
Обзоры литературы

УДК 618.177–06:616–005.6–056.7:612.646–089.843

Т. Ю. Пестрикова, Я. П. Порубова

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ТРОМБОФИЛИЙ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ, ВСТУПАЮЩИХ В ПРОГРАММУ ВРТ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8–(4212)–32–63–93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

В последние годы, благодаря активному внедрению вспомогательных репродуктивных технологий актуальной становится проблема повышения результативности экстракорпорального оплодотворения. Несмотря на постоянное совершенствование программ, только 30–35 % перенесенных эмбрионов успешно имплантируются для развития беременности и рождения здорового ребенка. Одной из потенциальных причин имплантационных потерь является тромбофилия. Тромбофилии (или повышенная склонность к тромбозам) представляют собой наследственные или приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах. В условиях генетически обусловленной активации внутрисосудистого свертывания крови происходит десинхронизация процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В создавшихся при этом условиях активность протеаз, синтезируемых blastocyst становится относительно недостаточной, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину.

Ключевые слова: тромбофилия, бесплодие.

T. Yu. Pestrikova, I. P. Porubova

HEREDITARY THROMBOPHILIA IN WOMEN WITH INFERTILITY, JOIN THE PROGRAMME ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

In recent years, thanks to the active implementation of assisted reproductive technology is becoming urgent problem of increasing the effectiveness of in vitro fertilization. Despite the continuous improvement of programs, only 30–35 % of transferred embryos implanted successfully for the development of pregnancy and a healthy baby. One of the potential causes of implant loss is thrombophilia. Thrombophilia (or an increased tendency to thrombosis) predctavlyayut an inherited or acquired conditions characterized by excessive body's tendency to thrombus formation in blood vessels.

In a genetically caused activation of intravascular coagulation processes desynchronization occurs fibrin fibrinolysis and implantation. Under these conditions, while the activity of proteases that are synthesized blastocyst become relatively insufficient to destroy the extracellular matrix in endometrii and penetrate deep enough.

Key words: thrombophilia, infertility.

В последние годы, благодаря активному внедрению вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) актуальной становится проблема повышения результативности экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Несмотря на постоянное совершенствование программ, только 30–35 % перенесенных эмбрионов успешно имплантируются для развития беременности и рождения здорового ребенка [21]. Неудачи ЭКО могут быть обусловлены различными факторами – неадекватной стимуляцией яичников, нарушениями на этапах культивирования, погрешностями при переносе эмбрионов в полость матки. Несмотря на то, что

все эти факторы могут быть учтены в последующих циклах, часть супружеских пар продолжают сталкиваться с повторными неудачами [6, 34]. Чаще всего неудачи ЭКО обусловлены качеством эмбрионов и нарушениями имплантации [10]. Считается, что в основе нарушения имплантации лежит изменения эндометрия на молекулярно-клеточном уровне. Одной из потенциальных причин имплантационных потерь является тромбофилия [7]. Тромбофилии (или повышенная склонность к тромбозам) представляют собой наследственные или приобретенные состояния, характеризующиеся чрезмерной склонностью организма к тром-

бообразованию в кровеносных сосудах [18]. Впервые генетическая причина венозных тромбозов – дефицит АТ III – была обнаружена в 1965 г. В 1981–1982 гг. выявлены тромбофилии, вызванные дефицитом протеина С (РС) и протеина S (PS). Затем была выявлена резистентность фактора Va к активированному РС. Активированный РС ингибирует фактор Va и фактор VIIIa, замедляя тем самым выработку тромбина. Вскоре эта аномалия была идентифицирована как замещение единичной аминокислоты в одном из субстратов РС (фактор V). Позднее данная аномалия получила название фактора V Лейдена. В дальнейшем было открыто множество генетических мутаций, обуславливающих дисфункцию факторов гемостаза, антикоагуляции и фибринолиза и объясняющих склонность больных к тому или иному виду тромбофилии в аспекте риска тромбоза [4]. По данным ряда авторов роль тромбофилии в структуре причин патологии беременности составляет от 40 до 80 % [8]. При этом отмечает значительную роль тромбофилии в случаях невынашивания беременности, как на стадии имплантации, так и при визуализации плодного яйца при ультразвуковом исследовании [12, 16]. Локальные механизмы, лежащие в основе имплантационных потерь, при тромбофилиях изучены мало. Общим в механизме имплантационных потерь при тромбофилиях считается чрезмерная свертываемость крови, дисбаланс в состоянии свертывающей системы крови, эндотелиопатия, локальные геморагии и микротромбы в области инвазии бластоцисты. При этом разные формы тромбофилии приводят к нарушениям на различных этапах коагуляционного каскада и фибринолиза [6].

