

РОЛЬ ТРОМБОФИЛИИ В СТРУКТУРЕ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА ЖЕНСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Доц. Т. Л. ВЕСИЧ, Д. Ш. ТАРАВНЕНХ

Харьковский национальный медицинский университет

Представлены данные обзора литературы и результаты собственных исследований о влиянии наследственных и приобретенных тромбофилий на течение беременности и эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: наследственные тромбофилии, антифосфолипидный синдром, бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение.

Проблема бесплодного брака как в нашей стране, так и за рубежом приобрела в настоящее время не только медицинское, но и социально-демографическое значение. По данным ВОЗ, частота бесплодных браков составляет 10–15% от числа супружеских пар и имеет тенденцию к росту [1, 2].

Внедрение в клиническую практику программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона делает актуальной проблему повышения ее эффективности и безопасности для здоровья матери и будущего ребенка [3]. В связи с этим целесообразно проанализировать причины неэффективности попыток ЭКО у женщин с бесплодием, обусловленным тромбофилиями.

Под термином «тромбофилия» подразумевают наследственные и приобретенные нарушения гемостаза, предрасполагающие к тромбозу.

В акушерской практике к факторам риска венозных тромбозов относят: проведение стимуляции суперовуляции в программе ЭКО, сопряженное с гиперэстрогенией, возраст старше 35 лет, кесарево сечение в анамнезе, ожирение, иммобилизацию и ограничение подвижности, сахарный диабет, гипертоническую болезнь, заболевания сердца, гестозы, многоплодную беременность, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты и другую экстрагенитальную патологию, прием оральных контрацептивов, антифосфолипидный синдром (АФС), генетические дефекты гемостаза, предрасполагающие к тромбозу, подавление лактации эстрогенами [3, 4].

Многочисленные исследования, посвященные изучению физиологии и патологии системы гемостаза, расширили сведения о механизмах различных видов тромбообразования, выявили ранее неизвестные наследственные дефекты системы гемостаза (тромбофилии) и различные иммунные формы тромбозов, одной из которых является АФС [3, 5].

АФС — аутоиммунное заболевание, которое характеризуется венозным и/или артериальным тромбозами, потерей плода, тромбоцитопенией и выявляется путем определения волчаночного антикоагулянта, антикардиолипидных антител и/или антител к β_2 -гликопротеиду 1.

Согласно классификации, АФС подразделяется на первичный и вторичный. Последний развивается на фоне системной красной волчанки, волчаночноподобного синдрома, других диффузных заболеваний соединительной ткани, а также инфекций, опухолей, лекарственных препаратов, васкулитов и другой патологии [6, 7].

Повышенный уровень антифосфолипидных антител (АФА) выявлен у женщин с привычным невынашиванием беременности (синдром потери плода), тяжелой акушерской патологией (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, синдром задержки внутриутробного развития плода, поздние гестозы), с бесплодием неясного генеза. Однако, по данным С. В. Coulat, взаимосвязь между уровнем АФА и бесплодием при неудачных попытках ЭКО остается невыясненной [6]. Авторы [8–10] показали, что АФА встречаются с частотой 5–17% при привычном невынашивании, заболеваниях органов малого таза (эндометриоз, хронический сальпингоофорит, спаечный процесс), бесплодии неясного генеза, повторных неудачных попытках ЭКО.

АФА напрямую или опосредованно могут влиять на процесс имплантации и эмбриогенез на ранних стадиях развития [11, 12]. Причиной, приводящими к прерыванию беременности, при участии АФА являются: неадекватное образование фибрина, геморрагии в области прикрепления эмбриона и нарушение процесса имплантации при нарушении свертывающей системы крови, децеллюлярная и плацентарная дисфункция на фоне тромбоцитопатии [13]. Патогенетической основой неудачного завершения беременности при АФС являются тромботические осложнения, возникающие на уровне маточно-плацентарного бассейна. Кроме того, фосфолипиды — фосфотидилсерин и фосфотидилэтаноламин — играют важную роль в процессе имплантации в качестве «молекулярного клея». При наличии антител к этим фосфолипидам может нарушаться дифференцировка цитотрофобласта в синцитиотрофобласт, что приводит к гибели эмбриона на ранних сроках беременности.

По данным разных авторов, генетические формы тромбофилии среди причин привычной потери беременности составляют 10–30% [14, 15].

К наиболее частым и значимым формам наследственной тромбофилии относятся дефициты протеина С и протеина S, антитромбин III, мутация фактора V Leiden (который является причиной резистентности к активированному протеину С), гена протромбина G20210A и фактора XII, дефицит гепарин-кофактора II, протромбина и плазминогена, полиморфизм гена PAI-1, дисфибриногенемия, синдром липких тромбоцитов и др. [15–19].

