

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 3

www.gyn.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gyn.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95, эл. почта: info@info.gyn.su. Copyright © 2015. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ТРОМБОФИЛИЯ И НЕУДАЧИ ЭКО

Машкова Т.Я.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

Цель: изучить частоту и спектр генетической и приобретенной тромбофилии (антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия) у пациенток с неудачами ЭКО. **Материалы и методы.** Было обследовано 115 женщин, имевших от 1 до 9 неудачных попыток ЭКО. Определялись генетические тромбофилические мутации методом ПЦР, циркуляция АФА и уровень гомоцистеина (иммуноферментный метод). **Результаты.** Выявлена высокая частота генетических форм тромбофилии, влияющих на уровень эндогенного фибринолиза: полиморфизмы ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) – 66,9%, тканевого активатора плазминогена (ТПА) – 60,9%, фибриногена – 47,8%, в сочетании с циркуляцией АФА (40,9%). **Заключение.** В программе подготовки к ЭКО пациенток с неудачными попытками следует учитывать возможное присутствие генетической и приобретенной тромбофилии.

Ключевые слова

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), тромбофилия, неудачи ЭКО, антифосфолипидные антитела, генетическая тромбофилия, гипергомоцистеинемия.

Статья поступила: 31.08.2015 г.; в доработанном виде: 10.09.2015 г.; принята к печати: 28.09.2015 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Машкова Т.Я. Тромбофилия и неудачи ЭКО. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 3: 17-21.

THROMBOPHILIA AND FAILURES OF EXTRACORPORAL FERTILIZATION

Mashkova T.Ya.

First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

Objective. It was study the frequency and a range of the genetic and acquired thrombophilia at patients with failures of in-vitro fertilization (IVF). **Materials and methods.** 115 women who had from 1 to 9 unsuccessful attempts of IVF were examined. Genetic thrombotic mutations, circulation AFA and level of a gomotsistein (an immunofermental method) were defined. **Results.** High frequency of the genetic forms of a thrombophilia influencing the level of an endogenous fibrinoliz (polymorphisms of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) – 66.9%, the tissue-type plasminogen activator (TPA) – 60.9%, fibrinogen – 47.8%), in combination with circulation of antiphospholipid antibodies (40.9%) is revealed. **Conclusion.** In the program of preparation for IVF of patients with unsuccessful attempts it is necessary to consider possible presence of the genetic and acquired thrombophilia.

Key words

In-vitro fertilization (IVF), thrombophilia, failures IVF, antiphospholipid antibodies, genetic thrombophilia, hyperhomocysteinemia.

Received: 31.08.2015; **in the revised form:** 10.09.2015; **accepted:** 28.09.2015.

Conflict of interests

The author declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

For citation

Mashkova T.Ya. THROMBOPHILIA AND FAILURES OF EXTRACORPORAL FERTILIZATION. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2015; 3: 17-21 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Zemlyanoi Val, 62, str. 1, Moskva, Rossiya, 109004.

E-mail address: gemostasis@mail.ru (Mashkova T.Ya.).

Введение

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) – сравнительно молодой (впервые применен в Англии в 1978 г.) эффективный метод лечения бесплодия. Частота наступления беременности после проведения процедуры ЭКО, по данным разных центров ЭКО, достигает 40% [8]. Широкое внедрение в медицинскую практику этого высокотехнологичного метода позволяет решать проблему наступления беременности у семейных пар с различными формами бесплодия. Однако более 50% пациенток с наступившей после ЭКО беременностью сталкиваются с проблемой невынашивания беременности, особенно в первом триместре [6]. Частота самопроизвольного прерывания беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов, по данным различных авторов, варьирует от 18,5 до 32%. Наиболее уязвимым этапом программы ЭКО, с точки зрения невынашивания беременности, является период имплантации и ранние сроки беременности [3,8].

Среди известных причин, приводящих к потере беременности, одно из важных мест занимают тромбофилии [2,3,9,13].

На сегодняшний день известен целый ряд генетических мутаций и полиморфизмов генов тромбофилической направленности, ответственных за потери плода на разных сроках беременности. Генетическая форма тромбофилии среди причин невынашивания составляет от 10 до 30% [7]. В настоящее время большое внимание уделяется изучению антифосфолипидного синдрома (частота потерь беременности при антифосфолипидном синдроме достигает 50-75%) [12], гипергомоцистеинемии и других причин репродуктивных потерь [1,2,4,5,9].

