

Сучасні аспекти функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок із безпліддям в анамнезі

А. О. Щедров

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Мета дослідження: встановлення сучасних аспектів функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок із безпліддям в анамнезі.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 100 вагітних після допоміжних репродуктивних технологій та їх новонароджених (основна група). До групи порівняння увійшли 50 жінок аналогічного віку, в яких вагітність настала природним чином. У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні й ендокринологічні.

Результати. Найважливішим з ускладнень III триместра вагітності була плацентарна дисфункція, що мала статистично достовірні відмінності і становила 62,0% в основній групі. Це може бути зумовлено тим, що розвиток індукованої вагітності в умовах первинної плацентарної дисфункції призводить до порушення відтоку крові з плаценти, недостатньому вступу крові в міжворсинчасті простори в результаті периферичного спазму, ендотеліозу і тромбозу судин. Клінічними проявами плацентарної дисфункції були затримка росту плода (27,0%) і дистрес плода (24,0%). Прееклампсія легкого і середнього ступеня тяжкості розвивалася у 49,0% в основній групі. Крім того, у III триместрі у цій самій групі спостерігалася патологія кількості навколоплідних вод, позаяк маловоддя зафіксовано у 18,0%, а багатоводдя – у 10,0% пацієнток.

Висновки. Результати проведених досліджень свідчать про високу частоту розвитку плацентарної дисфункції у жінок, які завагітніли з використанням допоміжних репродуктивних технологій. Отримані результати свідчать про необхідність розроблення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів з метою поліпшення перинатальних результатів розродження.

Ключові слова: безпліддя в анамнезі, фетоплацентарний комплекс, функціональний стан.

Частота безплідних шлюбів у III тисячолітті збільшилася до 20% і має тенденцію до подальшого росту [1–3]. Внаслідок цього сучасні репродуктивні технології дозволяють сьогодні вирішити проблему безпліддя родинним парам з низькими показниками репродуктивного здоров'я [4–6]. Проте невдалі спроби допоміжних ре-

продуктивних технологій (ДРТ), збільшення частоти втрат бажаної вагітності призводять до вимушеної зміни гормонального фону і зниження імунітету [7–9]. До того ж, більшість жінок мають спочатку виражені порушення в репродуктивній сфері та не здатні без кваліфікованої медичної допомоги виносити вагітність, водночас до 40% маткових вагітностей не вдається врятувати [10–12].

Вагітності, що настали у результаті ДРТ, мають вищу частку невиношування, багатоводдя, ризики формування вад розвитку плода, підвищений інфекційний індекс [13–15] і, що вкрай важливе, формування плацентарної дисфункції, що впливає на перинатальне благополуччя, а переходячи в гостру клінічну форму загрожуючи життя матері і дитини [16–18].

Незважаючи на значне число наукових публікацій, присвячених проблемі вагітності і пологів після ДРТ, не можна вважати всі питання повністю вирішеними.

Мета дослідження: аналіз особливостей формування і функціонального стану фетоплацентарного комплексу у жінок із безпліддям в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу дослідження покладено комплексне обстеження 100 вагітних після ДРТ і їх новонароджених (основна група). До групи порівняння увійшли 50 жінок аналогічного віку, в яких вагітність настала природним шляхом.

Середній вік вагітних у групах після ДРТ становив $29,0 \pm 4,1$ року, у чоловіків – $33,1 \pm 3,3$ року. Тривалий безплідний період призводить до того, що спливає найсприятливіший вік для настання вагітності, і вона настає в пізній репродуктивний період на тлі соматичних і гінекологічних захворювань, що накопичилися.

У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні і ендокринологічні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До настання справжньої вагітності у більшості пацієнток після ДРТ було діагностовано одне або декілька соматичних захворювань. Детальніше вивчення екстрагенітальної патології продемонструвало, що провідне місце посідають захворювання серцево-судинної, травної систем і ендокринна патологія. Так, у групах вагітних після ДРТ переважала нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним типом у 29,0%, а у 9,0% розвинулась гіпертонічна хвороба. У структурі захворювань травного тракту у групі ДРТ достовірно частіше фіксували наявність хронічного гастриту (21,0%). Також для індукованої вагітності має значення патологія гепатобіліарної системи, через те, що глобулін, який зв'язує статеві стероїди (ГЗСГ), синтезується в печінці. Так, серед захворювань цієї системи органів хронічний холецистит діагностували у 14,0% пацієнток, а хронічний гепатит – у 2,0%. Водночас заслуговує на увагу високий рівень ендокринної патології з переважанням гіперандрогенії різного генезу (25,0%) і гіпотиреозу (14,0%).