Важным диагностическим критерием тромбофилии является уровень гомоцистеина (ГЦ) в крови, высокие концентрации которого диктуют необходимость выявления генетического дефекта и/или, соответственно, приобретенных факторов гипергомоцистеинемии (ГГЦ). В последние годы появились данные о важной роли ГГЦ в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений при различных заболеваниях, в том числе в акушерской практике [19, 20]. ГГЦ рассматривается как фактор повышенного риска целого ряда акушерских осложнений, таких как привычные ранние потери беременности, раннее начало гестоза, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, задержка внутриутробного развития, а также тромбозы и тромбоэмболии. Наряду с некоторыми другими нарушениями обмена ГЦ является независимым фактором риска развития атеросклероза и различных тромбоассоциированных осложнений [16, 17]. Источником ГЦ в организме человека является метионин, получаемый с пищей. В отличие от метионина, ГЦ содержится в потребляемой нами животной и растительной пище в остаточных количествах. Фолиевая кислота — субстрат для лабильных метильных групп метионинового цикла. Из всех вышеуказанных микронутриентов именно низкая концентрация фолатов в плазме крови способна значительно влиять на содержание гомоцистеина. Концентрация ГЦ в плазме крови зависит от генетических факторов, физиологических особенностей, образа жизни, сопутствующих заболеваний, лекарственных препаратов [18, 21].

ГЦ синтезируется в организме из метионина путем реакции трансметилирования. Образующийся ГЦ способен вновь превращаться в метионин в процессе реметилирования, когда он получает металлическую группу от 5-метилтетрагидрофолата, катализируется ферментом метионин-синтетазой с участием витамина B12 (цианокобаламина) в качестве ко-фактора. 5-метилтетрагидрофолат образуется из 5-, 10-метилтетрагидрофолата под влиянием фолатзависимого фермента метилтетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). Полученный ГЦ либо удаляется из клеток синтеза и попадает в печень и другие клетки, либо подвергается ферментативным преобразованиям. В 1970-е годы началось исследование МТГФР, в результате ко-

торого была выявлена связь наследственного дефицита этого фермента с нарушением обмена ГЦ. Наиболее полно изучен дефект фермента 5-, 10-метилтетрагидрофолатредуктазы. МТГФР обеспечивает превращение 5-, 10-метилтетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, являющийся основной формой циркулирующей в организме фолиевой кислоты [22].

ГГЦ приводит к повреждению и активации эндотелиальных клеток (клеток выстилки кровеносных сосудов), что значительно повышает риск развития тромбозов. Микротромбообразование и нарушения микроциркуляции приводят к целому ряду акушерских осложнений. Нарушения плацентации и фетоплацентарного кровообращения могут быть причиной репродуктивной недостаточности, невынашивания беременности и бесплодия в результате дефектов имплантации эмбриона [22–24].

В исследовании F. Azem et al. [25] обнаружены генетические формы тромбофилии (мутация протромбина, фактор V Leiden, МТГФР, протеина С, протеина S и дефицит антитромбина III) в группах женщин с бесплодием неясного генеза в анамнезе, что может указывать на связь между наследственными тромбофилиями и неудачными попытками ЭКО, особенно при бесплодии неясного генеза.

Инвазия трофобласта и дальнейшее успешное функционирование плаценты являются многоступенчатым процессом эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной регуляцией, который объективно нарушается при тромбофилии, в том числе и в случае генетических дефектов свертывания крови [19, 26].

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии повышается содержание ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) и тканевого фактора (ТФ), снижаются активаторы плазминогена тканевого и урокиназного типов [11, 27]. Эмбрион синтезирует активаторы плазминогена тканевого, урокиназного типов (t-РА и и-РА) и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Дозированное разрушение матрикса происходит с помощью ферментов, секретируемых эмбрионом. Клетки эндометрия не фагоцитируются и не разрушаются, а как бы «отодвигаются» посредством контактного ингибирования. Освободившееся место занимает эмбрион. Влияя на синтез PAI-I и ТФ (повышая их экспрессию), АФА усиливают протромботические механизмы и десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования, что может приводить к дефектам имплантации и снижению глубины децидуальной инвазии трофобласта [11].

Наряду с открытием наиболее распространенных приобретенных и наследственных тромбофилий в настоящее время активно ведутся исследования, направленные на выяснение их роли не

только в структуре тромбозов, тромбофилических осложнений, но и в структуре репродуктивных потерь, обусловленных невынашиванием беременности, неудачами программы ЭКО, гестозами, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты [14, 28].