Данные литературы позволяют предположить, что потери беременности после ЭКО в определенной мере также могут быть связаны с различными формами тромбофилии [3,8,10].

Наступление беременности сопровождается физиологической перестройкой функционирования систем

организма, в т.ч. и системы гемостаза с возрастанием коагулянтного потенциала [11].

Программа ЭКО включает применение массивных доз гормональных препаратов, в т.ч. аналогов гонадолиберина и гонадотропинов, что сопряжено с выработкой эндогенных яичниковых гормонов и может оказывать негативное влияние на параметры системы гемостаза. Наличие у пациентки генетически обусловленной или приобретенной тромбофилии, вероятно, предопределяет более выраженные изменения активности системы гемостаза. Нарушение баланса свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем может быть этиопатогенетическим фактором нарушения процессов имплантации плодного яйца в эндометрий [14], следствием которого становится неблагоприятный результат программы ЭКО.

Целью нашего исследования было изучить частоту генетической и приобретенной (антифосфолипидный синдром, гипергомоцистеинемия) форм тромбофилии, спектр генетических мутаций и антифосфолипидных антител у пациенток с неудачами ЭКО и оценить их как возможную причину неудач программы экстракорпорального оплодотворения.

Материалы и методы

Было обследовано 115 пациенток в возрасте от 23 до 38 лет с неудачными попытками ЭКО (число попыток составило от 1 до 9).

В большинстве случаев бесплодие у пациенток исследуемой группы было вторичным (74,8% обследованных имели в анамнезе беременности, часто с неблагоприятным исходом: самопроизвольный выкидыш, в т.ч. на презембрионической или ранней эмбрионической стадии, неразвивающаяся беременность, мертворождение, ранняя неонатальная смерть после преждевременных родов, тяжелого гестоза или плацентарной недостаточности). В структуре репродуктивных потерь у пациенток с вторичным бесплодием преобладали презембриональные потери; потери плода на ранних сроках составили 34,9%; у 14%

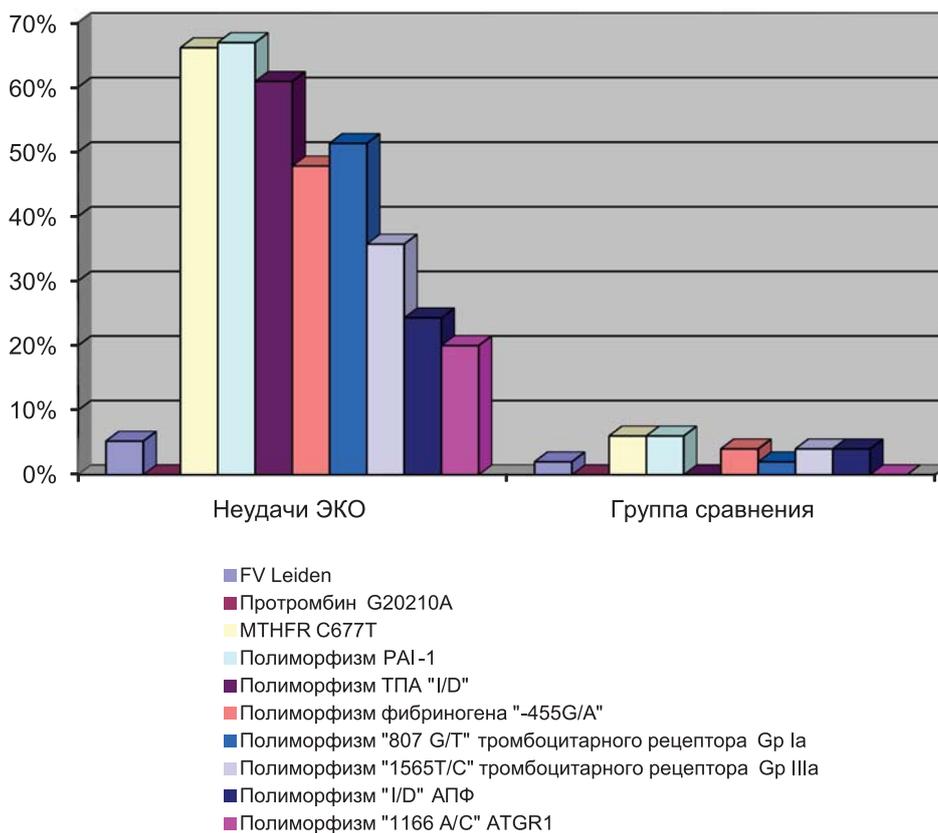


Рисунок 1. Частота генетических тромбофилических мутаций и полиморфизмов у пациенток с неудачами ЭКО.