Инвазия – основной этап имплантации, который сопровождается ремоделированием сосудов эндометрия, активным процессом неоангиогенеза и играет решающую роль в становлении адекватного кровоснабжения формирующегося зародыша [23]. В условиях генетически обусловленного гипофибринолиза или активации внутрисосудистого свертывания крови происходит десинхронизация процессов фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В создавшихся при этом условиях активность протеаз, синтезируемых бластоцистой становится относительно недостаточной, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину [2, 9, 19, 22].

В связи с этим, в настоящее время широко обсуждается вопрос о необходимости выделения группы пациенток для скрининга на генетические факторы риска наследственных тромбофилий [24].

Результаты обследования пациенток с неудачами ЭКО и ранними потерями беременности противоречивы. Как указывают Э.К. Айламазян, М.С. Зайнулина, полиморфизм генов детерминирующих тромбофилии, обнаруживают и у здоровых пациенток, соматический и акушерский анамнез которых не отягощен [1]. Другие авторы указывают, что тромбофилия, как фактор неудачи ЭКО была обнаружена у 90 % пациенток [5].

По данным ряда исследователей, мультигенные дефекты фибринолиза обнаруживаются в 72,5 % у беременных с реализацией тромботических осложнений [8, 12]. По мнению ряда ученых, единичные генети-

ческие маркеры предрасположенности к тромбофилиям не так значительны для нарушения имплантации при физиологически протекающей беременности. Более важно сочетание нескольких факторов при проведении программы ЭКО [27, 28]. По данным Н. Qublan и соавт. наследственные тромбофилии встречались у 68,9 женщин с повторными неудачными программами ЭКО, а при удачных исходах лишь у 25 % пациенток [31]. В исследованиях Martinelli и соавт. не прослежено четкой связи с наличием наследственной тромбофилии и неудачами имплантации [25]. Не продемонстрировали и значимой связи между тромбофилиями и исходами ВРТ и исследования *Di Nisio и соавт* [29].

Ряд зарубежных экспертов предлагают проводить скрининговые исследования на выявление тромбофилий после трех неудачных попыток ЭКО [14].

В России считается, что обследованию на предмет тромбофилии подлежат пациентки с синдромом потери плода, а также женщины с осложненным индивидуальным и тромботическим анамнезом [8, 32].

В настоящее время наиболее изучено влияние на имплантацию полиморфизма гена ингибитора плазминогена, который приводит к изменению белка PAI-1, и взаимосвязь гипергомоцистемии и полиморфизма метилтетрагидрофолат редуктазы (MTHFR) C677T. В работе Bülent Berker и соавт. при высоком уровне гомоцистеина в фолликулярной жидкости отмечалось более низкое качество ооцитов и эмбрионов в программе ЭКО [17]. Высокий уровень гомоцистеина плазмы связывают с уменьшением диаметров сосудов в ворсинках хориона и невынашиванием беременности [26]. Дефицит фолатов связывают с увеличением продукции воспалительных цитокинов, усилением реакции оксидативного стресса и апоптоза и как следствие, изменение рецептивности эндометрия [20].

Интересны результаты исследования Gorpeil и соавт., установивших, что при Лейденовской мутации частота имплантации вдвое выше [21]. По мнению авторов, парадоксальный «протективный» эффект генетических дефектов гемостаза при успехе беременности связан с физиологически необходимой гипоксией на ранних сроках, так как избыточное поступление кислорода может оказывать повреждающее влияние кислорода на эмбриональном этапе развития [13]. Именно поэтому, рядом авторов, избыточная гипокоагуляция не рекомендуется в дни переноса эмбрионов и в предполагаемые дни имплантации при лечении нарушений репродуктивной функции, связанных с тромбофилией [11].

