

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 4

www.gyn.su

Данная интернет-версия статьи была сформирована 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@irbis-1.ru, irbis-1.ru. Copyright © 2015. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНА У ЖЕНЩИНЫ С МНОГОКРАТНЫМИ НЕУДАЧАМИ ЭКО В АНАМНЕЗЕ И С СОЧЕТАННОЙ ФОРМОЙ ТРОМБОФИЛИИ (ЦИРКУЛЯЦИЕЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТРОМБОФИЛИЕЙ)

Стулёва Н.С.

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

Резюме

Одной из причин неудач экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) может быть сочетанная тромбофилия. Данный клинический случай показывает необходимость учитывать возможное присутствие генетической и приобретенной тромбофилии у пациенток при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению.

Ключевые слова

Экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, тромбофилия, антифосфолипидные антитела, неудачи имплантации, вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ.

Статья поступила: 08.09.2015 г.; в доработанном виде: 17.11.2015 г.; принята к печати: 07.12.2015 г.

Конфликт интересов

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

Для цитирования

Стулёва Н.С. Беременность и роды после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона у женщины с многократными неудачами ЭКО в анамнезе и с сочетанной формой тромбофилии (циркуляцией антифосфолипидных антител и генетической тромбофилией). Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 4: 31-35.

PREGNANCY AND DELIVERY IN WOMAN AFTER IVF WITH COMBINED THROMBOPHILIA (CIRCULATION OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AND GENETIC THROMBOPHILIA) AND MULTIPLY IVF FAILURES

Stuleva N.S.

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

Summary

The combined thrombophilia can be one of the reasons of failures of in-vitro fertilization. This medical case shows us that 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 at patients.

Key words

Thrombophilia, IVF implantation failure, antiphospholipid antibodies, in-vitro fertilization, assisted reproductive technology, antiphospholipid syndrome.

Received: 08.09.2015; **in the revised form:** 17.11.2015; **accepted:** 07.12.2015.

Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation

Stuleva N.S. Pregnancy and delivery in woman after IVF with combined thrombophilia (circulation of antiphospholipid antibodies and genetic thrombophilia) and multiply IVF failures Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction. 2015; 4: 31-35 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.

E-mail address: stulevans@mail.ru (Stuleva N.S.).

Введение

Проблема бесплодия и репродуктивных потерь сохраняет свою актуальность и медико-социальную значимость. Частота бесплодия в общей популяции составляет более 9% и имеет тенденцию к росту. В результате все больше семейных пар прибегают к решению этой проблемы с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ). Вспомогательные репродуктивные технологии и, прежде всего, экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов относятся к высокотехнологичной медицинской помощи, однако из уникальных превратились почти в рутинные. Некоторые пары проводят неоднократные безуспешные попытки экстракорпорального оплодотворения и переноса нескольких эмбрионов, в результате которых имплантации эмбрионов не происходит. Причины таких неудачных попыток, как и причины бесплодия, могут быть различными. Среди них – нарушения в системе гемостаза и аутоиммунные реакции. В настоящее время к наиболее изученным и распространенным тромбофилиям относятся антифосфолипидный синдром (АФС) и генетические тромбофилии – мутация Лейдена, мутация протромбина G20210A, дефицит протеина С, дефицит антитромбина III (АТ III), гипергомоцистеинемия, а также генетические полиморфизмы: мутация метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), дефицит гепарин-кофактора II, полиморфизм гена PAI-1, дисфибриногенемия, и др. [1,3,4,8-10,12,13].

Случай из клинической практики

Пациентка С., 32 лет, обратилась за консультацией в связи с подготовкой к очередной процедуре ЭКО и переноса эмбриона, а также неоднократными неуда-

чами ЭКО в анамнезе. Из анамнеза – менструация с 12 лет, регулярные, через 28 дней, по 5 дней. Гинекологический анамнез – аденомиоз I-II степени, миома матки (ЭКО проводится по мужскому фактору). Семейный анамнез – отягощенный тромботический анамнез (мать умерла в 44 года, инсульт, у дяди по материнской линии инсульт, умер в 45 лет). Акушерский анамнез – беременностей не было, шесть неудачных попыток ЭКО, из них два криопотокола.

