

Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць

Гормональний моніторинг функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти при одноплідній вагітності в жінок із різними видами безплідності в анамнезі

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020. 4(84): 6-12; doi 10.15574/PP.2020.84.6

For citation: Tumanova LE, Kolomiets EV. (2020). Hormonal monitoring of the function of the corpus luteum, trophoblast and placenta in pregnant women with a history of different types of infertility. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 4(84): 6-12. doi 10.15574/PP.2020.84.6

Мета — вивчити гормональний моніторинг функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти при одноплідних вагітностях у жінок із різними видами безплідності в анамнезі.

Матеріали та методи. Вивчено гормональні показники на 8–14-му тижнях вагітності у 276 жінок із різними видами безплідності в анамнезі.

Вивчення гормональних показників проведено в трьох групах (шести підгрупах): I група — вагітні, які мали в анамнезі ендокринну безплідність: Ia — 29 пацієнок після допоміжних репродуктивних технологій (екстракорпорального запліднення) — ДРТ (ЕКЗ), Ib — 40 пацієнок, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ (ЕКЗ); II група — вагітні, які мали в анамнезі безплідність запального генезу: IIa — 65 пацієнок після ДРТ (ЕКЗ), IIb — 95 пацієнок, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування запального генезу з ендокринним, IIIa — 20 пацієнок після ДРТ (ЕКЗ), IIIb — 27 пацієнок, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ (ЕКЗ).

Вивчено вміст плацентарних гормонів у динаміці на 7–10-му і 11–14-му тижнях вагітності: естрадіол (E₂), прогестерон, хоріонічний гонадотропін людини (β-ХГЛ) та асоційований з вагітністю плазмопротейн (PAPP-A). Визначення E₂, прогестерону проведено імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів системи «Delfia» на аналізаторі «1420 Victor 2» фірми Perken Elmer (США). А β-ХГЛ та PAPP-A визначено імунохемилюмінесцентним методом на тест-системах виробника «Siemens».

Результати. Проведено гормональний моніторинг за функцією жовтого тіла і трофобласта; проаналізовано результати біохімічних маркерів плода у 276 вагітних.

Отримані дані свідчать, що в терміні 7–10 тижнів вагітності концентрація прогестерону була достовірно вищою в жінок після ДРТ (ЕКЗ) відносно показників у пацієнок після природного запліднення. У цей термін вагітності рівень прогестерону не залежав від форми безплідності. Аналогічні зміни спостерігалися відносно рівня естрадіолу в обстежених жінок. Так, рівень естрадіолу у жінок на 7–10-му тижні вагітності без застосування ДРТ був ≈5,0 нмоль/л, тоді як такий самий показник естрадіолу у вагітних з одним плодом після ДРТ дорівнював 8,4±1,1 нмоль/л.

Співвідношення прогестерон / естрадіол практично не різнилося по групах.

Рівні естрадіолу та прогестерону в крові жінок на 11–14-му тижнях вагітності також практично не різнилися, як залежно від форми безплідності, так і методу запліднення.

Слід зазначити, що на 11–14-му тижнях вагітності спостерігалось зниження коефіцієнта прогестерон / естрадіол, що репрезентує прогресуючу виражену відносну прогестеронову недостатність і гіперестрогенію в жінок із безплідністю. Особливо низькими були показники у вагітних I та III груп, тих які мали ендокринну і поєднану безплідність в анамнезі.

Також досліджено показники β-ХГЛ та PAPP-A у жінок на 11–14-му тижнях вагітності по групах як класичні маркери скринінгу вроджених вад розвитку плода і ризику виникнення ускладнень вагітності. Так, рівень PAPP-A у вагітних достовірно не відрізнявся по групах, як від методу запліднення, так і виду безплідності в анамнезі.

Рівень β-ХГЛ у жінок на 11–14-му тижнях вагітності при одноплідній вагітності після ДРТ був значно вищим, ніж у жінок із природним заплідненням. Найвищі показники спостерігалися у групі з поєднаною безплідністю.

Висновки. Рівень гормонів естрадіолу та прогестерону в жінок після ДРТ на 7–10-му тижнях вагітності був вищим, ніж у жінок із безплідністю в анамнезі при самостійному заплідненні. Вже на 11–14-му тижнях вагітності ці показники в тих самих групах не різнилися.

За самостійного запліднення темпи зростання естрадіолу значно випереджали збільшення рівня прогестерону у вагітних із безплідністю в анамнезі. Концентрація PAPP-A в I триместрі у вагітних після ДРТ достовірно не відрізнялася від показників у жінок із природним заплідненням.

Вміст β-ХГЛ на 11–14-му тижнях вагітності в групах жінок після ДРТ був вищим в 1,5–2 рази. Найвищі показники були у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: естрадіол, прогестерон, β-ХГЛ, PAPP-A, вагітність після безплідності.