При наличии генетических и приобретенных форм тромбофилии на фоне АФС могут наблюдаться субклинические аборт, которые трактуются как бесплодие неясного генеза. У пациенток с бесплодием неясного генеза и неудачными попытками ЭКО (при исключении всех других возможных причин бесплодия) необходимо проведение обследования на наличие скрытой тромбофилии, поскольку бесплодие в таких случаях может быть обусловлено ранними преембрионическими потерями вследствие дефектов имплантации оплодотворенной яйцеклетки [18, 21, 29].

По данным В. Н. Кулакова и соавт., неэффективность попыток ЭКО можно объяснить нарушением микроциркуляции с образованием микротромбозов в эндометрии и хорионе на ранних сроках беременности [3].

Учитывая, что нарушения, связанные с тромбофилией и неадекватным образованием фибрина, начинают формироваться еще на этапе имплантации оплодотворенной яйцеклетки, инвазии трофобласта, формирования плаценты, целью нашего исследования явилось изучение частоты и структуры тромбофилий у женщин с бесплодием после

неудачных попыток в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Нами было обследовано 60 женщин с бесплодием, у которых в анамнезе имелись неудачные попытки ЭКО. Всем женщинам было проведено общеклиническое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, определение иммуноферментным методом содержания ГЦ, фолиевой кислоты, витамина В12 (маркеры тромбофилии) и маркеров АФС.

ГЦ выявлена у 23 (38%) женщин. При этом легкая степень диагностирована у 12 (52%) пациенток, средняя — у 9 (39%) и тяжелая — в 2 (9%) случаях. Дефицит фолиевой кислоты и витамина В12 был отмечен у 28 (47%) женщин. Маркеры АФС были обнаружены у 18 (30%) пациенток, причем у 15 (25%) было выявлено сочетание ГЦ с АФС. Распределение факторов бесплодия в группе женщин с ГЦ и АФС следующее: 11 (48%) женщин с бесплодием неясного генеза, 8 (35%) — с эндокринным, 4 (17%) — с иммунологическим бесплодием.

Данные литературы и результаты наших исследований позволяют обосновать необходимость обследования пациенток с бесплодием неясного генеза и повторными неудачными попытками ЭКО на наличие скрытой тромбофилии (АФС или генетических форм), а также выработать патогенетически обоснованную тактику прегравидарной подготовки данной группы женщин.

Литература

1. АФС и генетические формы тромбофилии у беременных с гестозами / С. М. Баймурадова, В. О. Бицадзе, Т. Е. Матвеева [и др.] // *Акушерство и гинекология*.— 2004.— № 2.— С. 21–27.
2. *Балахонов А. В.* Преодоление бесплодия / А. В. Балахонов.— СПб.: СПбГУ, 2000.— 256 с.
3. *Кулаков В. И.* Лечение женского и мужского бесплодия вспомогательными репродуктивными технологиями / В. И. Кулаков, Б. В. Леонов, Л. Н. Кузьмичев.— М.: МИА, 2005.— 589 с.
4. *Бицадзе В. О.* Патогенетическое обоснование применения низкомолекулярных гепаринов у беременных с заболеваниями сердца и тромбофилией: дис... канд. мед. наук / В. О. Бицадзе.— М., 2000.— 23 с.
5. *Баркаган З. С.* Очерки антиромбической фармакопрофилактики и терапии / З. С. Баркаган.— М.: Ньюдиамед, 2000.— 143 с.
6. *Coulam C. B.* The role of antiphospholipid antibodies in reproduction: questions answered and raised at the 18th Annual Meeting of the American Society of Reproductive Immunology / C. B. Coulam // *Am J. Reprod. Immunol.*— 1999.— Vol. 41 (1).— P. 1–4.
7. *Ашерсон Р. А.* Варианты антифосфолипидного синдрома: несколько новых концепций / Р. А. Ашерсон // *Тер. архив*.— 2008.— № 5.— С. 83–85.
8. Prevalence and heterogeneity of antiphosphatidylethanolamine antibodies in patients with recurrent early pregnancy losses / T. Sugi, J. Katsunuma, S. Izumi [et al.] // *Fertil Steril.*— 1999.— Vol. 71 (6).— P. 1060–1065.
9. High fecundity rates following in-vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin / G. Sher, M. Feinman, C. Zouves [et al.] // *Human Reproduction.*— 1994.— Vol 9.— P. 2278–2283.
10. Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure / R. G. Roussev, B. D. Kaider, D. E. Price, C. B. Coulam // *Am. J. Reprod. Immunol.*— 1996.— Vol. 35 (4).— P. 415–420.
11. *Гениевская М. Г.* Патогенетическое обоснование противотромботической терапии невынашивания беременности у больных с АФС: дис. ... канд. мед. наук / М. Г. Гениевская.— М., 2000.— 24 с.
12. Antiphospholipid antibodies in infertile couples with two consecutive miscarriages after in-vitro fertilization and embryo transfer / P. E. Egbase, AI M. Sharhan, M. Diejomaoh, J. G. Grudzinskas // *Human Reproduction.*— 1999.— Vol. 14, № 6.— P. 1483–1486.
13. *Кидралиева А. С.* Тактика ведения женщин с первичным невынашиванием беременности и антифосфолипидным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. С. Кидралиева.— М., 1994.— 31 с.
14. *Дубоссарская З. М.* Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода / З. М. Дубоссарская, Ю. М. Дука // *Таврический медико-биологический вестн.*— 2011.— Т. 14, № 3, ч. 1 (55).— С. 75–77.