В лаборатории патологии гемостаза на базе НОКЦ «Клиническая гемостазиология» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено детальное обследование на наличие приобретенных и генетических форм тромбофилии и нарушений в системе гемостаза:

- 1) Агрегация тромбоцитов повышена: с АДФ = 71%, с ристомидином = 72% (норма – от 30 до 50 %);
- 2) Маркеры активации системы гемостаза: Д-димер 200 нг/мл (норма <250 нг/мл), растворимые комплексы мономеров фибрина (РКМФ) положительные (в норме – отрицательные);
- 3) Нарушений в системе протеина С (протеин С глобал. тест): НО=1,44 (норма >0,7);
- 4) Проба на волчаночный антикоагулянт положительная (в норме – отрицательная);
- 5) Антифосфолипидные антитела (АФА-скрин, который включает в себя определение антител к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилхолину, фосфатидилэтаноламину, фосфатидилинозитолу, сфингомиелину) методом иммуноферментного анализа = 20,0 Ед/мл (N<10 Ед/мл);
- 6) Антитела к b2-гликопротеину I=9,62 Ед/мл (N<5 Ед/мл);
- 7) Антитела к аннексину V=11,0 Ед/мл (N<5 Ед/мл);

- 8) Антитела к протромбину = 34,56 Ед/мл (N<10 Ед/мл);
- 9) Гомоцистеин = 20 ммоль/л (N<7 ммоль/л);
- 10) Исследование на наличие мутаций и полиморфизмов в генах системы гемостаза:
 - полиморфизм 163 G/T в гене фактора XIII, гетерозиготная форма;
 - полиморфизм C807C/T в гене GPIa, гетерозиготная форма;
 - полиморфизм 1565T/C в гене GPIa, гетерозиготная форма;
 - мутация C677T в гене фермента MTHFR, гетерозиготная форма;
 - полиморфизм 46 C>T в гене фактора XII (фактор Хагемана), гетерозиготная форма.
 - полиморфизм 455 G/A в гене фактора I, гомозиготная форма.

В результате проведенных диагностических тестов нами был поставлен диагноз: «Бесплодие I (повторные неудачи ЭКО в анамнезе). Сочетанная форма тромбофилии (сочетание генетических форм тромбофилии и приобретенных – АФС, гипергомоцистеинемия)». Пациентке на данный момент было не рекомендовано вступить в протокол ЭКО в связи с циркуляцией АФА.

Была проведена терапия, которая включала в себя: эноксапарин натрия в дозе 0,4 мл (4000 анти-Ха МЕ) 1 раз в сутки подкожно, фолиевая кислота, витамины группы В под контролем системы гемостаза и анти-Ха-активности каждые 10 дней. Также были проведены инфузии иммуноглобулином человеческого в дозе 50 мл три раза. Через 2 мес. после проводимого лечения пациентка вступила в протокол ЭКО. В течение всего протокола она получала эноксапарин натрия в дозе 0,4 мл (4000 анти-Ха МЕ) 1 раз в сутки подкожно под контролем системы гемостаза. При наступлении беременности пациентка продолжала получать препарат из группы низкомолекулярного гепарина (в дозах от 0,4 до 1,0 мл в сут.) вплоть до родов и в послеродовом периоде в течение 6 нед. По данным УЗИ и доплерометрии маточно-плацентарных и плодово-плацентарных сосудов, нарушений не наблюдалось. Каждые две недели осуществлялся контроль системы гемостаза (агрегация тромбоцитов, анти-Ха-активность, парус-тест, РКМФ, Д-димер, тромбоэластограмма, АЧТВ).

В 38 нед. во время ультразвукового исследования было выявлено двукратное обвитие пуповины вокруг шеи плода. По данным доплерометрии – нарушений кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном русле не было.

На сроке 38-39 нед. беременная была родоразрешена оперативным путем в плановом порядке. Родился живой, доношенный мальчик, массой тела 3100, ростом 50 см. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Ребенок здоров. Послеродовый период протекал без осложнений с получением эноксапарин натрия в дозе 0,4 мл в сут. на протяжении 6 нед. под контролем системы гемостаза.

Обсуждение

По мнению ряда авторов, неудачи экстракорпорального оплодотворения могут быть связаны с повышенной склонностью к свертыванию крови. Последняя обуславливается рядом причин – ятрогенной (тромбогенностью самой медицинской технологии), частым наличием у женщин, нуждающихся в ЭКО, тех или иных факторов тромбогенного риска, а также генетически обусловленной или приобретенной тромбофилией – повышенной склонностью к внутрисосудистому свертыванию крови или нарушениям в системе фибринолиза. Одной из причин неудач ЭКО и, вероятно, бесплодия могут быть часто выявляемые органоспецифичные и органонеспецифичные аутоантитела, в т.ч. антифосфолипидные.

