

Патология гемостаза в генезе репродуктивных потерь

А. П. Момот

Алтайский филиал
Гематологического научного центра,
Барнаул, Россия

Несмотря на современные достижения, частота развития беременности при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) все еще остается сравнительно низкой и составляет 25–30 %, причем за последние годы этот показатель значительно не изменился. Это связано с большим числом разнообразных факторов, влияющих на репродуктивный процесс. Неудачи ЭКО обуславливаются многими факторами, в том числе тромбогенностью самой медицинской технологии в связи с эстроген-гестагенной нагрузкой и частым наличием у женщин, нуждающихся в ЭКО, факторов тромбогенного риска и склонности к внутрисосудистому свертыванию крови.

Цель исследования. Изучить сдвиги в системе гемостаза и фибринолиза и оценить их значение для исходов ЭКО.

Материалы и методы. В рамках проспективного исследования получены данные о 327 женщинах, обратившихся в Центр сохранения и восстановления репродуктивной функции при Краевой клинической больнице г. Барнаула в период с 2010 по 2012 гг. для прохождения программы ЭКО в связи с бесплодием. Представленное исследование одобрено Региональным этическим комитетом Алтайского медицинского университета, и все участники дали свое информированное согласие.

Критерием отбора пациенток в исследование стало бесплодие любой формы, не поддающееся традиционной терапии. Все пациентки принадлежали к европеоидной расе, их возраст составил от 21 до 42 лет. Проведено обследование 163 женщин в цикле ЭКО, отобранных произвольно, методом случайной выборки. Исследование показателей гемостаза и фибринолиза проводилось трижды: за 1–2 дня до начала управляемой гиперстимуляции яичников и вступления в программу ЭКО (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 наблю-

дений), когда исход в части наступления беременности был определен с помощью оценки уровня β -ХГЧ. Пациентки разделены на две группы: первая – неудача в цикле ЭКО ($n = 107$) и вторая группа – наступление беременности в цикле ЭКО ($n = 56$).

Динамику образования и инактивации тромбина определяли методом калиброванной тромбографии с использованием планшетного флюориметра Fluoroskan Ascent «ThermoFisher SCIENTIFIC» (Финляндия). Учитывали следующие показатели: эндогенный тромбиновый потенциал (ETP, Endogenous Thrombin Potential) и пиковая концентрация тромбина (Peak Thrombin). Определение активности тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) осуществлялось методом иммуноферментного анализа с наборами реагентов «t-PA Combi Actibind ELISA Kit» и «Actibind PAI-1 ELISA» («Technoclone», Австрия). По полученным данным рассчитывался индекс активирующей фибринолиз способности эндотелия (индекс АФСЭ, %) по формуле:

$$\text{Индекс АФСЭ} = \frac{\text{Активность t-PA, ед/мл}}{\text{Активность PAI-1, ед/мл}} \times 100 \%$$

При определении времени лизиса сгустка использовался модифицированный метод по Kowarzyk и Buluk (1954). Определение концентрации D-димеров в плазме крови проводилось с помощью набора реагентов «D-dimer Red-700» («Helena Bioscience»).

Результаты. При неудаче в цикле ЭКО ($n = 107$) ETP был достоверно выше на протяжении всего периода наблюдений: 1-я точка – $1\,655,0 \pm 39,2$ нмоль/мин, 2-я – $2\,060,5 \pm 52,7$, 3-я – $1\,853,9 \pm 55,6$ нмоль/мин. В то же время при наступлении беременности после ЭКО ($n = 56$) этот показатель оказался равен $1\,574,8 \pm 36,9$, $1\,723,0 \pm 54,2$ и $1\,632,7 \pm 56,4$ нмоль/мин соответственно ($p < 0,001$). Не выявлено достоверных отличий уровня D-димеров – известного маркера образования фибрина и фибринолиза при наступлении беременности и неудачах ЭКО. Отметим, что средние значения этого показателя у практически здоровых женщин фертильного возраста в условиях нашего центра составили $205,3$ ($148,5$ – $262,1$) нг/мл.

Анализ динамики изменения активности t-PA и PAI-1, индекса их интегральной оценки

АФСЭ и времени лизиса сгустка также выявил более значительные и отчетливые сдвиги при неудачах ЭКО.

Коррекция системы гемостаза при избыточной генерации тромбина предусматривала проведение профилактики низкомолекулярными гепаринами (НМГ) путем введения надропарина кальция по 0,3 мл два раза в сутки или бемипарина натрия по 3 500 МЕ один раз в сутки подкожно на протяжении 12–14 дней. Решение о начале терапии основывалось на установлении факта сверхпорогового увеличения основных показателей генерации тромбина – ЕТР (свыше 1 900 нмоль/мин) и/или Peak Thrombin (более 360 нмоль/л), определенных на 2-й точке наблюдений. С целью повышения активности фибринолиза при гипофибринолизе проводилось воздействие на сосудистую стенку с помощью перемежающейся пневматической компрессии (ППК). Использовался прибор «Пневмомассажер ПМ-01» (Россия), с наложением семикамерной компрессионной шины в область плеча в режиме волновой компрессии со следующими характеристиками: время поддержания давления в камерах манжеты от 5 до 90 с, давление сжатого воздуха, подаваемого в камеры от 30 до 150 мм рт. ст., 45 циклов волновой компрессии с запоминанием на протяжении 30 мин. Компрессия выполнялась в виде курса из 8 сеансов (два раза в неделю) с 30-минутным наложением манжеты аппарата на левую или правую руку.

По результатам проведенных исследований терапевтическое воздействие на систему гемостаза привело в целом к увеличению частоты наступления беременности на 7,1 %.

Выводы:

1. Проведение процедуры ЭКО сопровождается повышением интенсивности генерации тромбина.

2. У пациенток с гипофибринолизом отмечается снижение частоты наступления беременности после ЭКО.

3. Коррекция гемостаза и фибринолиза путем назначения НМГ и ППК позволяет увеличить частоту наступления беременности при проведении ЭКО.