15. Макацария А. Д. Тромбофилические состояния в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе.— М.: КиББО, 2001.— 703 с.
16. Бицадзе В. О. Молекулярные механизмы тромбофилии как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности / В. О. Бицадзе, С. М. Баймурадова, А. Д. Макацария // Матер. VI Российского форума «Мать и Дитя».— М., 2004.— С. 29–30.
17. Березовский Д. П. Молекулярно-генетические основы тромбофилии / Д. П. Березовский, В. В. Внуков, И. В. Корниенко // Гематология и трансфузиология.— 2008.— Т. 53, № 6.— С. 36–41.
18. Макацария А. Д. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе.— М.: Триада-Х, 2003.
19. Айламазян Э. К. Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений / Э. К. Айламазян, М. С. Зайнулина // Акушерство и гинекология.— 2010.— № 3.— С. 3–9.
20. Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности / Ю. Э. Доброхотова, Г. Т. Сухих, Т. Б. Очан [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога.— 2004.— Т. 4, № 3.— С. 11–15.
21. Бицадзе В. О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: дис.... д-ра мед. наук / В. О. Бицадзе.— М., 2004.— 271 с.
22. Гузов И. И. Гомоцистеин в акушерской патологии [Электронный ресурс] / И. И. Гузов.— Режим доступа: <http://www.cironline.ru/2003>
23. Age and homocysteine plasma levels are risk factors for thrombotic complications after ovarian stimulation / E. Grandone, D. Colaizzo, P. Vergura [et al.] // Hum. Reprod.— 2004.— Vol. 19 (8).— P. 1796–1799.
24. Аржанова О. Н. Гипергомоцистеинемия у женщин с привычным невынашиванием беременности / О. Н. Аржанова, Е. А. Алябьева, Т. Н. Шляхтенко // Рус. мед. журн.— 2010.— Т. 18, № 4.— С. 168–170.
25. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures / F. Azem, A. Many, I. Yovel [et al.] // Hum. Reprod.— 2004.— Vol. 19 (2).— P. 368–370.
26. Джамолова Н. Г. Гипергомоцистеинемия и фолатдефицитные состояния / Н. Г. Джамолова, А. Д. Макацария // Матер. VI Российского форума «Мать и Дитя».— М., 2004.— С. 69.
27. Гениевская М. Г. Антитела к фосфолипидам и невынашивание / М. Г. Гениевская, А. Д. Макацария // Вестн. Росс. ассоц. акуш. и гин.— 2000.— № 1.— С. 44–49.
28. Влияние гипергомоцистеинемии на репродуктивные потери и ее коррекция во время беременности / С. С. Мондоева, Г. А. Суханова, Н. М. Подзолкова [и др.] // Гематология и трансфузиология.— 2009.— Т. 54, № 6.— С. 34–37.
29. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures / A. Foad, M. Ariel, Y. Israel [et al.] // Human Reproduction.— 2004.— Vol. 19, № 2.— P. 368–370.

РОЛЬ ТРОМБОФІЛІЇ В СТРУКТУРІ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ЖІНОЧОГО БЕЗПЛІДДЯ

Т. Л. ВЕСИЧ, Д. Ш. ТАРАВНЕХ

Подано дані огляду літератури та результати власних досліджень щодо впливу спадкових і набутих тромбофілій на перебіг вагітності та ефективність програм допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: спадкові тромбофілії, антифосфоліпідний синдром, безпліддя, екстракорпоральне запліднення.

THE ROLE OF THROMBOPHILIA IN THE STRUCTURE OF FEMALE INFERTILITY ETIOPATHOGENESIS

T. L. VESICH, D. Sh. TARAVNEH

The authors present the findings of the literature review as well as those of the original research about the influence of hereditary and acquired thrombophilia of the course of pregnancy and efficacy of the programs of supporting reproductive technologies.

Key words: hereditary thrombophilia, antiphospholipid syndrome, infertility, in vitro fertilization.

Поступила 26.11.2012