Структурна характеристика порушень генеративної функції, виявлення особливостей перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених у жінок після ДРТ проводили в рамках цього дослідження. Низку особливостей ми відзначили, починаючи з менструального анамнезу. Середній вік початку менструацій достовірно не відрізнявся в групах після ДРТ і становив $13,1 \pm 0,8$ року ($p > 0,05$), що збігається із середньо-статистичними даними. Порушення менструального циклу зустрічалися частіше у пацієнток після ДРТ, і виявлялися у вигляді гіперполіменореї у 29,0% жінок основної групи та у 18,0% пацієнток групи порівняння ($p < 0,05$), рідше опсо-

олігоменореї, у 16,0% випадків менструальний цикл перевищував 35 днів, у 4% коротше за 21 день ($p < 0,001$).

У структурі гінекологічної патології у пацієнток після ДРТ клінічну значущість набули доброякісні пухлини і пухлиноподібні утворення яєчників (22,0% і 14,0%), лейоміома матки (18,0% і 6,0%), ендометріоз (16,0 і 6,0%). Ці види патологій на етапі предгравідарної підготовки піддалися хірургічній корекції. Так, міомектомії проводилися у 18,0%, операції на яєчниках зустрічалися в більш ніж у 30% випадків, через що, ймовірно, можна говорити про зниження фолікулярного запасу в даній категорії пацієнток, посилюючи проблему їхнього безпліддя, зумовлюючи невдачі ДРТ, а при настанні вагітності підвищуючи ризики формування плацентарної дисфункції (ПД).

Результатом перенесених запальних процесів (38,0% і 16,0%) і досить високого рівня оперативних втручань на органах малого таза у пацієнток після ДРТ розвинувся спайковий процес різного ступеня вираженості, який був виявлений під час проведення діагностичних лапароскопій у рамках підготовки до ДРТ. Внаслідок соматичної і гінекологічної патології у досліджуваних пацієнток в анамнезі був відзначений синдром втрати плода, а саме: вагітності, що не розвиваються, мимовільні викидні, штучні аборти, позаматкові вагітності (50,0% і 8,0%).

Характеризуючи безпліддя у групах після ДРТ, ми відзначили наступні особливості. Загальна тривалість безпліддя коливалась від 1 до 22 років, у 17,0% пацієнток основної групи перевищувала 10 років. Частота виявлення первинного безпліддя становила $58,0 \pm 5,6\%$. Число циклів, які було потрібно для досягнення вагітності – від 1 до 7. Вагітність настала з першої спроби ДРТ у 64,0% жінок, а 6–7 циклів було потрібно лише 8,0% пацієнтів. ЕКЗ ІКСІ проводили 34,0% пар. Перенесення в матку кріо-ембріонів здійснене лише у 9,0% пацієнток.

Перебіг гестації при використанні ДРТ мав свої особливості у кожному триместрі. Вже з ранніх термінів вагітності відзначена висока частота акушерських ускладнень. Одним із найбільш грізних був синдром гіперстимуляції яєчників – 12,0%.

Частим ускладненням I триместра став загрозливий викидень, який діагностований у 80,0% спостережень. Серед проявів загрозливого викидня I триместра достовірно частіше зустрічалися відшарування хоріону, кров'яні виділення зі статевих шляхів, больовий синдром. Привертає увагу висока частота стійкої, рецидивуючої протягом усієї вагітності загрози переривання (30,0%), тоді як серед пацієнток групи порівняння вона була зафіксована лише у 6,9% жінок. Високий відсоток загрозливого викидня, стійкість і персистенція його симптомів у поєднанні з великою кількістю ретрохоріальних гематом після ДРТ могло стати предиктором розвитку первинної ПД. Справжня вагітність ускладнилася раннім токсикозом різного ступеня тяжкості у 8,0% вагітних групи порівняння та у 25,0% вагітних основної групи ($p < 0,001$). Тяжкий ступінь раннього токсикозу було діагностовано лише у 5,0% пацієнток основної групи. Ранні репродуктивні втрати в контрольній групі становили 6,0% випадків, в основній – 16,0% ($p < 0,001$). Усі репродуктивні втрати у контрольній групі і в 13,0% у групі порівняння були у вигляді вагітності, що не розвивається, що може бути обумовлене «матковим чинником», який представлений гіпоплазією і «незрілістю» ендометрія, порушенням гемодинаміки в судинному руслі матки, або неповноцінністю сперми.