Как нет единого мнения о роли тромбофилии в неудачах ЭКО, так нет и единого мнения о тактике обследования и ведения пациенток в программе стимуляции. Поскольку не проводится обязательный скрининг на носительство генетических мутаций, нет четкого разделения пациенток на группы с наследственными и приобретенными тромбофилиями. Антикоагулянтная терапия – одна из стратегий в ведении данных групп пациенток. Вопросы о назначении низкомолекулярных гепаринов (НМГ) – самостоятельно, или в сочетании с аспирином остаются спорными, так В.О. Бицадзе и соавт., рекомендуют НМГ и аспирин пациенткам с тромбофилией в программе ЭКО, с це-

лю как возможного влияния на имплантацию, так и профилактики венозного тромбоза и тромбоэмболии [3, 15]. В то же время Кохрейновский обзор показал отсутствие повышения частоты наступления беременности при назначении аспирина всем пациенткам в программе ЭКО [33].

На сегодняшний день в практическую медицину активно внедряются НМГ. В исследованиях Охтырской Т.А. использование профилактических доз НМГ в лютеиновую фазу стимулированного цикла у женщин с повторными неудачами ЭКО в анамнезе и высокой частотой полиморфизма генов предрасположенности к тромбофилии позволило увеличить частоту наступления беременности до 40% по сравнению с 22,2% в стандартном протоколе ЭКО [6].

Н. Qublan и соавт. [30] выполнили проспективное плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности НМГ у пациенток с 3

неудачными попытками ЭКО в анамнезе и более и минимум одной тромбофилией. Авторы показали значимое ($p < 0,05$) повышение частоты наступления беременности (31% в сравнении с 9,6% в группе плацебо) и частоты родов живым плодом (23,8% по сравнению с 2,8% в группе плацебо) при назначении НМГ со дня переноса эмбрионов.

Таким образом, роль тромбофилии в повторных неудачах очевидна. Использование высоких доз гормональных препаратов, высокая частота невынашивания беременности после ЭКО – все это обосновывает необходимость дополнительного обследования на тромбофилии. Назрела необходимость выделения групп пациенток с наследственным и приобретенным дефектом гемостаза, более углубленного изучения «окна имплантации» при наличии полиморфизма генов гемостаза и участия маркеров рецептивности.

Литература

1. Айламазян Э.К., Зайнулина М.С. Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 3–9.
2. Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: автореф. дис. д-ра мед. наук. – Москва, 2006. – 26 с.
3. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х. и др. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности // Практическая медицина. – 2012. – № 5. – Т. 60. – С. 9–12.
4. Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2007. – № 3. – С. 32–40.
5. Джанжгава Ж.Г., Бицадзе В.О. Неудачи ЭКО и материнская тромбофилия // Проблемы репродукции. – 2005. – № 5. – С. 17–19.
6. Имплантационные потери в программах ЭКО: роль наследственной и приобретенной тромбофилии (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2010. – № 2. – С. 53–55.
7. Лузин А.А., Рудакова Е.Б., Бурова О.М. и др. Влияние патологии эндометрия и нарушений в системе гемостаза на исходы вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2009. – № 7. – С. 101–106.
8. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. – М.: МИА, 2007. – 1064 с.
9. Мондоева С.С., Суханова Г.А., Подзолкова Н.М. Эндотелиальная дисфункция – дополнительный фактор развития синдрома потери плода у пациенток с тромбофилией. Пути коррекции // Проблемы репродукции. – 2009. – № 6. – С. 65–67.
10. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А. Повторные неудачные программы ЭКО: роль тромбофилий с позиции доказательной медицины // Проблемы репродукции. – 2012. – № 4. – С. 45–49.
11. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. – М.: МИА, 2010. – С. 225.
12. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М: Триада-Х, 2005. – С. 304.
13. Ходжаева З.С. Основы профилактики и лечения наследственных тромбофилий // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2010. – № 4. – С. 26–31.
14. American Society for Reproductive Immunology Antiphospholipid antibody Committee. A rational basis for antiphospholipid antibody testing and selective immunotherapy in assisted reproduction: a rebuttal to the American Society for Reproductive Medicine Practice Committee Opinion // Fertil. Steril. – 2000. – Vol. 74, № 4. – P. 631.
15. Bohlmann M.K. Effects and effectiveness of heparin in assisted reproduction // J. Reprod. Immunol. – 2011. – Vol. 90, № 1. – P. 82–90.
16. Buckingham K., Stone P., Smith J. et al. Antiphospholipid antibodies in serum and follicular fluid – is there a correlation with IVF implantation failure? // Hum. Reprod. – 2006. – Vol. 21, № 3. – P. 728–734.
17. Bülent B., Kaya S., Aytac R. et al. Homocystein concentrations in follicular fluid are associated with poor oocyte and embryo qualities in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24. – P. 2293–2302.
18. Colman R.W., Marder V.J., Clowes A.W. et al. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice // Philadelphia. – 2006. – P. 1827.
19. Focus on Reproduction. News letter of the European Society of Human Reproduction and Embryology. – January, 2011. – <http://www.eshre.eu>.
20. Forges T., Monnier-Barbarino P., Alberto J.M. et al. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health // Hum. Reprod. Update. – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 225.