Hormonal monitoring of the function of the corpus luteum, trophoblast and placenta in pregnant women with a history of different types of infertility

L.E. Tumanova, E.V. Kolomiets

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academical O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to investigate hormonal monitoring of the function of the corpus luteum, trophoblast and placenta in pregnant women with a history of various types of infertility.

Materials and methods. We have studied hormonal parameters from 8 to 14 weeks of pregnancy in 420 women. The study of hormonal parameters was carried out in three groups (six subgroups): Group I — pregnant women with a history of endocrine infertility: Ia — 50 patients after IVF, Ib — 50 patients who became pregnant on their own after conservative and surgical treatment of infertility, but without IVF; Group II — pregnant women with a history of inflammatory infertility: IIa — 100 patients after IVF, IIb — 100 patients who became pregnant independently after conservative and surgical treatment of inflammatory infertility, but without IVF; Group III — pregnant women with a history of combined infertility, inflammatory genesis with endocrine, IIIa — 30 patients after IVF, IIIb — 30 patients who became pregnant on their own after conservative and surgical treatment of combined infertility, but without IVF.

A study of the content of placental hormones in the dynamics of pregnancy at 7–10 and 11–14 weeks was carried out: estradiol (E₂), progesterone, human chorionic gonadotropin (β-hCG) and pregnancy-associated plasmoprotein (PAPP-A). Determination of E₂, progesterone was carried out by the enzyme-linked immunosorbent assay using standard kits of the Delfia system on a 1420 Victor 2 analyzer from Perken Elmer (USA). β-hCG and PAPP-A were determined by the immunochemiluminescent method using test systems manufactured by Siemens.

Results. We carried out hormonal monitoring of the corpus luteum and trophoblast function and analyzed the results of fetal biochemical markers in 276 pregnant women.

The data obtained indicate that in the period of 7–10 weeks of pregnancy, the concentration of progesterone was significantly higher in women after IVF relative to the indicators of patients with natural conception. At this stage of pregnancy, the level of progesterone did not depend on the form of infertility. Similar changes were observed with respect to estradiol levels. So the level of estradiol in pregnant women of 7–10 weeks during natural pregnancy was ≈ 5.0 nmol/L, while the same level of estradiol in pregnant women with one fetus after IVF was 8.4 ± 1.1 nmol/L.

The progesterone/estradiol ratio was virtually the same across the groups.

The level of estradiol and progesterone in the blood of women at 11–14 weeks of gestation also practically did not differ, and did not depend on the form of infertility and the method of conception.

It should be especially noted that at 11–14 weeks there was a decrease in the progesterone/estradiol ratio, which represents a progressive pronounced relative progesterone deficiency and hyperestrogenism in women with infertility. The indicators were especially low in pregnant women of groups I and III, who had endocrine and combined infertility in the anamnesis.

We also investigated the indicators of β -hCG and PAPP-A in pregnant women 11–14 weeks. by groups, as classic markers of screening for congenital malformations of the fetus and the risk of complications of pregnancy. So the level of PAPP-A in pregnant women did not significantly differ in groups, both from the method of conception and the type of infertility in the anamnesis.

The level of β -hCG in pregnant women 11–14 weeks of singleton pregnancy after IVF is significantly higher than in women with natural conception. The highest rates were in the group after combined infertility.

Conclusions. The level of hormones: estradiol and progesterone in pregnant women after IVF at 7–10 weeks was higher than in women with a history of infertility during natural conception. Already at 11–14 weeks, the same indicators in the same groups did not differ.

After natural conception, the rate of increase in estradiol significantly outpaced the increase in progesterone levels in pregnant women with a history of infertility.

The concentration of PAPP-A in the first trimester in pregnant women after IVF did not significantly differ from those in women with natural conception.

The content of β -hCG at 11–14 weeks in groups of pregnant women after IVF was 1.5–2 times higher. The highest rates were in pregnant women with a history of concomitant infertility.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of these Institutes. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: estradiol, progesterone, β -hCG, PAPP-A, pregnancy after infertility.

Гормональный мониторинг функции жёлтого тела, трофобласта и плаценты у беременных с разными видами бесплодия в анамнезе

Л.Е. Туманова, Е.В. Коломиец

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Цель — исследовать гормональный мониторинг функции жёлтого тела, трофобласта и плаценты у беременных с разными видами бесплодия в анамнезе.

Материалы и методы. Изучены гормональные показатели на 8–14-й неделе беременности у 420 женщин.

