
ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА ФОНЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ С ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Ф.Б. Буранова, О.В. Рогачевский

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии
и Перинатологии имени академика В.И. Кулакова Росмедтехнологий»
ул. акад. Опарина, 4, Москва, Россия, 117997

Оценены показатели плазменного звена системы гемостаза у 150 беременных. Основную группу составили 120 беременных после ЭКО и ПЭ с хронической формой плацентарной недостаточностью (ПН), в возрасте от 26 до 42 лет, средний возраст составил $34,6 \pm 4,2$ лет. В контрольную группу были включены 30 женщин с физиологическим течением беременности, в среднем возрасте $29,7 \pm 2,1$ лет. Срок гестации исследуемых составил 32—40 недель. Результаты работы базировались на данных клинического наблюдения, лабораторно-инструментальных исследований, включая методы КТГ и доплерометрии. В целях сравнительной интерпретации полученных данных пациентки основной группы были разделены на 2 подгруппы, по 60 женщин в каждой. Беременным 1 группы в программу лечения ПН были включены сеансы лечебного плазмафереза (ПА), дискретным способом. Лечение ПН у беременных 2-й группы осуществлялось по общепринятой методике, включая инфузии актовегина, инстенона, метаболической и иммунокорректирующей терапии. Эффективность проводимой терапии оценивалась по результатам клинико-лабораторных данных до, в динамике и после завершения курса лечения. Анализ показал, что включение лечебного ПА в комплексную терапию ПН у беременных после ЭКО и ПЭ позволило добиться нормализации показателей коагуляционного потенциала крови, снизить риск развития ДВС-синдрома и пролонгировать беременность до сроков оптимального родоразрешения.

Ключевые слова: беременность после ЭКО и ПЭ, плацентарная недостаточность, гемостаз, плазмаферез.

Известно, что процесс гестации протекает с явлениями физиологической гиперкоагуляции, проявляющейся усилением коагуляционного потенциала крови, снижением фибринолитической активности и т.п. [2, 8]. Реализация этих адаптационных процессов обеспечивается взаимодействующими между собой структурно-функциональными компонентами: стенками кровеносных сосудов, клетками крови и плазменными ферментными системами. Исследованиями установлено, что их дисрегуляция и нарушения в процессе развития беременности являются одной из основных причин развития плацентарной недостаточности (ПН), неблагоприятных перинатальных исходов и репродуктивных потерь [4, 5, 6]. Перечисленные факторы приобретают особую значимость у беременных после ЭКО, так как гормональная стимуляция суперовуляции является дополнительным мощным активирующим фактором запуска процессов тромбообразования на фоне уже имеющихся гиперкоагуляционных сдвигов [1, 7, 10]. В связи с чем увеличивается риск развития таких осложнений, как синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) и потери плода, невынашивание беременности, плацентарная недостаточность (ПН), преэклампсия [7, 9]. Это диктует необходимость поиска методов, позволяющих нивелировать возможные причины, снизить риск осложнений и обес-

печить дальнейшее прогрессирование беременности. Как показали данные литературы последних лет, применение лечебного плазмафереза (ПА) в этих случаях, является эффективным способом предотвращения и реабилитации возможных осложнений, связанных с реокоагуляционными расстройствами при ПН у беременных ЭКО и ПЭ [3, 8]. Благодаря детоксикационному, рео- и иммунокорректирующим эффектам плазмафереза, можно оказать существенное влияние на патогенетические факторы, осложняющие течение беременности у женщин после ЭКО и ПЭ.

