

А.П. Момот^{1,2}, О.П. Томилина^{2,3}, И.В. Молчанова², В.Г. Шипулина³, Л.П. Цывкина^{1,2}, Г.В. Сердюк^{1,2}, О.Г. Борисова³, Н.А. Семенова³

**ЗНАЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ
ГЕМОСТАЗА И ФИБРИНОЛИЗА ДЛЯ ИСХОДОВ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И НАЛИЧИЯ
РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ**

¹ Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава
России

² ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»
Минздрава России

³ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Краевая клиническая больница», г. Барнаул

Нарушения в системе гемостаза рассматриваются не только в качестве одной из причин осложнений естественно наступившей беременности (замершая беременность, самопроизвольный выкидыш, преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия и ряд других), но и неудач при вспомогательных репродуктивных технологиях. Частота наступления беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), по современным данным, относительно невелика и находится в пределах от 25% до 30% [1-3]. В дальнейшем, до 50% забеременевших после использования данной репродуктивной технологии женщин сталкиваются с потерей беременности, прежде всего в первом триместре [4,5].

Ранее по результатам обследования 327 женщин нами было показано, что избыточная генерация тромбина в плазме крови и/или низкая фибринолитическая активность в цикле ЭКО наблюдаются у 77,1% обратившихся за этим высокотехнологичным видом медицинской помощи женщин (в 252 случаях из 327) [6-9]. Обоснованное (по доказанным в работе показаниям) назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) способствовало снижению числа неудач наступления беременности после ЭКО на 33,3% (с 93,7% до 60,4%), а сочетание гепаринопрофилактики с перемежающейся пневматической компрессией (ППК) в целях коррекции низкой фибринолитической активности крови - на 38,9% (с 92,9% до 54,0%).

Целью настоящей работы явилось подтверждение недавно опубликованных нами данных, а также оценка частоты и структуры ранних потерь беременности, наступившей в результате ЭКО, в зависимости от наличия или отсутствия нарушений в системах гемокоагуляции и фибринолиза, а также их терапевтической коррекции.

Материал и методы. В рамках проспективного анализа были получены данные о 252 женщинах, обратившихся в Центр сохранения и восстановления репродуктивной функции при Краевой клинической больнице г. Барнаула в период в 2013-2014 годах для прохождения программы ЭКО в связи с бесплодием и 191 пациентке, забеременевших в цикле ЭКО в период с 2010 по 2014 г. Представленное исследование было

одобрено Региональным этическим комитетом Алтайского медицинского университета и все участники подписали информированное согласие.

Критерием отбора пациенток в исследование стало бесплодие любой формы, не поддающееся традиционной терапии. Критериями исключения являлись соматические заболевания, являющиеся противопоказаниями для вынашивания беременности и родов, врожденные пороки развития или приобретенные деформации полости матки, при которых невозможна имплантация эмбрионов или вынашивание беременности; опухоли яичников, доброкачественные опухоли матки, требующие оперативного лечения, острые воспалительные заболевания любой локализации; злокачественные новообразования.

Все пациентки принадлежали к европеоидной расе, их возраст составил от 24 до 42 лет, в среднем - $33,8 \pm 3,96$ лет. Среди причин бесплодия преобладал трубный фактор (87,3%).

Для индукции суперовуляции использовались стандартные протоколы (классический длинный протокол, протокол с антагонистами). Наступление беременности диагностировали с помощью ультразвукового исследования на 21-е сутки после переноса эмбриона [6].

При исследовании системы гемостаза в плазме стабилизированной цитратом крови измерялся эндогенный тромбиновый потенциал (ЭТП) и пиковая концентрация тромбина (ПКТ) в тесте генерации тромбина (калиброванной тромбографии), как описано в предыдущих публикациях [6,7]. Кроме того определялось время лизиса сгустка эуглобулинов из плазмы крови, активированного коагином (XIIa-зависимый фибринолиз) [10], с помощью набора реагентов «Фибринолиз-тест» фирмы «Технология-Стандарт», Барнаул. Данный критерий был использован в связи с хорошей сопоставимостью его результатов с итогами оценки индекса АФСЭ (активирующей фибринолиз способности эндотелия), рассчитываемого по соотношению активностей тканевого активатора плазминогена (t-РА) и его антагониста - ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАI-1), а также большей доступностью для отечественных лабораторий [7,8].

Обследование проводилось трижды – в день вступления в программу ЭКО, до начала управляемой гиперстимуляции яичников (1-я точка наблюдений), за 2-3 дня до пункции фолликулов яичника (2-я точка наблюдений) и на 12-14 день после переноса эмбрионов (3-я точка наблюдений).