Изучение гормональных показателей проведено в 3 группах (6 подгруппах): I группа — беременные с эндокринным бесплодием в анамнезе: Ia — 50 пациенток после вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения) — ВРТ (ЭКО), Ib — 50 пациенток, забеременевших самостоятельно после консервативного и хирургического лечения бесплодия, но без ВРТ (ЭКО); II группа — беременные с воспалительным бесплодием в анамнезе: IIa — 100 пациенток после ВРТ (ЭКО), IIб — 100 пациенток, забеременевших самостоятельно после консервативного и хирургического лечения воспалительного бесплодия, но без ВРТ (ЭКО); III группа — беременные с сочетанным бесплодием в анамнезе воспалительного генеза с эндокринным, IIIa — 30 пациенток после ВРТ (ЭКО), IIIб — 30 пациенток, забеременевших самостоятельно после консервативного и хирургического лечения сочетанного бесплодия, но без ВРТ (ЭКО).

Изучено содержание плацентарных гормонов в динамике на 7–10-й и 11–14-й неделях беременности: эстрадиол (E_2), прогестерон, хорионический гонадотропин человека (β -ХГЛ) и ассоциированный с беременностью плазмотропин (РАРР-А). Определение E_2 , прогестерона проведено иммуноферментным методом при помощи стандартных наборов системы «Delfia» на анализаторе «1420 Victor 2» фирмы Perken Elmer (США). А β -ХГЛ и РАРР-А определены иммунохемилюминисцентным методом на тест-системах производителя «Siemens».

Результаты. Проведен гормональный мониторинг функции жёлтого тела и трофобласта; проанализированы результаты биохимических маркеров плода у 276 беременных.

Полученные данные свидетельствуют, что на 7–10-й неделях беременности концентрация прогестерона была достоверно выше у женщин после ВРТ относительно показателей пациенток с естественным зачатием. В этом сроке беременности уровень прогестерона не зависел от формы бесплодия. Аналогичные изменения наблюдались относительно уровня эстрадиола. Так, уровень эстрадиола у женщин на 7–10-й неделях беременности при естественном зачатии был $\approx 5,0$ нмоль/л, тогда как такой же показатель эстрадиола у беременных с одним плодом после ВРТ составил $8,4 \pm 1,1$ нмоль/л.

Соотношение прогестерон / эстрадиол практически не отличалось по группам.

Уровни эстрадиола и прогестерона в крови женщин на 11–14-й неделях беременности также практически не отличались и не зависели от формы бесплодия и метода зачатия.

Следует отметить, что на 11–14-й неделях беременности наблюдалось снижение коэффициента прогестерон / эстрадиол, что репрезентирует прогрессирующую выраженную относительную прогестероновую недостаточность и гиперэстрогению у женщин с бесплодием. Особенно низкими были показатели у беременных I и III групп, у которых отмечалось эндокринное и сочетанное бесплодие в анамнезе.

Также исследованы показатели β -ХГЧ и РАРР-А у женщин на 11–14-й неделях беременности по группам в качестве классических маркеров скрининга врожденных пороков развития плода и риска возникновения осложнений беременности. Так, уровень РАРР-А у беременных достоверно не отличался по группам, как от метода зачатия, так и вида бесплодия в анамнезе.

Уровень β -ХГЛ у женщин на 11–14-й неделях при одноплодной беременности после ВРТ был значительно выше, чем при естественном зачатии. Наиболее высокие показатели были в группе после сочетанного бесплодия.

Выводы. Уровень гормонов эстрадиола и прогестерона у женщин на 7–10-й неделях беременности был выше после ВРТ, чем у женщин с бесплодием в анамнезе при естественном зачатии. Уже на 11–14-й неделях эти же показатели в таких же группах не отличались.

После естественного зачатия темпы повышения эстрадиола значительно опережали рост уровня прогестерона у беременных с бесплодием в анамнезе.

Концентрация РАРР-А в I триместре у беременных после ВРТ достоверно не отличалась от показателей у женщин с естественным зачатием.

Содержание β -ХГЛ на 11–14-й неделях беременности в группах ВРТ был выше в 1,5–2 раза. Наиболее высокие показатели наблюдались у беременных с сочетанным бесплодием в анамнезе.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: эстрадиол, прогестерон, β -ХГЧ, РАРР-А, беременность после бесплодия.

Загальновідомо, що проблеми ендокринології вагітності в нормі і при патології упродовж багатьох років залишаються актуальними, оскільки їх порушення пов'язані з тяжкими ускладненнями вагітності, безплідністю, звичним невиношуванням [3,7].

Періоди плацентації та органогенезу є найвідповідальнішими в розвитку вагітності. Плацента має забезпечити розділення потоків материнської і плодової крові, створити імунологічну несприйнятливість, забезпечити синтез гормонів та інші метаболічні потреби плода, від надійності цього етапу залежить весь перебіг вагітності [1,13].

Стероїдогенез при вагітності не можна розглядати, як похідне одного якогось органа — це ціла система, в якій беруть участь мати, плацента і плід.

З точки зору біосинтезу стероїдів, плацента і плід, кожне окремо, являють собою небездоганні системи, оскільки в них немає всіх необхідних ферментів. Три ферментативні системи «мати—плацента—плід» роблять, доповнюючи один одного як єдина функціональна гормональна система, що базується на взаємодії органів матері й плода [7,11].