Программа ЭКО включает в себя 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 [8], следствием которого становится неблагоприятный результат программы ЭКО.

На сегодняшний день известен целый ряд генетических мутаций и полиморфизмов генов тромбофилической направленности, ответственных за потери плода на разных сроках беременности. Генетическая и приобретенная форма тромбофилии среди причин невынашивания составляет от 10 до 50% [2-4,9,11,13].

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активации плазминогена типа 1 (PAI-1), тканевого фактора (TF) и снижение уровня активаторов плазминогена тканевого (t-PA) и урокиназного типов (u-PA), металлопротеаз матрикса и вазоконстриктора – эндотелина 1. Эти физиологические механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса направлены на предотвращение образования геморрагии при дальнейшей инвазии трофобласта.

Десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации при нарушениях в системе гемостаза, например, в условиях гипофибринолиза (как результата полиморфизма гена PAI-1, или других причин), может быть причиной нарушения внедрения бластоцисты на достаточную глубину и определять неудачный исход ЭКО.

Процесс имплантации является наиболее уязвимым при наступлении беременности после ВРТ. В то время от процессов имплантации и плацентации, которые происходят в течение первого триместра, во

многим зависит нормальное течение беременности и ее исход [15].

С циркуляцией антифосфолипидных антител связывают значительную часть репродуктивных потерь у женщин, в т.ч. бесплодие и неудачные попытки ЭКО. Согласно данным литературы [6,7], частота гибели эмбриона/плода без лечения у женщин с АФА составляет 80-95%.

Антифосфолипидный синдром (АФС) считается одной из наиболее частых причин бесплодия, поэтому в клинической практике такие пациентки часто прибегают к помощи вспомогательных репродуктивных технологий. Кроме того, в связи с неблагоприятным влиянием АФА на процессы имплантации, инвазии трофобласта и плацентации АФС относится к важнейшей причине неудач ЭКО, что нередко требует проведения искусственного оплодотворения. По нашим данным, АФА выявляются у 35% пациенток с бесплодием и неудачами ЭКО в анамнезе, общая частота

тромбофилий (генетические+приобретенные) у таких пациенток превышает 80% [1,2,6,7,10].

Учитывая роль тромбофилии в патогенезе привычного невынашивания беременности и ее роль в нарушениях, возникающих на этапе имплантации и плацентации, ряд исследователей считает важным проводить выявление генетических и приобретенных дефектов в системе гемостаза у пациенток, планирующих ВРТ.

При ведении пациенток с тромбофилией и неудачами ЭКО для оптимизации процедуры нами разработана патогенетическая обоснованная тактика ведения данных пациенток. Подготовка к беременности начинается в фертильном цикле с учетом выявленных дефектов в системе гемостаза. До наступления беременности – применение гирудотерапии (до 12 сеансов).

Одновременно под контролем маркеров тромбофилии (D-димер, ТАТ) назначается низкомолекулярный гепарин с первых дней гормонального протокола, фолиевая кислота до 5 мг/сут. и витамины группы В при гипергомоцистеинемии и мутации MTHFR C677T; антиоксиданты (омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты), низкие дозы аспирина [2,12,14].

Задача патогенетически обоснованной комплексной терапии на этапах подготовки к беременности – синхронизация процессов фибринообразования и фибринолиза, играющих огромное значение в период имплантации эмбриона и инвазии трофобласта, и борьба с целым рядом неблагоприятных эффектов АФА и ряда форм генетической тромбофилии на процессы имплантации.

Заключение

Учитывая высокий процент циркуляции АФА при неудачах ЭКО, мы считаем, что высокие титры АФА являются временным противопоказанием к проведению ЭКО, а если есть сочетание генетической и приобретенной тромбофилии, то крайне важно индивидуально оценивать ситуацию. Не следует начинать гормональный протокол при заведомо известном высоком титре антифосфолипидных антител или, особенно, сочетании циркуляции ВА, антител к b2-GPI, аннексину V, протромбину (при двух и более сочетаниях). Пациенты с циркуляцией АФА и генетической тромбофилией обязаны получать антикоагулянтную терапию с первых дней гормонального протокола. Препара-