в анамнезе были медицинские аборт. Длительность бесплодия составила от 3 до 17 лет.

Генетические формы тромбофилии определялись методом ПЦР (полимеразной цепной реакции). Диагностировались мутация FV Leiden G1691A, мутация протромбина G20210A, мутация MTHFR C677T, полиморфизм гена ингибитора плазминогена 1-го типа (PAI-1) 675 4G/4G, 675 4G/5G, полиморфизм гена фибриногена 455 G/A, полиморфизм тромбоцитарных GP Ia 807 C/T и GP IIIa 1565 T/C, полиморфизм гена ангиотензин превращающего фактора I/D; D/D, полиморфизм гена рецептора к ангиотензину II 1-типа ATGR1, полиморфизм I/D в гене тканевого активатора плазминогена.

Спектр определяемых антифосфолипидных антител включал волчаночный антикоагулянт, антикардиолипидные антитела к кофакторам (протеину С, протеину S, 2-гликопротеину, аннексину V и антитромбину).

Результаты

Результаты сравнивались с соответствующими данными, полученными при обследовании пациенток с наступившей после программы ЭКО беременностью (мужской фактор бесплодия) – 50 женщин (группа сравнения).

Генетические тромбофилические мутации и полиморфизмы оказались весьма распространенными у пациенток с неудачами ЭКО. Наиболее часто диагностировались полиморфизм в гене PAI-I (66,9%) и мута-

ция в гене MTHFR C677T (66,1%). Полиморфизм в гене PAI-I выявлялся одинаково часто как в гетеро-, так и в гомозиготной форме (33,9 и 33,0%). Мутация в гене MTHFR C677T была представлена гетерозиготными формами у 50,4% пациенток.

Полиморфизм I/D в гене тканевого активатора плазминогена был выявлен у 60,9% женщин, из них 40,0% составили гетерозиготные формы, 20,9% – гомозиготные. У 47,8% имел место полиморфизм гена фибриногена 455 G/A, гетерозиготный – у 31,3%, гомозиготный – у 16,5%.

Полиморфизмы тромбоцитарных гликопротеинов 807 G/T тромбоцитарного рецептора Gr Ia и 1565 T/C тромбоцитарного рецептора Gr IIIa обнаружены в 51,3 и 35,7% соответственно. Гомозиготные формы составили 5,2 и 3,5%, гетерозиготные – 46,1 и 32,2% соответственно.

Мутация FV Leiden встречалась нечасто и была обнаружена у 5,2% пациенток (гетерозиготная форма). Мутации протромбина G20210A выявлено не было ни в одном случае.

У 24,3% пациенток был обнаружен полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фактора (АПФ) I/D, у 20,0% – полиморфизм рецептора к ангиотензину II 1166 A/C (ATGR1), гомозиготные формы составили 7,8 и 4,3%, гетерозиготные – 16,5 и 15,7% соответственно.

У 23,5% женщин была выявлена гипергомоцистемия, во всех случаях у пациенток с мутацией гена