На сьогодні є дуже доцільним вивчення ендокринної функції плаценти. У процесі вагітності плацента продукує основні білкові гормони, кожний з яких відповідає певному гіпофізарному або гіпоталамічному гормону та має схожі біологічні й імунологічні властивості [8,12].

Хоріонічний гонадотропін (ХГ) — «гормон вагітності», є глікопротеїном, схожий за своєю дією з лютеїнізуючим гормоном (ЛГ). Подібно всім глікопротеїнам він складається з двох ланцюгів: α і β . А-субодиниця — практично ідентична у всіх глікопротеїнів, α β -субодиниця — унікальна для кожного гормону. ХГ продукується синцитіотрофобластом [10].

Хоріонічний гонадотропін — результат взаємодії статевих стероїдів, цитокінів, рилізінг-гормону, факторів росту, інгібіну та активіну. ХГ з'являється на 8-му добу після овуляції, за добу після імплантації. Функції ХГ надзвичайно чисельні: він підтримує розвиток і функцію жовтого тіла вагітності до 7 тижнів, бере участь у продукції стероїдів плодом: дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕАС) фетальною зоною наднирників та тестостерону яєчками плода чоловічої статі [14], таким чином впливаючи на формування статі. Виявлена експресія гена ХГ у тканинах плода: нирках, наднир-

никах, що вказує на участь ХГ у розвитку цих органів. Вважають, що він має імуносупресивну дію і є одним з основних компонентів «блокуючих властивостей сироватки», попереджаючи відторгнення плода, стороннього для імунної системи матері. Рецептори до ХГ знайдені в міометрії та його судинах; імовірно, що ХГ відіграє не останню роль у регуляції функції матки та вазодилатації. Крім того, рецептори до ХГ експресуються і в щитоподібній залозі, що пояснює стимулювальну активність цього органу під впливом ХГ [1,8].

Максимальний рівень ХГ спостерігається на 8–10-му тижнях вагітності, залишаючись таким до 34 тижнів [3,11].

Другим основним гормоном, необхідним для сприятливого настання, перебігу і завершення вагітності, є прогестерон. До 7 тижнів гестації основним джерелом прогестерону є жовте тіло вагітності. У перші тижні вагітності рівень прогестерону знаходиться на рівні ІІ фази менструального циклу [2,5].

Прогестерон є проміжною ланкою в біосинтезі естрогенів і андрогенів в яєчниках, наднирниках і плаценті. Основна кількість прогестерону утворюється в плаценті з холестеролу матері. Далі холестерол перетворюється в прегненолон. Синтезований у плаценті прогестерон, потрапляючи в кору наднирників плода і матері, перетворюється в альдостерон, 17 α -гідроксипрогестерон і кортизол [6,9].

На 5–7-му тижнях вагітності функція жовтого тіла знижується (перше зниження рівня прогестерону). Плацента на цей час ще морфологічно і функціонально не зріла і не виробляє достатньої кількості прогестерону, тому перші ознаки загрози переривання проявляються частіше за все саме на 5–7-му тижнях вагітності. Друге більш виражене зниження рівня прогестерону спостерігається на 8–9-му тижнях вагітності, а за недостатності лютеїнової фази — раніше за цей термін; необхідний для підтримки вагітності рівень прогестерону плацента забезпечує на пізніших термінах (10–12 тижнів) [5,6].

Перехід продукції прогестерону від жовтого тіла до плаценти відбувається на 7–9-му тижнях вагітності й характеризується зниженням його вироблення в ці терміни. Усе це обумовлює більш виражене і тривале зниження рівня прогестерону, саме тому переривання вагітності найчастіше відбувається на 7–8-му тижнях вагітності. У ці терміни концентрація прогестерону в тканинах міометрію в 3 рази вища, ніж

у плазмі крові матері. Після 10-го тижня вагітності рівень прогестерону підвищується, гормон надходить до материнського кровотоку. Внесок плода в синтез прогестерону незначний. Цей гормон також синтезується й метаболізується в децидуальній слизовій і оболонках плідного міхура. Найчастіше вагітність переривається при ендокринних формах невиношування в термінах від 7–9 до 12 тижнів [2,9].

Передача функції продукції прогестерону від яєчника до плацентарних структур (синцитіотрофобласта) і характерні для неї зниження продукції прогестерону називають «лютеоплацентарною зміною (зсувом)». Відомо, що вміст прогестерону в плазмі крові у жінок із фізіологічною вагітністю в 2 рази вищий, у тканинах матки – у 200 разів вищий, кількість рецепторів прогестерону і естрадіолу в цитозольних і ядерних фракціях значно вищий, ніж при невиношуванні [11].