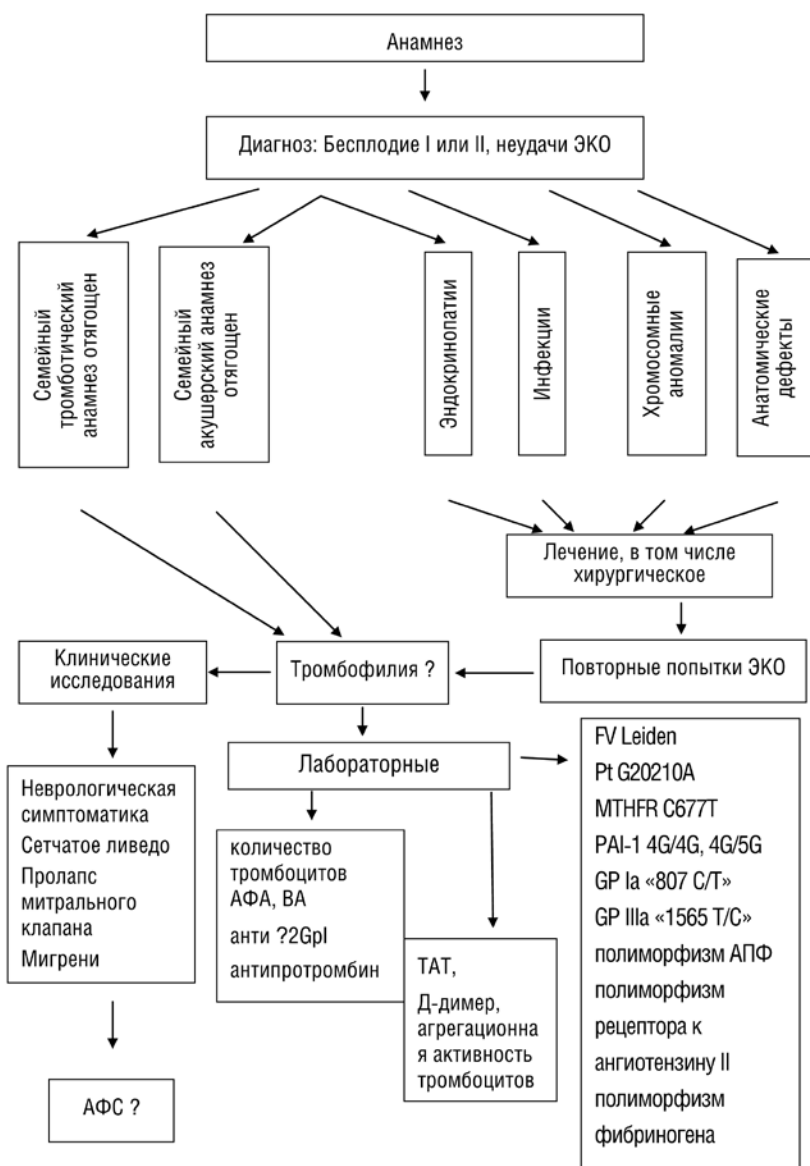


Рисунок 1. Алгоритм обследования женщин с бесплодием и неудачами ЭКО.

том первого выбора является низкомолекулярный гепарин (НМГ). Перед проведением ЭКО мы рекомендуем провести обследование системы гемостаза. Обследование на наличие АФА и генетической тромбофилии должно быть показано всем пациентам с акушерскими осложнениями (неудачи ЭКО, синдром потери плода, ПОНРП, тяжелая преэклампсия и др.),

отягощенным личным и семейным тромботическим анамнезом, бесплодием.

Только индивидуальный подход с возможной идентификацией причин неудач ЭКО и избирательной терапией может приводить к значительному улучшению исходов программы ЭКО и давать пациентам надежду на благополучное наступление и завершение беременности.

Литература:

1. Акиншина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Стулѐва Н.С., Машкова Т.Я. Тромбофилия и тромбоэмболические осложнения, связанные с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 2: 89-96.
2. Беременность высокого риска. Под ред. А.Д. Макацарии, Ф.А. Червенка, В.О. Бицадзе. М. 2015; 920 с.
3. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено в патогенезе осложненной беременности. *Практическая медицина*. 2012; 5: 22-29.
4. Макацария Н.А., Хизроева Д.Х., Бицадзе В.О., Стулѐва Н.С., Машкова Т.М., Абрамян Р.П. Антифосфолипидные антитела у пациенток с неудачами ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 4: 93.
5. Рудакова Е.Б., Бесман И.В. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы

потери беременности. *Лечащий врач*. 2010; 3: 46-48.