Цель исследования: оценить влияние плазмафереза на показатели системы гемостаза при хронической плацентарной недостаточности у беременных после ЭКО и ПЭ.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ показателей системы гемостаза у 150 беременных. Основную группу составили 120 беременных после ЭКО и ПЭ с хронической формой ПН, поступивших для лечения и родоразрешения в «НЦАГиП», в возрасте от 26 до 42 лет. Средний возраст исследуемых основной группы составил $34,6 \pm 4,2$ лет. В контрольную группу были включены 30 женщин с физиологическим течением беременности, в среднем возрасте $29,7 \pm 3,1$ лет ($p < 0,05$). Срок гестации исследуемых составил 32—40 недель. Результаты работы базировались на данных клинического наблюдения, лабораторно-инструментальных методов, включая ультразвуковую диагностику и доплерометрическое исследование. Всем 120 пациенткам на I этапе лечения проводилась инфузионная терапия, направленная на улучшение микроциркуляции в системе «мать—плацента—плод». Инфузионная терапия включала в себя назначение актовегина в чередовании с инстеноном по 3—5 процедур, проводимая на фоне комплексного применения медикаментов, корректирующих сопутствующую патологию. В последующем для сравнительной интерпретации проводимого лечения пациентки основной группы были разделены на 2 подгруппы, по 60 женщин в каждой. Беременным 1-й группы в программу дальнейшего лечения ПН были включены сеансы лечебного плазмафереза в сочетании с 10% ГЭК (инфукол), а во 2-й группе лечение ПН продолжалось по общепринятой методике, включая метаболическую и иммунокорректирующую терапию. В целях коррекции нарушений гемостаза назначались антиагреганты (курантил 125 мг/сут 10 дней, гепарин 5—10 тыс. в сутки 5—10 дней). Плазмаферез (ПА) проводился прерывистым методом. Эксфузию крови производили путем пункции локтевой вены в пластмассовые контейнеры «Гемакон 500» с антикоагулянтом-консервантом глюгицир. Объем одноразовой эксфузии составлял 450—500 мл крови. После тщательного перемешивания кровь помещали в рефрижераторскую центрифугу фирмы «Жуан» (Франция) и центрифугировали со скоростью 2500 оборотов в минуту при 20 °С в течении 20 минут. Плазму, отделившуюся от клеточной массы, удаляли с помощью плазмоекстрактора. Оставшиеся клетки разбавляли в 150 мл физ. раствора и реинфузировали пациентке. За один сеанс производили 1—2 забора крови в зависимости от состояния больной, ее веса, переносимости процедуры, и объем эксфузии плазмы составлял 30—40% ОЦП. За 15—20 минут до эксфузии крови

в локтевую вену начинали плазмозамещение препаратами 6% или 10% гидроксиглированного крахмала (ГЭК) и физиологическим раствором в соотношении к объему эксфузии 1,2 : 1. Гепаринизацию проводили из расчета 50—100 ед. на 1 кг веса. Параметры системы гемостаза: концентрация фибриногена хронометрическим методом, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПИ) исследовались до начала применения плазмафереза, в динамике и через неделю после последнего сеанса на анализаторе Behring coagulation timer. Тромбоэластография цельной крови (ТЭГ) проводилась на приборе: тромбоэластограф фирмы Hellige (Германия). Определялись величина $r + k$ (мм) — время реакции от момента начала коагуляции до образования фибринового сгустка; ma — максимальная амплитуда, характеризующая эластичность сгустка; ИТП (индекс тромбодинамического потенциала, у.е.) — показатель структурной коагуляции. Также определяли наличие волчаночного антикоагулянта.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Microsoft Excel» версия 7,0. При проверке статистической достоверности полученных данных применялась стандартная процедура расчетов с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследования. Исследования показали, что по частоте встречаемости экстрагенитальных заболеваний, достоверных различий в обеих группах не выявлено. Детскими инфекциями переболели все 120 (100%) женщин. Болезнь Боткина перенесли 14 (12%), пиелонефрит — 17 (14,2%). В среднем каждая пациентка перенесла по 3—4 инфекционных заболеваний. Заболевание органов дыхательных путей перенесли 34 (28,3%) исследуемых. Из них хроническим бронхитом страдали 25 (20,8%) пациенток, пневмонией — 9 (7,5%). Хронические заболевания органов пищеварения сопровождали 67 (55,8%) женщин, в том числе гастрит — 38 (31,6%), колит — 11 (9,2%), холецистит с дискинезией желчевыводящих путей — 18 (15%). Вегетативно-сосудистая дистония (ВСД) отмечалась у 47 (39,2%) женщин. По гипертоническому типу — 14 (11,7%), гипотоническому — 17 (14,2%), кардиальному — 7 (5,8%) и 9 (7,5%) по смешанному типу. Варикозной болезнью нижних конечностей страдали 21 (17,5%) исследуемых. Основной эндокринной патологией были заболевания щитовидной железы, в стадии компенсации. Гипотиреоз у 17 (14,2%), гипертиреоз у 9 (7,5%), аутоиммунный тиреоидит у 13 (10,8%) пациенток. Аллергические проявления в анамнезе имели 58 (48,3%) пациенток. Основная часть из них страдали пищевой формой аллергии — 37 (30,8%). Медикаментозные аллергические реакции в виде крапивницы, зуда, отека Квинке наблюдались у 21 (17,5%). Оперативные вмешательства, связанные с экстрагенитальной патологией, перенесли 47 (39,2%) женщин. Аппендэктомия — 23 (19,2%), тонзилэктомия — 18 (15%), холецистэктомия — 1 (0,8%) и различные другие — 5 (4,2%). Средний возраст менархе составил в среднем $13,6 \pm 0,6$ лет. Первичным бесплодием страдали 41 (34,2%), вторичным — 79 (65,8%) женщин. Средняя продолжительность бесплодия составила $6,8 \pm 2,6$ лет.