Після 10 тижнів рівень прогестерону підвищується. При доношеній вагітності плацента здатна синтезувати до 250 мг прогестерону. Більшість прогестерону, який продукується плацентою, надходить до материнського кровотоку. На відміну від естрогенів, продукція прогестерону не залежить від: попередників, матково-плацентарної перфузії, від стану плода і навіть від того, живий плід чи ні. Це відбувається тому, що внесок плода в синтез прогестерону незначний. У децидуї і в оболонках також синтезується й метаболізується прогестерон [6,9].

При вагітності утворюється велика кількість естрогенів і після 5–7 тижнів, фактично більшість із них продукується плацентою, зокрема, синцитіотрофобластом. Для синтезу естрогенів плацентою необхідно, щоб до неї з організму матері й плода надходили попередники естрогенів. Естрогени продукуються плацентою за рахунок дуже могутньої Р-450 ароматизуючої системи. Завдяки цій системі, в плаценті синтезуються естрогени з андрогенів: ДГЕС, який надходить від плода, перетворюється в ДЕА під дією сульфатази в плаценті, потім в андростендіон-тестостерон-естрон і 17 β-естрадіол [4,14].

Основним естрогеном при вагітності є не естрон і естрадіол, а естріол.

Якщо під час вагітності рівні естрогену і естрадіолу збільшуються в 100 разів, то рівень естріолу – у 1000 разів.

Біохімічний скринінг I триместру вагітності, «подвійний тест» (вільна бета-субодиниця ХГЛ і РАРР) проводиться для оцінки ризику

можливих хромосомних аномалій плода (синдроми Дауна, Едвардса і Патау) [1,3]. Дослідження проводиться між 9 і 13 тижнями + 6 днів вагітності. Оптимальні терміни проведення дослідження – від 11 тижнів до 13 тижнів вагітності.

Асоційований з вагітністю протеїн А плазми (РАРР-А) відноситься до цинковмісних ферментів. Під час вагітності він у великих кількостях виробляється фібробластами в зовнішньому шарі плаценти і децидуальної оболонки та виявляється в материнському кровотоку у вигляді високомолекулярної білкової фракції [11,14].

Фермент РАРР-А відщеплює від інсуліноподібного фактора росту білкові фрагменти і підвищує його біологічну активність, завдяки цьому забезпечується повноцінний ріст і розвиток плаценти. Крім цього, він здатний інактивувати деякі ферменти в крові (трипсин, еластазу, плазмін) і модулювати імунну відповідь материнського організму. Його вміст у крові збільшується з прогресуванням вагітності. Він суттєво не залежить від таких параметрів, як стать і маса дитини. Тільки в період інтенсивного формування плаценти (7–14-й тижні вагітності) відмічається сильний взаємозв'язок між рівнем РАРР-А і концентрацією естрадіолу. Після пологів РАРР-А швидко знижується протягом декількох днів [10,12].

При хромосомних аномаліях із вадами розвитку плода концентрація РАРР-А в крові значно зменшується на 8–14-му тижнях вагітності. Найбільш різке зниження відмічається при трисоміях по 21-й, 18-й і 13-й хромосомах. При синдромі Дауна показник РАРР-А на порядок нижчий, ніж у нормі. Ще більш різко рівень РАРР-А в сироватці крові матері зменшується за наявності у плода генетичної патології з чисельними вадами розвитку – синдромі Корнелії де Ланге [13].

Тест призначається в комбінації з визначенням бета-субодиниці ХГ і дослідженням товщини комірцевого простору методом ультразвукового дослідження. Це комплексне обстеження рекомендується проводити для скринінгу синдрому Дауна та інших хромосомних аномалій плода в I триместрі вагітності (на 10–13-му тижнях). Окреме визначення РАРР-А найбільш інформативне на 8–9-му тижнях. Після 14-го тижня вагітності цінність даного показника як маркера ризику хромосомних аномалій втрачається, оскільки рівень відповідає нормі, навіть при патології [3].

Низький показник PAPP-A в I триместрі вказує на підвищений ризик розвитку ускладнень вагітності.

Отже, у продукції стероїдних гормонів під час вагітності беруть участь: жовте тіло яєчника; плацента, яка перетворюється в «лабораторію»; кора наднирників плода; печінка плода [3].

Контроль гормонопродукуючої функції плаценти здійснюється хоріонічним гонадотропіном і численними факторами росту. Таким чином, плацента перетворюється в самостійний гормонпродукуючий орган [1,3].

Мета дослідження — провести гормональний моніторинг функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти при одноплідних вагітностях у жінок із різними видами безплідності в анамнезі.

Матеріали та методи дослідження

Нами вивчено гормональні показники на 8–14-му тижнях вагітності у 276 жінок.

В основу розподілу вагітних на групи покладено спосіб запліднення: Ia, IIa, IIIa — 114 жінок (архів репродуктивної клініки «Надія»), які мали в анамнезі ендокринну, запального генезу та поєднану безплідність, але, незважаючи на лікування, завагітніли тільки після ДРТ (ЕКЗ); Ib, IIb, IIIb — 162 пацієнтки, які мали в анамнезі ендокринну, запального генезу та поєднану безплідність, але завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності і без ДРТ (архів ШАГ ім. акад. О.М. Лук'янової).