В целях терапевтической коррекции использовались повышенные профилактические дозы надропарина кальция (0,6 мл в сутки) или бемипарина натрия (3500 МЕ в сутки), подкожно, со 2-3 дня после пункции яичника. При наличии показаний, наряду с назначением НМГ для усиления фибринолитической активности крови проводился курс ППК с помощью прибора «Пневмомассажёр ПМ-01» (Россия), как описано ранее [6-8].

Кроме того, в работе проводился анализ ранних репродуктивных потерь у пролеченных в цикле ЭКО, с точки зрения имеющих нарушения гемостаза и фибринолиза (основная группа, n=100) и не нуждающихся в

таким лечением женщин во время стимуляции суперовуляции (группа сравнения, n=91), забеременевших после прохождения ЭКО.

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием программ Microsoft Office Excel 2003, Statistica 6.1. Результаты исследования оценивались методом вариационной статистики с применением критерия Фишера. Статистически значимыми принимались различия при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В начале работы было предпринято выявление нарушений гемостаза и фибринолиза у 252 женщин в цикле ЭКО и оценка результатов терапевтической коррекции нарушений гемостаза и фибринолиза. Для решения вопроса о необходимости проведения гепаринопрофилактики учитывались показатели теста генерации тромбина: ЭТП (более 1900 нмоль/мин) и/или ПКТ (более 360 нмоль/л), определенные на второй точке наблюдений и XIIa-зависимого фибринолиза (время лизиса более 12 минут). Обоснование допустимых значений для данных показателей было приведено нами в предыдущей публикации [7]. В результате проведенных исследований избыточная генерация тромбина (в середине цикла ЭКО) была выявлена у 83 пациенток (32,9%), а снижение фибринолитической активности крови (до вступления в цикл) у 121 (48,0%), в целом, у 80,9% обратившихся женщин.

Следует отметить, что 56 пациенток (22,2%) по разным причинам не прошли предложенную нами терапию, направленную на коррекцию нарушений гемостаза и фибринолиза, несмотря на наличие показаний после лабораторного исследования системы гемостаза (таблица 1).

По результатам проведенных исследований, частота наступления беременности в цикле ЭКО в группе пролеченных женщин составила 39,2% (у 58 из 148). В то время как у женщин с высокой генерацией тромбина и низкой фибринолитической активностью крови и не прошедших лечение частота наступления беременности была в 3,7 раза меньше и составила 10,7% (у 6 из 56).

Таблица 1- Влияние терапевтической коррекции избыточной генерации тромбина и гипофибринолиза на частоту неудач наступления беременности в цикле ЭКО

Способы терапевтического воздействия	Нуждающиеся в лечении, но не прошедшие его (n=56)			Нуждающиеся в лечении и пролечившиеся n=148		
	Абс. количество	Из них забеременели	Неудачи ЭКО, %	Абс. количество	Из них забеременели	Неудачи ЭКО, %
1. НМГ	17	1	94,2	66	28	57,6

2. ППК + НМГ	39	5	87,2	82	30	63,5
3. Всего	56	6	89,3	148	58	60,8

В группе женщин без нарушений в системе гемостаза и фибринолиза частота наступления беременности была наибольшей и достигла 47,9% (у 23 из 48). В целом же, частота наступления беременности после ЭКО у всех наблюдаемых женщин (n=252) равнялась 34,5%.

Таким образом, применение НМГ при избыточной генерации тромбина снижало число неблагоприятных исходов ЭКО на 37,1% (с 94,2% до 57,6%; P=0,004), а сочетание гепаринопрофилактики с перемежающей пневматической компрессией (ППК) на 23,7% (с 87,2% до 63,5%; P=0,009). Эти данные подтверждают ранее полученные и опубликованные материалы [6-9].

Во второй части работы был проведен учет и анализ репродуктивных потерь в первом триместре беременности, наступившей после прохождения ЭКО (n=191). Неблагоприятные исходы беременности на ранних сроках определены, в целом, у 43 женщин или в 22,5% случаев (таблица 2).

В то же время в основной группе пациенток число репродуктивных потерь на ранних сроках беременности оказалось в 3,2 раза ниже, чем в группе сравнения (P=0,0001).

При анализе структуры репродуктивных потерь также установлено, что замершая беременность встречалась в основной группе в 2,9 раза реже, по сравнению с группой сравнения (P=0,045), самопроизвольные выкидыши, соответственно, в 6,0 раза реже (P=0,008), а эктопическая беременность – в 2,2 раза реже (P<0,23).