Результаты гемостазиологических методов исследований до проведения лечения показали, что уровень концентрации фибриногена у исследуемых беремен-

ных достигал верхней границы нормативных значений (табл. 1). Увеличение уровня фибриногена во всех исследуемых группах является характерным и необходимым физиологическим атрибутом долговременной адаптации системы гемостаза во время беременности. Однако данный показатель у пациенток основной группы достоверно превышал: $4,5 \pm 1,5$ г/л и $4,2 \pm 1,8$ г/л в 1-й и 2-й группах соответственно по сравнению с контрольной — $3,1 \pm 0,3$ ($< 0,05$). В показателях АЧТВ достоверной разницы и отклонений от нормативных значений в исследуемых группах не выявлено ($> 0,5$, $> 0,05$). Показатели ИТП, $r + k$ и ma отражают картину последовательного формирования хронометрической и структурной гиперкоагуляции. При физиологическом течении беременности, по мере увеличения срока гестации, достоверно уменьшается время коагуляции ($r + k$), на что указывают данные контрольной группы — $17,8 \pm 1,6$. У беременных основной группы отмечались сравнительно высокие показатели гиперкоагуляции: укорочение показателей $r + k$ до $14,2 \pm 0,6$ и $15,8 \pm 0,4$ мм, увеличение ma до $52,4 \pm 0,6$ и $52,9 \pm 0,7$ мм, ИТП до $21,6 \pm 0,8$ и $21,3 \pm 0,7$ у.е. ($p < 0,05$), в 1-й и 2-й группах соответственно. Данные свидетельствуют о высокой степени структурной и хронометрической гиперкоагуляции, что обусловлено наличием хронического ДВС-синдрома и ПН. Результаты D-dimer тестов были отрицательными у всех исследуемых, что указывало на отсутствие активного тромбообразования. На основании исходных данных о состоянии системы гемостаза можно сделать вывод, что у беременных с ПН после ЭКО и ПЭ гиперкоагуляция имеет выраженный характер и протекает на фоне активации внутрисосудистого свертывания по типу хронической формы ДВС-синдрома.

Таблица 1

Результаты гемостазиологических исследований до лечения

Показатель	Исследуемые группы					
	контроль	группа I	группа II	$p1$	$p2$	$p3$
Фибриноген г/л (2—4)	$3,1 \pm 0,3$	$4,5 \pm 1,5$	$4,2 \pm 1,7$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
АЧТВ (30—40) сек.	$36,3 \pm 2,6$	$38,2 \pm 2,1$	$36,7 \pm 3,1$	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
ПИ % (90—105)	$96,1 \pm 3,8$	$103,8 \pm 5,4$	$102,4 \pm 5,2$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
ИТП усл. ед. (6—12)	$14,5 \pm 1,6$	$21,6 \pm 0,8$	$21,3 \pm 0,7$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
ma мм (48—52)	$49,6 \pm 1,7$	$52,4 \pm 0,6$	$52,9 \pm 0,7$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$
$r + k$ мм (19—27)	$17,8 \pm 0,9$	$14,2 \pm 0,6$	$15,8 \pm 0,4$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$

Примечание: $p1$ — достоверность различия между контрольной группой и группой I; $p2$ — контроля и группой II; $p3$ — между группой I и группой II.

Из данных, представленных в табл. 2 следует, что заметное улучшение показателей гемостаза в обеих группах наблюдалось уже в динамике проводимой терапии. Отмечено снижение уровня фибриногена с $4,5 \pm 1,5$ до $3,9 \pm 1,6$ г/л в 1-й группе и с $4,2 \pm 1,7$ до $3,6 \pm 1,8$ г/л во 2-й на 4—5-й день лечения. После завершения курса лечения уровень фибриногена достоверно снизился у беременных 1-й группы до $3,1 \pm 0,8$ и до $2,7 \pm 1,2$ г/л во 2-й группе ($p < 0,05$) и лучшим образом снизился через неделю после лечения ПА до $2,37 \pm 0,8$, чем после традиционной терапии — $2,64 \pm 1,2$ ($p < 0,05$). Отмечено также снижение показателей ИТП в обеих группах: после ПА — до $19,8 \pm 1,3$ у.е, после традиционной тера-

пии до $20,7 \pm 1,4$ у.е. Через неделю после завершения лечения, показатели ИТП достоверно изменились в положительную сторону у пациенток 1-й группы — $15,4 \pm 0,8$ у.е, по сравнению с показателями исследуемых 2-й группы — $17,8 \pm 1,2$ у.е ($p < 0,05$). Заметно увеличились показатели $r + k$ через неделю после ПА с $14,2 \pm 0,6$ мм до $20,2 \pm 0,7$ мм, чем после традиционной терапии — с $15,8 \pm 0,4$ мм до $19,1 \pm 0,4$ мм ($p < 0,05$). На малую долю процентов изменились и показатели ta и АЧТВ, но данные не явились статистически достоверными.