Вивчення гормональних показників проведено в трьох групах (шести підгрупах): I група — вагітні одним плодом, які мали в анамнезі ендокринну безплідність: Ia — 29 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), Ib — 40 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ (ЕКЗ); II група — вагітні одним плодом, які мали в анамнезі безплідність запального генезу: IIa — 65 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), IIb — 95 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ (ЕКЗ); III група — вагітні одним плодом, які мали в анамнезі поєднану безплідність, запального генезу з ендокринним, IIIa — 20 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), IIIb — 27 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного й хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ (ЕКЗ).

До I групи відібрано вагітних з ендокринною безплідністю в анамнезі із: синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), гіперпролактинемією

(ГП) та їх поєднанням. До II групи із запальним генезом безплідності залучено вагітних, які мали в анамнезі: позаматкові сальпінгопіїнги, хронічні рецидивні сальпінгофорити, хронічні метрити. До III групи відібрано найтяжчих пацієнток, які мали в анамнезі поєднання гормонального (СПКЯ та ГП) і запального факторів безплідності перед цією вагітністю.

Вивчено вміст плацентарних гормонів у динаміці вагітності на 7–10-му і 11–14-му тижнях: естрадіол (E₂), прогестерон, хоріонічний гонадотропін людини (β-ХГЛ) та асоційований з вагітністю плазмотропін (PAPP-A). Визначення E₂, прогестерону проведено імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів системи «Delfia» на аналізаторі «1420 Victor 2» фірми Perken Elmer (США). А β-ХГЛ та PAPP-A визначено імунохемилюмінісцентним методом на тест-системах виробника Siemens.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведено гормональний моніторинг за функцією жовтого тіла і трофобласта та проаналізовано результати біохімічних маркерів плода у 276 вагітних.

За отриманими даними, у терміні 7–10 тижнів вагітності концентрація прогестерону була достовірно вищою в жінок після ДРТ відносно показників у пацієнтів після самостійного запліднення (табл. 1). У цей термін вагітності рівень прогестерону не залежав від форми неплідності. Аналогічні зміни спостерігалися відносно рівня естрадіолу в обстежених жінок. Так, рівень естрадіолу в жінок на 7–10-му тижнях вагітності природнім шляхом був ≈5,0 нмоль/л, тоді як такий самий показник естрадіолу у вагітних з одним плодом після ДРТ становив 8,4±1,1 нмоль/л.

Такі високі показники в жінок після ЕКЗ, імовірно, пов'язані з більш інтенсивною підтримувальною гормональною терапією. Підвищення вмісту естрадіолу в крові жінок у програмах ДРТ більшість дослідників пов'язують зі станом суперовуляції та захопленням клітин гранульози при одержанні яйцеклітини.

Співвідношення прогестерон / естрадіол практично не різнилося по групах (табл. 1).

Таблиця 1

Концентрація прогестерону та естрадіолу у вагітних одним плодом на 7–10-му тижнях по групах, нмоль/л

Група обстежених жінок	Естрадіол	Прогестерон	Співвідношення П/Е2
Ia, n=29	(8,4±1,1) ^a	(207,1±13,1) ^a	24,7±1,1
Iб, n=40	5,2±1,2	130,4±12,4	25,1±1,0
IIa, n=65	(8,2±1,3) ^a	(209,5±12,1) ^a	25,5±0,9
IIб, n=95	5,4±1,4	127,8±12,2	23,7±0,9
IIIa, n=20	8,0±0,9 ^a	(205,4±15,1) ^a	25,7±1,6
IIIб, n=27	5,1±1,0	129,2±13,6	25,3±1,3

Примітка: ^a – різниця достовірна між показниками підгрупи а та підгрупи б.

Таблиця 2

Концентрація прогестерону та естрадіолу у вагітних одним плодом на 11–14-му тижнях по групах, нмоль/л

Група обстежених жінок	Естрадіол	Прогестерон	Співвідношення П/Е2
Ia, n=29	11,8±2,3	254,6±27,6	21,6±1,6
Iб, n=40	9,8±1,0	213,7±23,6	19,8±2,3
IIa, n=65	10,6±1,1	266,2±32,1	25,1±2,1
IIб, n=95	9,5±1,5	210,5±32,3	22,2±2,1
IIIa, n=20	10,9±1,2	234,7±23,3	21,5±1,6
IIIб, n=27	9,4±1,4	207,5±22,2	21,1±1,3

Рівні естрадіолу та прогестерону в крові жінок на 11–14-му тижні вагітності також практично не різнилися, як залежно від форми безплідності, так і методу запліднення (табл. 2).