21. Goppel W., Ludwig M., Junge A. K. et al. Selection pressure for the factor-V–Leiden mutation and embryo implantation // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358, № 9. – P. 1238.
22. Goodman C., Jeyendran R. S., Coulam C. B. P53 tumor suppressor factor, plasminogen activator inhibitor, and vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and recurrent implantation failure// *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 92, № 2. – P. 494.
23. Inge M. W., Ebish M. S., Chris M. G. et al. Review of the role of the plasminogen activator system and vascular endothelial growth factor in subfertility // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 90, № 6. – P. 2340–2350.
24. Lingvist P. G. Postpartum thromboembolism: severe events might be preventable using a new risk score model // *Vasc. Health. Risk. Manag.* – 2008. – Vol. 4, № 5. – P. 1081–1087.
25. Martinelli I., Taioli E., Ragni G. et al. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal thrombophilia // *Haematologica*. – 2003. – Vol. 88, № 7. – P. 789–793.
26. Nelen W., Bulten J., Steegers E. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss // *Hum. Reprod.* – 2000. – № 15. – P. 954–960.
27. Nelson S. M., Greer I. A. The potential role of heparin in assisted conception// *Hum. Reprod. Update.* – 2008. – Vol. 14, № 6. – P. 623–645.
28. Nelson S. M. Is placental haemostasis relevant to recurrent implantation failure? // *Thromb. Res.* – 2011. – № 127 (Suppl. 3). – P. 93–95.
29. Di Nisio M., Rutjes A. W., Ferrante N. et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis // *Blood*. – 2011. – Vol. 10, № 8. – P. 2670.
30. Qublan H., Amarin Z., Dabbas M. et al. Low-molecular-weight heparin in the treatment of recurrent IVF-ET failure and thrombophilia: a prospective randomized placebo-controlled trial // *Hum. Fertil. (Camb)*. – 2008. – Vol. 11, № 4. – P. 246–253.
31. Qublan H., Eid S. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure // *Hum. Reprod.* – 2006. Vol. 21, № 10. – P. 2694–2698.
32. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success // *Fertil. Steril.* – 2008. – 90 (Suppl. 5). – № 3. – P. 172.
33. Siristatidis C. S., Dodd S. R., Drakeley A. J. Aspirin for successful pregnancy with in vitro fertilisation // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2011.
34. Wilkins-Port C. E., Freytag J., Higgins S. P. et al. PAI-1: A multifunctional SERPIN with complex roles in cell signaling and migration // *Cell. Commun. Insights*. – 2010. – № 3. – P. 1–10.

Координаты для связи с авторами: Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ДВГМУ, тел.: 8–(4212)–30–53–11, +7–914–771–93–83, e-mail: typ50@rambler.ru; Порубова Янина Петровна – врач-акушер-гинеколог ОГУЗ «Поликлиника № 4» г. Благовещенска, заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ДВГМУ, тел. +7–914–558–02–28, e-mail: YaYa111@bk.ru.



УДК 616.233/.24–007.17–053.2

Д. А. Холичев, О. А. Сенкевич, В. А. Филонов, Н. В. Фирсова, А. С. Богданова

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПАЗИЯ У ДЕТЕЙ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8–(4212)–32–63–12, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

В обзоре представлены современные данные об этиологии, эпидемиологии и клинических особенностях течения бронхолегочной дисплазии, проанализированы факторы риска развития, современные критерии диагностики, клинические формы, течение. Анализ результатов опубликованных в открытой печати научных исследований, посвященных изучению бронхолегочной дисплазии у новорожденных, свидетельствует о высокой актуальности изученной проблемы и необходимости проведения эпидемиологических, лабораторных исследований с целью поиска новых клинических и лабораторных критериев ранней диагностики бронхолегочной дисплазии у детей.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, экстремально низкая масса тела (ЭНМТ), очень низкая масса тела (ОНМТ), перинатальный период.