Таблица 2 - Влияние терапевтической коррекции избыточной генерации тромбина и гипофибринолиза в цикле ЭКО на частоту ранних репродуктивных потерь у забеременевших женщин

Репродуктивные потери	Основная группа (n=100)		Группа сравнения (n=91)	
	Абс. количество	%	Абс. количество	%
Замершая беременность	5	5,0	13	14,3
Самопроизвольный выкидыш	2	2,0	11	12,0
Эктопическая беременность	4	4,0	8	8,8
Всего:	11	11,0	32	35,2

Можно предположить, что предпринятые меры терапевтического воздействия на систему гемостаза и фибринолиз способствуют более эффективной инвазии трофобласта и полноценному формированию

плаценты, что и приводит к меньшему числу репродуктивных потерь в ранние сроки беременности после ЭКО. В дальнейших публикациях мы остановимся на сравнительной оценке встречаемости таких осложнений беременности (у принятых в данное исследование женщин) как преэклампсия, предлежание или преждевременная отслойка плаценты, задержка внутриутробного развития плода и ряда других, будут учтены показатели перинатальной смертности.

Работа проведена в рамках проекта «Исследование молекулярных механизмов зависимости результатов экстракорпорального оплодотворения от нарушений в системе гемостаза», поддержанного грантом РФФИ, договор № НК 14-04-98005/14 от 27.02.2014.

Заключение. Проведенные исследования подтвердили недавно опубликованные нами данные о значении избыточной генерации тромбина и низкой фибринолитической активности крови для неудач наступления беременности в цикле ЭКО, а также необходимости их терапевтической коррекции для улучшения исходов данной репродуктивной технологии (в целом, по результатам анализа 579 наблюдений в период с 2010 по 20143 год).

Применение низкомолекулярных гепаринов (в повышенных профилактических дозах) и перемежающей пневматической компрессии, при наличии соответствующих показаний, во время проведения ЭКО (в «окне имплантации»), позволяет не только уменьшить число неудач наступления беременности (на 24%-39%), но и существенно (в 3,2 раза) снизить частоту репродуктивных потерь в I триместре беременности.

Спектр полученных результатов и современный уровень научных знаний в этом направлении позволяет обозначить новую, репродуктивную, функцию системы гемостаза в качестве непосредственного участника и неперемного условия наступления и благоприятного течения беременности.

Список литературы

1. Амирова А.А., Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2010. - № 1. – С. 68-74.

2. Вартамян Э.В.; Охтырская Т.А., Яворовская К.А., Шуршалина А.В., Назаренко Т.А. Имплантационные потери в программах ЭКО: роль наследственной и приобретенной тромбофилии (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2010. - № 2. – С. 53-57.

3. Nyboe Andersen A., Goossens V., Bhattacharya S. end The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE: ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) // Hum Reprod. – 2009. – Vol. 24, № 6. –P. 1267-1287.

4. Корсак В.С., Громыко Ю.Л., Исакова Э.В. Алгоритм ведения и исходы беременностей, наступивших в результате вспомогательных репродуктивных технологий. // Проблемы репродукции, 2003. – Т. 9. - № 3. – С. 40-42.
5. Курцер М. А. Краснопольская К. В., Ероян Л. Х. Перинатальные исходы у пациенток после ЭКО // Акушерство и гинекология, № 2, 2003. - С. 60-61.
6. Момот А.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г., Елыкомов В.А., Цывкина Л.П. Экстракорпоральное оплодотворение и управление гемостазом. Проблемы репродукции. – 2012. – Том 18, № 6. – С.47-55.
7. Момот А.П., Молчанова И.В., Цывкина Л.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г. Пути прогресса в улучшении результатов экстракорпорального оплодотворения, основанного на выявлении и коррекции патологии гемостаза (II). – Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. - № 2. – С. 6-23.
8. Момот А.П., Цывкина Л.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г. Пути прогресса в улучшении результатов экстракорпорального оплодотворения, основанного на выявлении и коррекции патологии гемостаза (I). Тромбоз, гемостаз и реология. – 2013. - № 1. – С. 5-17.
9. Momot A., Lydina I., Tsyvkina L., Borisova O., Serduk G. The Means of Progress in Improving the Results of in vitro Fertilization Based on the Identification and Correction of the Pathology of Hemostasis. / Enhancing Success of Assisted Reproduction / Ed. by Atef M.M. Darwish. - Croatia: InTech - Open Access Publisher, 2012. - P. 77-116.
10. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. // В кн.: Монография.- Издание 3-е. М.: Изд-во "Ньюдиамед, 2008. - 292 С.