovarian hyperstimulation / Andersson O. [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Vol. 77. — P. 901–904.
26. *Sharif K. W., Ghunaim S.* Management of 273 cases of recurrent implantation failure: results of a combined evidence-based protocol // *Reprod Biomed Online.* — 2010. — Vol. 21, N 3. — P. 373–380.
27. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium: an 11 year Danish population based study of 63300 pregnancies / Anderson B. S. [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1998. — Vol. 77. — P. 110–113.
28. The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) / J. de Mouzon [et al.] // *Hum. Reprod.* — 2010. — Vol. 25, N 8. — P. 1851–1862. — (Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE).
29. The possible role of hyperhomocysteinemia on IVF outcome / Pacchiarotti A. [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* — 2007. — Vol. 24, N 10. — P. 459–462.
30. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis / Di Nisio M. [et al.] // *Blood.* — 2011. — Vol. 118, N 10. — P. 2670–2678.

Статья представлена Э. К. Айламазяном  
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

## THE MANAGEMENT OF WOMEN WITH THROMBOPHILIA IN PREPARATION FOR IN VITRO FERTILIZATION

Mirashvili M. I., Zaynulina M. S., Kogan I. J.  
Gzgzryan A. M., Rzayeva R. N.

■ **Summary:** The aim was to study changes in the hemostatic system in women with hereditary and acquired thrombophilia in IVF cycle, the possibility of their drugs correction, as well as the effect of this therapy on the outcome of IVF. We examined 119 women with congenital or acquired thrombophilia during preparation or during IVF cycle. In the presence of abnormalities in laboratory data, combination of weight adjusted dose of the low molecular weight heparin, low dose aspirin and folic acid administered to the severity of coagulation disorders and homocystein level. In the group of patients with a history 3 or more IVF failures APS was diagnosed in 36.6% of women. In this group the frequency of mutations in genes: PAI-1, PLAT, fibrinogen was significantly higher than in control group (83.3% and 58.33%, 40% and 19.44%, 50% and 25% respectively,  $p < 0.05$ ), as well as mutations in genes PAI-1 and PLAT combination rate (31.03% and 13.89% respectively,  $p < 0.05$ ) and the frequency of combinations of 3 or more mutations (65.51% and 19.44%,  $p < 0.001$ ). In the group of women with thrombophilia ( $n = 97$ ) treated with this therapy 52.57% IVF cycles was successful. At 36.08% pregnancies ended with childbirth. In the subgroup of women with 3 or more IVF failures ( $n = 26$ ) the pregnancy rate was 38.46%.

■ **Key words:** inherited thrombophilia; antiphospholipid syndrome; IVF; repeated IVF failure.

### ■ Адреса авторов для переписки

*Мирашвили Марина Ивановна* — клинический ординатор. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** mmirashvili@mail.ru.

*Зайнулина Марина Сабировна* — д. м. н., заместитель директора по лечебной и научной работе. ФГБУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Коган Игорь Юрьевич* — д. м. н., доцент, ученый секретарь ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** ikogan@mail.ru.

*Гзгзян Александр Мкртычевич* — д. м. н., заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** agzgzryan@hotmail.com.

*Рзаева Роза Нураддиновна* — клинический ординатор. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** r.rzaeva@yandex.ru.

*Mirashvili Marina Ivanovna* — resident. FSBI “The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology” NWB RAMS. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3. **E-mail:** mmirashvili@mail.ru.

*Zaynulina Marina Sabirovna* — prof., M.D., Deputy director for clinical and scientific work. FSBI “The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology” NWB RAMS. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

*Kogan Igor Yuryevich* — M.D., docent, Academic Secretary. FSBI “The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology” NWB RAMS. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3. **E-mail:** ikogan@mail.ru.

*Gzgzryan Aleksandr Mkrtychivich* — M.D, Head of the Department of assisted reproductive technology. FSBI “The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology” NWB RAMS. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3. **E-mail:** agzgzryan@hotmail.com.

*Rzayeva Roza Nuraddinovna* — resident. FSBI “The D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology” NWB RAMS. 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya line, 3. **E-mail:** r.rzaeva@yandex.ru.