6. Селхаджиева М.С., Абрамян Г.Р., Стулѐва Н.С. Спектр антифосфолипидных антител у пациенток с синдромом потери плода. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014; 4: 84-84.
7. Стулѐва Н.С., Хизроева Д.Х., Машкова Т.М., Абрамян Г.Р. Циркуляция антифосфолипидных антител и неудачи ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 3: 6-10.
8. Хизроева Д.Х., Стулѐва Н.С., Михайлиди И.А. Значение определения протеина С в акушерской практике. *Практическая медицина*. 2014; 7 (13).
9. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb. Res.* 2004; 114 (5-6): 409-414.
10. Frankline R.D., Kutteh W.H. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2981-2985.
11. 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.

12. Marcello de Nisio, Anne WS Rutjies, Noemi Ferrante, Gian Mario Tibony, Franco Cuccurullo, Ettore Porreca. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. June 2011; 2670-78.
13. Mazhar S.B., Emanuel A. Haematological defects in recurrent pregnancy loss. *Haematology Updates*. 2011: 56-60.
14. Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum. Reprod. Update*. 2008 Nov-Dec; 14 (6): 623-645.
15. Qublan H.S., Eid S.S., Ababneh H.A., Amarin Z.O., Smadi A.Z., Al-Khafaji F.F., Khader Y.S. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod*. 2006 Oct; 21 (10): 2694-8.

References:

1. Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Stuleva N.S., Mashkova T.Ya. Thrombophilia and thromboembolic complications associated with use of assistive reproductive technologies. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 8 (2): 89.
2. High-risk pregnancy / Edited by A.D. Makatsariya, F.A. Chervenak, V.O. Bitsadze. Moscow. 2015; 920 p.
3. Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Hizroyeva D.H. et al. Thrombophilia as a most important link in the pathogenesis of pregnancy complications. *Practical medicine*. 2012; 5: 22-29.
4. Makatsariya N.A., Hizroyeva D.H., Bitsadze V.O., Stuleva N.S., Mashkova T.Ya., Abramyan G.R. Antiphospholipid antibodies in patients with IVF failure. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 4: 93.

5. Rudakova E.B., Besman I.V. Auxiliary reproductive technologies. Problems of losses of pregnancy. *Attending Physician*. 2010; 3: 46-48.
6. Selhadjieva M.S., Abramyan G.R., Stuleva N.S., Spectrum of antiphospholipid antibodies in patients with syndrome of fetal loss. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 4: 84.
7. Stuleva N.S., Hizroyeva D.H., Mashkova T.Ya., Abramyan G.R. Circulation of antiphospholipid antibodies and IVF failure. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 3: 6.
8. Hizroyeva D.H., Stuleva N.S., Mihailidi I.A. The importance of definition protein C in obstetrics practice. *Practical medicine*. 2014; 7 (13).
9. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb. Res.* 2004; 114 (5-6): 409-414.
10. Frankline R.D., Kutteh W.H. Antiphospholipid antibodies (APA) and recurrent pregnancy loss: treating a unique APA positive population. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2981-2985.

11. 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.
12. Marcello de Nisio, Anne WS Rutjies, Noemi Ferrante, Gian Mario Tibony, Franco Cuccurullo, Ettore Porreca. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. June 2011; 2670-78.
13. Mazhar S.B., Emanuel A. Haematological defects in recurrent pregnancy loss. *Haematology Updates*. 2011: 56-60.
14. Nelson S.M., Greer I.A. The potential role of heparin in assisted conception. *Hum. Reprod. Update*. 2008 Nov-Dec; 14 (6): 623-645.
15. Qublan H.S., Eid S.S., Ababneh H.A., Amarin Z.O., Smadi A.Z., Al-Khafaji F.F., Khader Y.S. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Hum Reprod*. 2006 Oct; 21 (10): 2694-8.

Сведения об авторе:

Стулѐва Надежда Сергеевна – к.м.н., зам. директора НОКЦ «Клиническая гемостазиология» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Земляной Вал, 62, стр. 1, Москва, Россия, 109004. Тел.: +7 (495) 609-14-00. E-mail: stulevans@mail.ru.

About the author:

Stuleva Nadezhda Sergeevna – PhD, vice – principal of the Department “Clinical hemostasis” of First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7 (495) 609-14-00. E-mail: stulevans@mail.ru.