Слід наголосити, що на 11–14-му тижнях вагітності спостерігалось зниження коефіцієнта прогестерон / естрадіол, що репрезентувало прогресуючу виражену відносну прогестеронову недостатність і гіперестрогенію в жінок із безплідністю. Особливо низькими були показники у вагітних I та III груп, тих, які мали ендокринну і поєднану безплідність в анамнезі.

При динамічному спостереженні за гормональними показниками в крові жінок усіх трьох груп протягом I триместру відмічалось прогресивне збільшення вмісту естрадіолу та прогестерону.

При цьому темпи збільшення вмісту естрадіолу у крові в динаміці вагітності були більши-

ми, ніж прогестерону. Так, при одноплідній вагітності зростання прогестерону в жінок із ДРТ (ЕКЗ) становило до 20–25%, а зростання естрадіолу становило ≈40%.

При одноплідній вагітності природним шляхом були вищими темпи зростання: прогестерону – до 60%, а зростання естрадіолу – до 90–100%, тобто у 2–3 рази більше, ніж при вагітностях після ДРТ.

За даними, підтримувальну прогестеронотерапію отримували всі пацієнтки з безплідністю в анамнезі; тільки в пацієнток після ДРТ вона була масивнішою, що підтверджується в них високим рівнем прогестерону на 7–10-му тижнях вагітності. А от вже на 11–14-му тижнях у цих вагітних показники прогестерону та естрадіолу майже не різнилися по групах, як залежно від методу запліднення, так і виду безплідності в анамнезі.

Також досліджувалися показники β-ХГЛ і РАРР-А у вагітних на 11–14-му тижнях по гру-

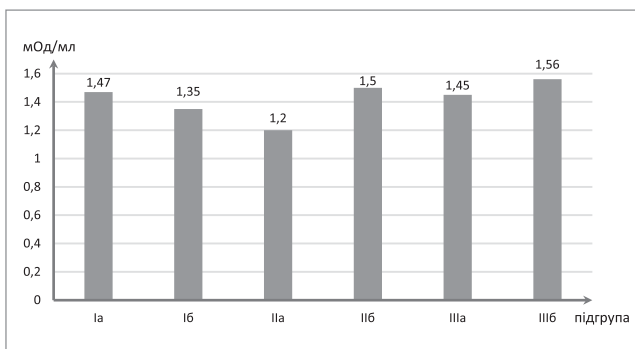


Рис. 1. Показники РАРР-А у вагітних одним плодом на 11–14-му тижнях по групах, мОд/мл

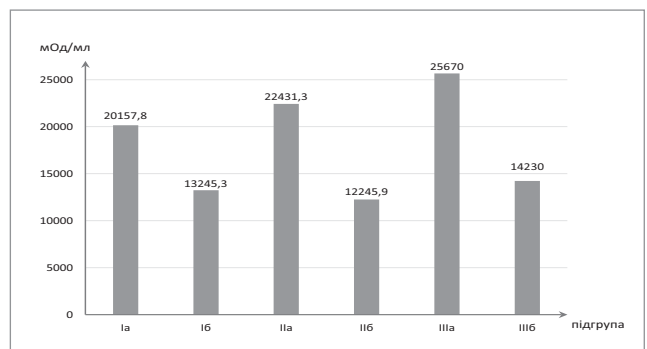


Рис. 2. Показники β-ХГЛ у вагітних одним плодом на 11–14-му тижнях по групах, мОд/мл

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

пах як класичні маркери скринінгу вроджених вад розвитку плода та ризику виникнення ускладнень вагітності (рис. 1, 2). Так, рівень PAPP-A у вагітних достовірно не різнився по групах, як від методу запліднення, так і від виду безплідності в анамнезі.

Рівень β -ХГЛ у вагітних на 11–14-му тижнях при одноплідній вагітності після ДРТ був значно вищим (рис. 2), ніж у жінок із природним заплідненням. Найвищі показники спостерігались у групі з поєднаною безплідністю.

Оскільки основна біологічна роль ХГЛ у І триместрі вагітності полягає у стимуляції синтезу прогестерону жовтим тілом і трофобластом, а досить стабільний рівень ХГЛ у крові всіх обстежених жінок після ДРТ (Ia, IIa, IIIa групи) може бути обумовлений підтримувальною терапією прогестероном і його високою концентрацією в крові.

Висновки

Рівень гормонів естрадіолу та прогестерону у жінок на 7–10-му тижнях вагітності після ДРТ був вищим, ніж у жінок із безплідністю в анамнезі при природному заплідненні. Вже на 11–14-му тижнях ці показники в тих самих групах не різнилися.

У разі самостійного запліднення темпи зростання естрадіолу значно випереджали підвищення рівня прогестерону у вагітних із безплідністю в анамнезі.

Концентрація PAPP-A в І триместрі у вагітних після ДРТ достовірно не відрізнялася від показників у жінок із природним заплідненням.