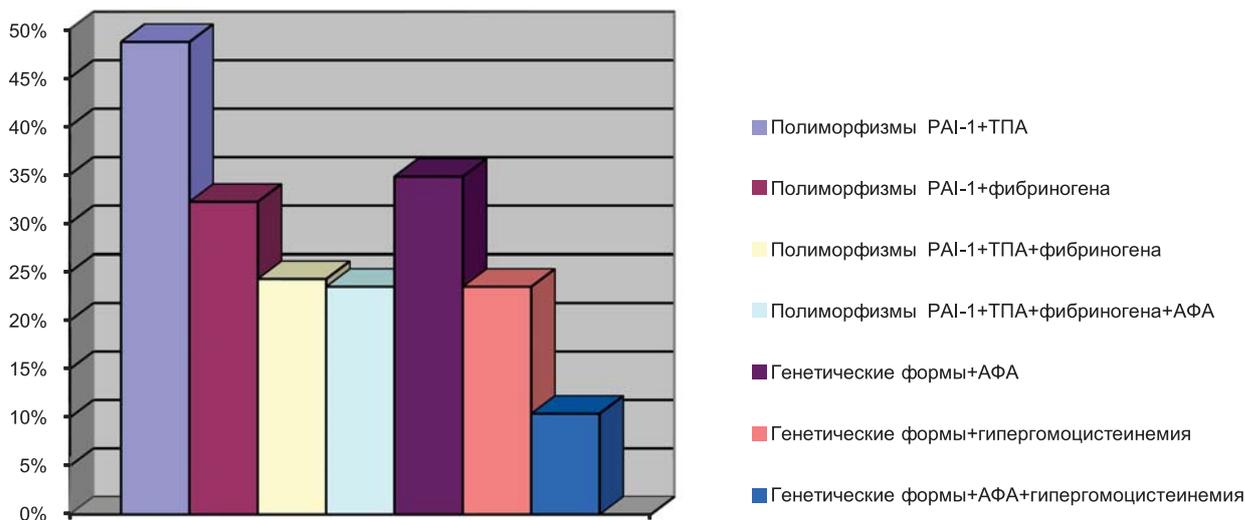


Рисунок 2. Структура комбинированной тромбофилии у пациенток с неудачами ЭКО.

MTHFR C677T и другими мутациями и полиморфизмами, у 10,4% – в сочетании с АФА.

Повышенный уровень АФА в группе женщин с неудачами ЭКО в анамнезе был диагностирован у 40,9% пациенток. При этом циркуляция антител к кардиолипину была выявлена у 8,7% женщин с неудачами ЭКО. У 37 из 47 женщин с АФА и неудачами ЭКО антитела к кардиолипину отсутствовали, но у этих женщин были выявлены антитела к другим фосфолипидам и их кофакторам: антитела к $\beta 2$ -GPI (у 27,8% женщин), аннексину V (у 15,7%), протромбину (у 7,8%). У некоторых пациенток мы наблюдали сочетание циркуляции различных подгрупп АФА одновременно. Комбинированно с генетической формой тромбофилии циркуляция АФА была выявлена у 34,8%.

В структуре комбинированных форм тромбофилии обращало внимание частое сочетание полиморфизма гена PAI-1 и полиморфизма I/D в гене тканевого активатора плазминогена (48,7%), полиморфизма гена PAI-1, полиморфизма I/D в гене тканевого активатора плазминогена и полиморфизма гена фибриногена 455 G/A (24,3%), полиморфизма гена PAI-1 и полиморфизма гена фибриногена 455 G/A (32,2%), сочетание указанных полиморфизмов с циркуляцией АФА (23,5%).

В группе сравнения из исследуемых тромбофилических мутаций и полиморфизмов были выявлены гетерозиготная (4,0%) и гомозиготная (2,0%) формы мутации гена MTHFR C677T, гетерозиготная форма 675 4G/5G полиморфизма гена PAI-1 (6,0%), гетерозиготная форма полиморфизма гена фибриногена 455 G/A (4,0%), гетерозиготные формы полиморфизмов тромбоцитарных гликопротеинов 807 G/T тромбоцитарного рецептора Gr Ia (2,0%) и 1565 T/C тромбоцитарного рецептора Gr IIIa (4,0%) и полиморфизм гена

ангиотензин-превращающего фактора I/D (4,0%). Циркуляция АФА определялась у одной пациентки (2,0%). Гипергомоцистеинемии выявлено не было.

Заключение

Таким образом, согласно нашим данным выявлена значительно более высокая частота генетических тромбофилических мутаций, циркуляции АФА, гипергомоцистеинемии, а также их сочетания у пациенток с неудачными попытками ЭКО. При этом обращает на себя внимание распространенность генетических форм тромбофилии, влияющих на уровень эндогенного фибринолиза (полиморфизмы PAI-1, TPA, фибриногена), в сочетании с циркуляцией АФА.

Полученные результаты позволяют с принципиально новых позиций подойти к вопросу о профилактике повторных неудачных попыток ЭКО, особенно у пациенток с комбинированными формами тромбофилии.

Профилактика повторных неудач ЭКО у обследованных нами пациенток включала применение противотромботических препаратов, начиная с фертильного цикла (ацетилсалициловая кислота); с наступлением беременности низкомолекулярного гепарина. Дополнительно назначались витамины для беременных; фолиевая кислота (у пациенток с гипергомоцистеинемией не менее 4 г/сут. и витамины B6, B12), препараты натурального прогестерона, позволяющего подготовить эндометрий к имплантации. Проводимая профилактика позволила улучшить результаты ЭКО/исходы после ЭКО беременности.

Таким образом, при подготовке к планируемой беременности пациенток с неудачными попытками ЭКО необходимо учитывать возможное присутствие скрытой тромбофилии (АФС или генетических форм) и ее роль в этиопатогенезе неудач ЭКО.