Таблица 2

Результаты гемостазиологических исследований после лечения

Показатель	Исследуемые группы					
	в динамике		после лечения		через неделю	
	I (ПА)	II	I (ПА)	II	I (ПА)	II
Фибриноген г/л (2—4)	$3,9 \pm 1,6$	$3,6 \pm 1,8$	$3,1 \pm 0,8^*$	$2,7 \pm 1,2^*$	$2,37 \pm 0,8^*$	$2,64 \pm 1,2$
АЧТВ (30—40) сек.	$36,1 \pm 2,4$	$36,7 \pm 2,9$	$38,4 \pm 1,8$	$36,8 \pm 1,9$	$36,2 \pm 1,7$	$35,7 \pm 1,4$
ПИ % (90—105)	$98,7 \pm 4,9$	$97,4 \pm 3,6$	$94,3 \pm 2,9$	$95,2 \pm 3,6$	$92,8 \pm 2,9$	$94,6 \pm 2,1$
ИТП усл. ед. (6—12)	$20,4 \pm 0,6$	$21,3 \pm 0,7$	$19,8 \pm 1,3$	$20,7 \pm 1,4$	$15,4 \pm 0,8^*$	$17,8 \pm 1,2$
ta мм (48—52)	$50,3 \pm 0,4$	$52,9 \pm 0,7$	$48,8 \pm 0,5$	$46,4 \pm 0,7$	$46,3 \pm 0,9$	$46,0 \pm 0,9$
$r + k$ мм (19—27)	$14,8 \pm 0,5$	$15,8 \pm 0,4$	$15,4 \pm 0,7$	$18,9 \pm 1,2$	$20,2 \pm 0,7^*$	$19,1 \pm 0,4$

Примечание: * — достоверные различия в показателях сравниваемых групп ($< 0,05$).

Данные доплерометрии до проводимого лечения у беременных основной группы указывали на признаки плацентарной недостаточности. Проводилась регистрация спектров кривых скоростей кровотока левой и правой маточных артерий (маточно-плацентарный кровоток) и артерии пуповины (фетоплацентарный кровоток). В 1-й группе наблюдалось изолированное снижение фетоплацентарного кровотока (ФПК) у 52 беременных (86,7%). Сочетанное нарушение ФПК и маточно-плацентарного кровотока (МПК) отмечено 8 (13,3%). Во 2-й группе изолированное снижение ФПК отмечено у 55 (91,7%) беременных, сочетанное снижение ФПК и МПК у 5 (8,3%) беременных. После курса ПА с 10% раствором ГЭК (инфукол) нормализация ФПК отмечена у 18 (30%) беременных, положительная динамика показателей ФПК выявлена у 38 (63,3%) беременных и у 4 (6,7%) беременных показатели ФПК остались без изменений. Следует отметить, что отрицательной динамики ФПК на фоне плазмафереза у пациенток 1-й группы не наблюдалось. В сравниваемой группе после проведения комплексной традиционной терапии нормализация ФПК произошла у 11 (18,3%) беременных, положительная динамика показателей ФПК отмечена у 31 (51,7%) беременных. У 15 (25%) беременных показатели ФПК остались без изменений и у 3 (5%) наблюдалась отрицательная динамика ФПК. Из представленных данных вытекает, что нормализация ФПК и МПК у беременных с плацентарной недостаточностью наилучшим образом проявилась на фоне комплексной терапии с применением дискретного плазмафереза и 10% раствора ГЭК (инфукол).

В результате применения в комплексную терапию дискретного плазмафереза удалось также пролонгировать беременность до оптимального срока родоразрешения, в среднем $37,8 \pm 0,4$ недель у 58 (96,7%) исследуемых, тогда как на фоне традиционной терапии данный показатель оказался сравнительно ниже и составил — 54 (88,3%). Основная часть наблюдаемых беременных — 85,2% (1 гр.)

и 86,6% (2 гр.) были родоразрешены оперативным путем. Самопроизвольные роды имели место лишь у 7 (14,8%) женщин 1-й группы и у 2 (13,4%) 2-й группы. При оценке перинатальных исходов между новорожденными детьми, рожденными от матерей обеих групп, принципиальных различий не выявлено.