Вміст β -ХГЛ на 11–14-му тижнях вагітності після ДРТ був вищим в 1,5–2 рази. Найвищі показники відмічались у вагітних із поєднаною безплідністю в анамнезі.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Antypkin YuH, Zadorozhna TD, Parnytska OI. (2016). Patolohiia platsenty (suchasni aspekty). NAMN Ukrainy DU «ІПАН НАМНУ»: Kyiv: 124. [Антипкін ЮГ, Задорожна ТД, Парницька ОІ. (2016). Патологія плаценти (сучасні аспекти). НАМН України ДУ «ІПАГ НАМНУ»: Київ: 124].
- Bukowski R, Hansen NI, Pinar H, Willinger M, Reddy UM, Parker CB et al. (2017). Altered fetal growth, placental abnormalities and stillbirth. Plos One. 12: e0182874. doi.org/10.1371/journal.pone.0182874.
- Da Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M et al. (2007). Progesteron and the risk of preterm birth among women with a short cervix. Eng G Med. 357 (5): 462–469.
- Норчук ОМ. (2016). Dyferentsiovaniy pidkhid do zastosuvannya proghesteronu v akushersko-hinekologichnii praktitsi. Zdorove zhen-shchyny. 2: 36–41. [Горчук ОМ. (2016). Диференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці. Здоров'я жінчини. 2: 36–41].
- Jones CJ, Carter AM, Allen WR, Wilsher SA. (2016). Morphology, histochemistry and glycosylation of the placenta and associated tissues in the European hedgehog (Erinaceus europaeus). Placenta. 48: 1–12. doi: 10.1016/j.placenta. 2016.09.010.
- Khong TY, Mooney E, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn SJ. (2019). Pathology of the placenta. A Practical Guide. Springer Nature Switzerland AG. URL: https://t.me/MBS_MedicalBooksStore.
- Khong TY, Mooney EE, Ariel L et al. (2016). Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. Arch Pathol Lab Med. 140: 698–713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC. Epub 2016 May 25.
- Khong TY, Ting M, Gordijn SJ. (2017). Placental pathology and clinical trials: histopathology data from prior and study pregnancies may improve analysis. Placenta. 52: 58–61. doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.014.
- Lubiana SS, Makahonova VV, Lytkin RO. (2012). Riven vilnoho estriolu u vahitnykh iz zahrozoiu peredchasnykh polohiv. Ukr med alm. 15 (5): 111–112. [Луб'яна СС, Макагонова ВВ, Литкін РО. (2012). Рівень вільного естріолу у вагітних із загрозою передчасних пологів. Укр мед альм. 15 (5): 111–112].
- Lykhachëv VK. (2012). Hormonalnaia dyahnostyka v praktike akushera-hunekoloha: Kyev: 154. [Лихачёв ВК. (2012). Гормональная диагностика в практике акушера-гинеколога: Киев: 154].
- Nagornaya VF. (2013). Endogennyi progesteron i prostestiny v obespechenii fiziologicheskoy beremennosti, v profilaktike i lechenii eYo oslozhneniy. Reproduk. endokrinologiya. 5: 42–48. [Нагорная ВФ. (2013). Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, в профилактике и лечении её осложнений. Репродукт. эндокринология. 5: 42–48].
- Raymond W, Redline MD. (2015, Oct). Classification of placental lesions. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 213 (4): S21–S28. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056.
- Sahautdinova IV, Lozhkina LR. (2014). Immunomoduliruyushaya rol progesterona v terapii ugrozy prerivaniya beremennosti. Med vestn Bashkortostana. 9: 96–99. [Сахаутдинова ИВ, Ложкина ЛР. (2014). Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности. Мед вестн Башкортостана. 9: 96–99].
- Semenyna NB. (2012). Osoblyvosti perebihu vahitnosti i polohiv u zhinok z hiperandroheniamy yaiechnykovooho ta nadnyrnykovooho henezu, prekontseptsiiina pidhotovka i prohnozuvannya uskladnen: avtoref. dys. na здобуття ступеня доктора мед. наук. spets. Akusherstvo i hinekologhiia. Lviv: 36. [Семенова ГБ. (2012). Особенности перебігу вагітності і пологів у жінок з гіперандрогеніями яєчникового та наднирничкового генезу, прекоцепційна підготовка і прогнозування ускладнень: автореф. дис. на здобуття ступеня доктора мед. наук. спец. Акушерство і гінекологія. Львів: 36].

Відомості про авторів:

Туманова Лариса Євгенівна — д.мед.н., проф., керівник відділення лікування та профілактики гнійно-запальних захворювань в акушерстві, ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0002-4202-943X.

Коломієць Олена Володимирівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві, ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. https://orcid.org/0000-0003-4511-1663.

Стаття надійшла до редакції 11.08.2020 р.; прийнята до друку 07.12.2020 р.