Литература:

1. Алиева С.А., Хашаева Т.Х. Взаимосвязь циркуляции антифосфолипидных антител и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у пациенток с невынашиванием беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 4: 57-57.
2. Амриева М.М., Стулева Н.С. Спектр генетической и приобретенной тромбофилии у пациенток с неразвивающейся беременностью. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 4: 61-61.
3. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина*. 2012; 5: 22-29.
4. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Егорова Е.С., Баймурадова С.М., Машкова Т.Я. Антифосфолипидные антитела, их патогенетическое и диагностическое

значение при акушерской патологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 2: 39-60.

5. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Егорова Е.С., Баймурадова С.М., Машкова Т.Я. Антифосфолипидные антитела, их патогенетическое и диагностическое значение при акушерской патологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 2: 39-60.
6. Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении женского и мужского бесплодия / Под общ. ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. М. 2005; 781 с.
7. Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин. М. – Тверь. 2005; 227 с.
8. Рудакова Е.Б., Бесман И.В. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности. *Лечащий Врач*. 2010; 3: 46-48.

9. Селхаджиева М.С. Роль циркулирующих антифосфолипидных антител в развитии синдрома потери плода. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 1: 31-33.
10. Хизроева Д.Х., Машкова Т.М. Вспомогательные репродуктивные технологии и антифосфолипидный синдром. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 1: 26-30.
11. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb. Res.* 2004; 114 (5-6): 409-414.
12. Khamashta M. A. Hughes syndrome : Antiphospholipid syndrome. London. 2006; 598 p.
13. Kovac M., Mitic G. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 69 (4): 233-8.
14. Mazhar S.B., Emanuel A. Haematological defects in recurrent pregnancy loss. *Haematology Updates*. 2011: 56-60.

References:

1. Alieva S.A., Hashaeva T.H. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 4: 57-57.
2. Amrieva M.M., Stulyova N.S. Spektr of the genetic and acquired thrombophilia at patients with not developing pregnancy (In Russian). *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 4: 61-61.
3. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D.H. et al. Thrombophilia as a most important link in the pathogenesis of pregnancy complications (In Russian). *Practical medicine*. 2012; 5: 22-29.
4. Bitsadze V.O., Khizroeva D.H., Makatsariya N.A., Egorova E.S., Baymuradova S.M., Mashkova T.Ya. Antifosfolipid antibodies, their pathogenetic and diagnostic issues obstetric

practice (In Russian). *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 2: 39-60.

5. Bicadze V.O., Hizroeva D.H., Makacarija N.A., Egorova E.S., Bajmuradova S.M., Mashkova T. Ja. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 2: 39-60.
6. Auxiliary reproductive technologies in treatment of female and man's infertility / Under a general edition of V.I. Kulakov, B.V. Leonov, L.N. Kuzmichev (In Russian). Moscow. 2005. 781 p.
7. Dolgov V. V. Laboratory diagnostics of violations hemostasis / V.V. Dolgov, P.V. Svirin (In Russian). Moscow – Tver. 2005. 227 p.
8. Rudakova E.B., Besman I.V. Auxiliary reproductive technologies. Problems of losses of pregnancy (In Russian). *Attending Physician*. 2010, N 3. P. 46-48.

9. Selkhadzhieva M.S. The role of circulating antiphospholipid antibodies in the fetal loss syndrome development (In Russian). 2014; 1: 31-33.
10. Hizroeva D.H., Mashkova T.M. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 1: 26-30
11. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb. Res.* 2004; 114 (5-6): 409-414.
12. Khamashta M. A. Hughes syndrome : Antiphospholipid syndrome. London. 2006. 598 p.
13. Kovac M., Mitic G. et al. Thrombophilia in women with pregnancy-associated complications: fetal loss and pregnancy-related venous thromboembolism. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010; 69 (4): 233-8.
14. Mazhar S.B., Emanuel A. Haematological defects in recurrent pregnancy loss. *Haematology Updates*. 2011: 56-60.

Сведения об авторе:

Машкова Тамара Якововна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7(495) 7862313. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the author:

Mashkova Tamara Yakobovna – graduate student of the department of obstetrics and gynecology medical-prophylactic faculty of the First MGUMU them IM Setchenov. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62, str. 1, Moskva, Rossiya, 109004. Tel.: +7(495)7862313. E-mail: gemostasis@mail.ru.