У II триместрі вагітності структура акушерських ускладнень дещо змінилася. Ми побачили зниження частоти загрозливого викидня в контрольній групі до 10,0% і 75,0% в основній групі порівняно з I триместром, проте показники все ще були високі. Ранній початок прееклампсії був діагностований у 18,0% вагітних з комбінованою

гормональною терапією, виражене переважно патологічною надбавкою маси тіла. Обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, тривале безпліддя, вихідна виснаженість яєчників, високе гормональне навантаження, гестоз, стійка рецидивуюча загроза переривання вагітності у пацієнток після ДРТ стали причинами розвитку ПД вже з II триместра у 30,0% в основній групі і, як наслідок, формуванням синдрому затримки розвитку плода (18,0%). Не дивлячись на ускладнений перебіг II триместра вагітності, частота репродуктивних втрат становила в основній групі 6,0% за рахунок прогресуючого відшарування нормально- і низькорозташованої плаценти.

Найбільш важливим з ускладнень III триместра вагітності є ПД, яка мала статистично достовірні відмінності і становила 62,0% в основній групі. Це може бути обумовлено тим, що розвиток індукованої вагітності в умовах первинної ПД призводить до порушення відтоку крові з плаценти, недостатньому вступу крові в міжворсинчасті простори в результаті периферичного спазму, ендотеліозу і тромбозу судин. Клінічними проявами ПД стала затримка розвитку плода (27,0%) і дистрес плода (24,0%). Преєклампсія легкого і середнього ступеня тяжкості розвивалася у 49,0% в основній групі. Крім того, у III триместрі у цій групі спостерігалася патологія кількості навколоплідних вод. Так, маловоддя зафіксовано у 18,0%, а багатоводдя – у 10,0% пацієнток.

Дані інструментального дослідження фетоплацентарного комплексу підтвердили порушення у системі мати–плацента–плід за вагітності, що настала після ДРТ, в умовах відсутності диференційованого алгоритму лікування і профілактики первинної ПД.

Так, порушення кровообігу виявлялося у зміні індексів кровотоку в судинах плода і маткових артеріях. За даними доплерометричного дослідження, порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровотоку у 22–24 тиж зареєстровано у 14,0% пацієнток основної групи, у 32–34 тиж – вже у 25,0%. За даними КТГ ознаки дистресу плода (кількість балів менше 8) зафіксовані у 25,0% вагітних основної групи.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про високу частоту розвитку плацентарної дисфункції у жінок, які завагітніли завдяки ДРТ. Отримані результати свідчать про необхідність розробки алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів з метою поліпшення перинатальних результатів розродження.

Modern aspects of the functional state of fetoplacental complex for women with infertility in anamnesis

A. O. Shchedrov

The objective: to set the modern aspects of the functional state of fetoplacental complex for women with infertility in anamnesis.

Materials and methods. A complex inspection is conducted 100 pregnant after assisted reproductive technologies and them new-born (basic group). The group of comparison was made by 50 women of analogical age, in which pregnancy came in natural way. In the complex of the conducted researches were included clinical, echographic, doppler, cardiotocographic and endocrinology.

Results. From complications of III trimester of pregnancy placenta disfunction which had statistically reliable differences and was 62,0% in a basic group appeared major. It can be conditioned by that

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

development of the induced pregnancy in the conditions of primary placenta disfunction results in violation of outflow of blood from a placenta, to the insufficient entering of blood into intervillous spaces as a result of peripheral crampy, endotheliosis and thrombosis of vessels. The delay of growth of fetus (27,0%) and fetal distress appeared the clinical displays of placenta disfunction (24,0%). Preeclampsia of mild and moderate severity developed in 49,0% in a basic group. In addition, in a III trimester there was pathology of amount of amniotic fluid in the same group, so the oligohydroamnios is fixed in 18,0%, and a polihydroamnios is in 10,0% patients.

Conclusions. Testifies the results of the conducted researches to high-frequency of development of placenta disfunction for women which became pregnant with the use of assisted reproductive technologies. The got results testify to the necessity of development of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures with a purpose to the improvement of perinatal results of delivery.