Таким образом, включение лечебного ПА в комплексную терапию ПН у беременных после ЭКО и ПЭ позволяет добиться нормализации показателей коагуляционного потенциала крови, способствует снижению риска развития ДВС-синдрома и пролонгированию беременности до сроков оптимального родоразрешения.

Выводы

1. Применение плазмафереза в составе комплексной терапии плацентарной недостаточности позволило добиться существенной нормализации показателей плазменного звена системы гемостаза и улучшило состояние внутриутробного плода, что является важным фактором достижения наилучших перинатальных исходов у беременных после ЭКО и ПЭ.

2. Включение плазмафереза в сочетании с 10% раствором ГЭК (инфукол) в состав комплексной терапии плацентарной недостаточности, в особенности у беременных после ЭКО и ПЭ является необходимым и целесообразным методом лечения, о чем свидетельствуют результаты проводимых исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Афанасьева Н. В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т. 3. — № 2. — С. 7—13.
- [2] Василенко И.А., Гаспарян С.А., Антонов И.Ш. и соавт. Динамика показателей тромбоцитарного звена гемостаза при физиологическом течении беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2006. — Т. 11. — № 4. — С. 5—17.
- [3] Ветров В.В., Лукина Е.Л., Долженкова Н.Л. Эфферентная терапия в акушерском стационаре // Эфферентная терапия. — 2005. — Т. 11. — № 2. — С. 53—59.
- [4] Гусак Ю.К., Морозов В.Н., Шевченко Ю.Н. и соавт. Новые возможности в лечении плацентарной дисфункции // Гинекология. — 2005. — № 10. — С. 77—80.
- [5] Краснополяский В.И., Логутова Л.С., Гридчик А.Л. и соавт. Фетоплацентарная недостаточность // Методические рекомендации МЗ МО. — М., 2005. — 23 с.
- [6] Новикова С.В., Краснополяский В.И., Петрухин В.А. и соавт. Фармакотерапия плацентарной недостаточности с учетом изменений внутриплацентарного кровотока в процессе лечения // Материалы 12-го Росс. нац. Конгресса «Человек и лекарство». — М., 2005. — С. 201—202.
- [7] Перфильева Н.В. Особенности течения и исходы беременности у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий // Проблемы репродукции. — 2003. — № 5. — С. 45—46.
- [8] Рогачевский О.В. Плазмаферез в комплексной терапии плацентарной недостаточности: Автореферат дисс. ... кан. мед. наук. — М., 2000. — 25 с.
- [9] Poikkeus P., Gissler M., Unkila-Kallio L. et al. Obstetrik and neonatal outcome after single embryo transfer // Human Reproduction. — 2007. — 22(4). — P. 1073—1079.
- [10] Welsh A.W., Humphriesk, Congrove D.O. et al. Developments of three-dimensional power Doppler ultrasound imaging of fetoplacental vasculature // Ultrasound Med Biol. — 2001. — Vol. Sep 27 (9). — P. 1161—1170.

USE OF PLASMAPHERESIS IN WOMEN WITH PLACENTA ISUFFICIENCY AFTER IVF

F.B. Buranova, O.V. Rogachevsky

Federal State «Scientific Center of Obstetrics, Gynecology
and Perinatology named V.I. Kulakov»
acad. Oparina str., 4, Moscow, Russia, 117997

The effect of plasmapheresis is studied at placental insufficiency at 120 women after IVF with placenta insufficiency. The age of investigated women was from 26 to 41 years, average $33,4 \pm 4,6$ years. Among which 60 pregnant treated traditionally, 60 pregnant were treated by plasmapheresis and traditionally. Plasmapheresis (PA) performed discontinuous way. In general, conducted 3 courses of treatment, at intervals of 3—4 days, under the dynamic performance of clinical and laboratory data. The results of our investigation showed that plasmapheresis and in combination with traditionally permits to improve the indications of fetoplacental system and promotes favorable perinatal outcome and pregnancy, labors complication reduced. Researches have shown that plasmapheresis, considerably improves a fetus condition to what the, of USI, Doppler ultrasound and perinatal effects testifies. Improvement of maternal — and perinatal outcomes is noted. Plasmapheresis is a prospective method of treatment allowing to, decrease medicinal loading on maternal and fetal organisms, to improve uterine- and feto-placental circulation, to lower an incidence of complications of pregnancy and delivery.

Key words: pregnant, placenta insufficiency after IVF, plasmapheresis.