

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 3

Все права охраняются.

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](mailto:info@info.gyn.su).

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 3

[www.gyn.su](http://www.gyn.su)

# 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].

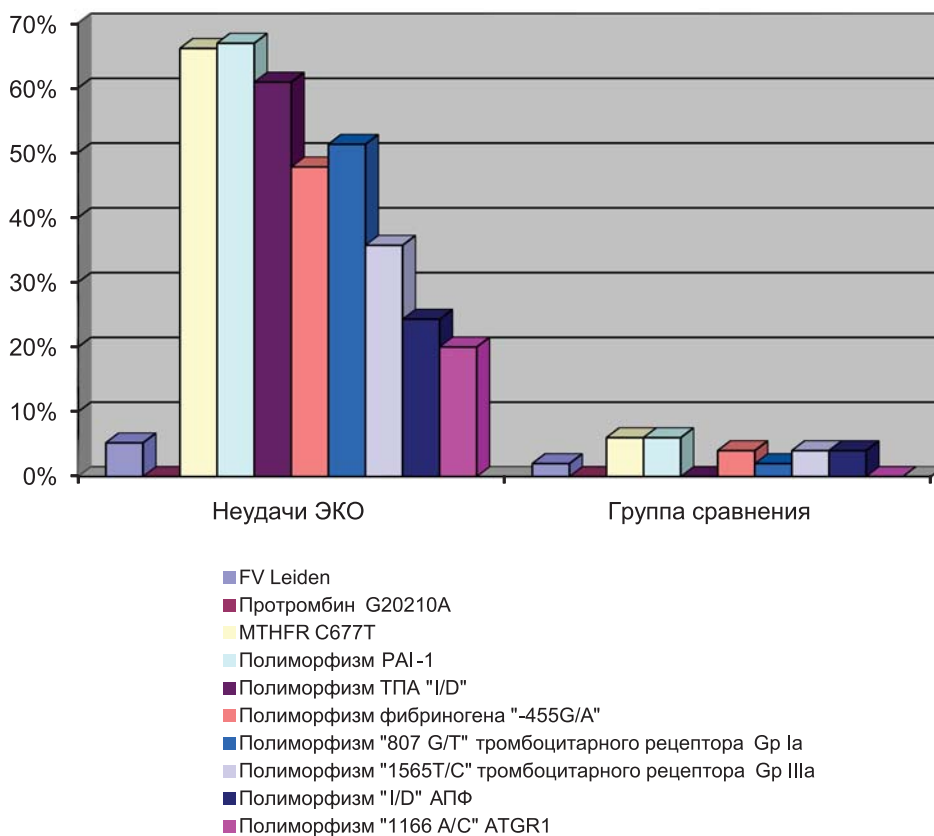
Программа ЭКО включает применение массивных доз гормональных препаратов, в т.ч. аналогов гонадолиберина и гонадотропинов, что сопряжено с выработкой эндогенных яичниковых гормонов и может оказывать негативное влияние на параметры системы гемостаза. Наличие у пациентки генетически обусловленной или приобретенной 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 C, 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

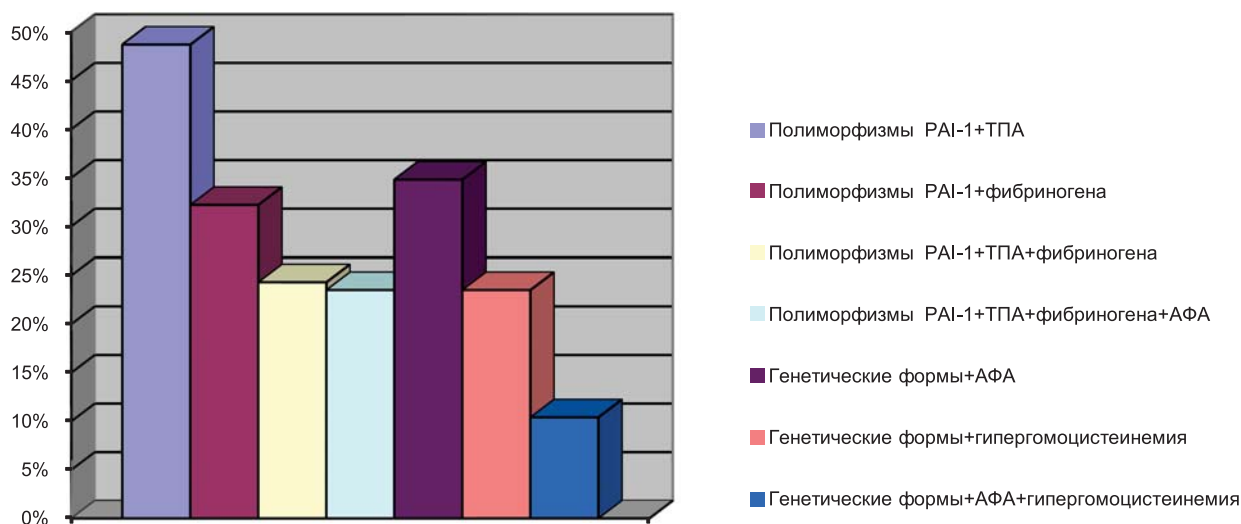


Рисунок 2. Структура комбинированной тромбофилии у пациенток с неудачами ЭКО.

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 осложненной 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](mailto: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](mailto:gemostasis@mail.ru).