Keywords: *infertility is in anamnesis, fetoplacental complex, functional state.*

Відомості про автора

Щедров Андрій Олександрович – канд. мед. наук, доц., кафедра акушерства, гінекології, онкогінекології та ендоскопії, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. E-mail: retyash@email.ua
ORCID: 0000-0002-1737-9171

Information about the author

Shchedrov Andrey O. – candidate of medical sciences, associate professor of department of obstetrics, gynaecology, oncogynaecology and endoscopy, Karazin Kharkiv national university. E-mail: retyash@email.ua
ORCID: 0000-0002-1737-9171

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ali LE, Salih MM, Elhassan EM, Mohammed AA, Adam I. Placental growth factor, vascular endothelial growth factor, and hypoxia-inducible factor-1 α in the placentas of women with pre-eclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Aug;32(16):2628-32. doi: 10.1080/14767058.2018.1443066.
2. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: maternal versus fetal clinical presentations by gestational age. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020 Aug;23(8):887-93. doi: 10.3109/14767050903334885.
3. Ananth CV, Vintzileos AM. Ischemic placental disease: epidemiology and risk factors. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 Nov;259(1):77-82. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.07.025.
4. Aoki S, Hashimoto K, Ogawa K, Horikawa R, Sago H. Developmental outcomes of Japanese children born through Assisted Reproductive Technology (ART) in toddlerhood. J Obstet Gynaecol Res. 2018 May;44(5):929-35. doi: 10.1111/jog.13613.
5. Aouache R, Biquard L, Vaiman D, Miralles F. Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases. Int J Mol Sci. 2018 May 17;19(5):1496. doi: 10.3390/ijms19051496.
6. Askoxylaki M, Siristatidis C, Chrelia C, Vogiatzi P, Creatsa M, Salamalekis G, et al. Reactive oxygen species in the follicular fluid of subfertile women undergoing In Vitro Fertilization: a short narrative review. J Endocrinol Invest. 2023 Dec;36(11):1117-20. doi: 10.3275/9097.
7. Aydogan Mathyk B, Quaas AM. Obesity and IVF: weighing in on the evidence. J Assist Reprod Genet. 2021 Feb;38(2):343-5. doi: 10.1007/s10815-021-02068-6.
8. Ballesta-Castillejos A, Gomez-Salgado J, Rodriguez-Almagro J, Ortiz-Esquinas I, Hernández-Martínez A. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive treatment in Spain. J Assist Reprod Genet. 2019 Dec;36(12):2435-45. doi: 10.1007/s10815-019-01631-6.
9. Bénard J, Calvo J, Comtet M, Benoit A, Sifer C, Grynberg M. Fertility preservation in women of the childbearing age: Indications and strategies. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2021 May;45(5):424-44. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.02.005.
10. Bergh C, Wennerholm UB. Obstetric outcome and long-term follow up of children conceived through assisted reproduction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022 Dec;26(6):841-52. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2012.05.001.
11. Børntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, et al.. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. Hum Reprod Update. 2019 Mar 1;25(2):137-58. doi: 10.1093/humupd/dmz001.

12. Bertoncelli Tanaka M, Agarwal A, Esteves SC. Paternal age and assisted reproductive technology: problem solver or trouble maker? *Panminerva Med.* 2019 Jun;61(2):138-151. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03512-7.
13. Bi WJ, Cui L, Xiao YJ, Song G, Wang X, Sun L, et al. Assessing cardiovascular remodelling in fetuses and infants conceived by assisted reproductive technologies: a prospective observational cohort study protocol. *BMJ Open.* 2019 Oct 28;9(10):e031452. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031452.
14. Bills VL, Varet J, Millar A, Harper SJ, Soothill PW, Bates DO. Failure to up-regulate VEGF165b in maternal plasma is a first trimester predictive marker for pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond).* 2019 Feb;116(3):265-72. doi: 10.1042/CS20080270.
15. Bloise E, Feuer SK, Rinaudo PF. Comparative intrauterine development and placental function of ART concepti: implications for human reproductive medicine and animal breeding. *Hum Reprod Update.* 2021 Nov-Dec;20(6):822-39. doi: 10.1093/humupd/dmu032.
16. Bloise E, Lin W, Liu X, Simbulan R, Kolahi KS, Petraglia F, et al. Impaired placental nutrient transport in mice generated by in vitro fertilization. *Endocrinology.* 2022 Jul;153(7):3457-67. doi: 10.1210/en.2011-1921.
17. Bonnie S. Reproductive policy and the social construction of motherhood. *Politics Life Sci.* 2022 Fall;35(2):18-29. doi: 10.1017/pls.2016.15.
18. Bosdou JK, Anagnostis P, Goulis DG, Lainas GT, Tarlatzis BC, Grimbizis GF, et al. Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020 Jun 18;26(4):514-44. doi: 10.1093/humupd/dmaa011.