

Тактика прогнозування плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій

І.М. Кошова

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

Результати проведених досліджень свідчать, що найбільш діагностично значущими у формуванні первинної плацентарної недостатності є показники резервного запасу яєчників АМГ, інгібіну В і підвищенні значення маркера плацентарної дисфункції TGF- α 1. Провідним патогенетичним механізмом розвитку плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) було виявлення трьох профілів активності ендометрія: вискоекспресивного, середньоекспресивного і низькоекспресивного. Отримані результати необхідно враховувати при розробці алгоритму прогностичних і діагностичних заходів після застосування ДРТ.

Ключові слова: допоміжні репродуктивні технології, плацентарна дисфункція.

Частота безплідних браків у третьому тисячолітті збільшилася до 20% і має тенденцію до подальшого зростання [1, 2]. У зв'язку з цим сучасні репродуктивні технології дозволяють сьогодні вирішити проблему безпліддя родинним парам з низькими показниками репродуктивного здоров'я [3, 4]. Проте невдалі спроби допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), збільшення частоти втрат бажаної вагітності призводять до вимушеної зміни гормонального фону і зниження імунітету [5, 6]. До того ж більшість жінок, маючи спочатку виражені порушення в репродуктивній сфері, не здатні без кваліфікованої медичної допомоги виносити вагітність і до 40% маткових вагітностей не вдається врятувати [1–6].

Вагітності, що настали в результаті застосування ДРТ, мають вищу частоту невиношування, багатоводдя, ризик формування вад розвитку плода, підвищений інфекційний індекс, формування плацентарної дисфункції. Це впливає на перинатальне благополуччя, а переходячи в гостру клінічну форму – загрожує життю матері і дитині [1, 2, 3, 6].

Не дивлячись на значну кількість наукових публікацій, присвячених проблемі вагітності і пологів після застосування ДРТ, не можна вважати всі питання повністю вирішеними.

Мета дослідження: визначити можливості прогнозування плацентарної дисфункції на прегравідарному етапі після застосування ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

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

Середній вік вагітних у групах після застосування ДРТ становив $29,0 \pm 4,1$ року і $33,1 \pm 3,3$ року для чоловіків. Тривалий безплідний період призводить до того, що проходить найсприятливіший вік для настання вагітності, і вона настає в пізньому репродуктивному періоді на тлі перенесених соматичних і гінекологічних захворювань.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізувавши перебіг вагітності, пологів і стан ранньої адаптації новонароджених у жінок після застосування ДРТ, встановлено, що основна проблема несприятливих перинатальних результатів обумовлена формуванням плацентарної дисфункції. Для обґрунтування патогенезу даного ускладнення гестації ми провели додатковий етап дослідження, до якого увійшли 30 жінок з невдалими спробами ДРТ (основна підгрупа). Критерієм виключення для них став чоловічий чинник безпліддя.

На етапі прегравідарної підготовки в цій підгрупі оцінювали вихідний рівень оваріального резерву, маркер плацентарної дисфункції – трансформуючий фактор росту (TGF- α), причому паралельно був досліджений ендометрій, оцінена сила рецептивності і локальний імунітет. Для оцінювання оваріального резерву використовували два показники: інгібін В (ІВ) і антимюллерів гормон (АМГ), які дають інформацію про якісний стан фолікулярного апарату в яєчниках. Концентрація ІВ вимірювалася на 3-й день циклу.

У даній підгрупі жінок рівень ІВ був значно знижений (від 10 до 35 пг/мл при нормі 40–100 пг/мл). Під час оцінювання рівня АМГ як непрямого маркера оваріальної відповіді, оваріальної дисфункції і оваріального старіння, було відзначено його зниження (від 2,3 до 1 нг/мл при нормі 2,1–7,3 нг/мл). За літературними джерелами, про зниження функціонального резерву яєчників свідчить рівень АМГ < 1,1; а при АМГ < 0,8 вірогідність настання вагітності укрив низька [5].

Окрім визначення яєникового резерву була проведена оцінка рівня TGF- α у сироватці крові досліджуваних жінок. Включення у дослідження даного показника було необхідне для доказу ролі TGF- α як маркера плацентарної дисфункції і діагностичного критерію акушерських проблем після ДРТ. Референсне значення для TGF- α становило 0–3,6 нг/мл. Діапазон набутих значень значно перевищує норму і варіює в межах 20–90 нг/мл. Настільки високий рівень може свідчити про розвиток плацентарної дисфункції як в результаті репродуктивних недоліків даних жінок, так і на тлі стимуляції яєчників.

Крім того, в досліджуваній підгрупі було проведено кореляційний аналіз між показниками ІВ, АМГ і TGF- α . Так, на тлі високих значень TGF- α спостерігалось зниження ІВ і АМГ. Виявлені закономірності дозволяють передбачати роль маркерів оваріального резерву і трансформуючого фактора росту у формуванні анатомічно і функціонально неповноцінного хоріону і, як наслідок, розвитку плацентарної дисфункції, що призводить до порушення матково-плодової перфузії і внутрішньоматрової гіпоксії плода.

З'ясувавши роль ІВ, АМГ і TGF- α як маркерів плацентарної дисфункції, залишилася необхідність визначення початкового стану ендометрія, його рецепторного апарату і локального імунітету. Відомо, що порушення в рецепторному апараті можуть призвести до недостатньої сприйнятливості ендометрія до екзогенної гормональної дії,

проте немає чітких даних про рівні експресії стероїдних рецепторів, необхідних для нормальної імплантації і розвитку хоріону. Для з'ясування цього, всім 30 жінкам з невдалими спробами ДРТ проводили гістологічне і імуногістохімічне дослідження біоптатів ендометрія, які отримували шляхом біопсії під контролем гістероскопії на 15–17-й день менструального циклу під внутрішньовенним знеболенням.

Для інтерпретації результатів експресії прогестеронових і естрогенових рецепторів використовували 8-бальну систему класифікації, що узагальнювала як кількісні характеристики, так і інтенсивність розподілу рецепторів в ендометрії. Експресію білка Ki-67 оцінювали за відсотком маркірованих клітин. Нормальна кількість HLA-DR (клон TAL.1B5) у досліджуваній лабораторії становила до 10 в полі зору. Також визначалися деякі кластери диференціації антигенів.

У результаті проведених досліджень була виявлена цікава ознака. Жінки були розподілені на три профілі активності за силою експресії прогестеронових і естрогенових рецепторів в ендометрії і локального імунітету:

- високоекспресивний,
- середньоекспресивний,
- низькокоекспресивний.

Проведено аналіз особливостей анамнезу пацієнток кожного профілю. До високоекспресивного профілю (I група) увійшли жінки, які мали схильність до гіперпластичного синдрому у формі доброякісних пухлин матки і яєчників, залізистої гіперплазії ендометрія з дисменореєю. За результатами імуногістохімії була відзначена висока експресія і прогестеронових і естрогенових рецепторів, як у стромі, так і в залозах +7, +8. Середньоекспресивний профіль (II група): жінки молодшого віку з необтяженим соматичним анамнезом, з нормальним менструальним циклом.

За результатами імуногістохімії експресія прогестеронових рецепторів у стромі становила 5+, 6+, у залозах 6+, 7+; естрогенових – від 4+ до 6+ і в стромі, і в залозах, тобто експресія прогестеронових рецепторів дещо вище, ніж естрогенових. Пацієнток низькокоекспресивного профілю (III група) характеризувала висока частота цивільних шлюбів, ранній початок статевого життя, часта зміна статевих партнерів, хворобливі і нерегулярні менструації, високий рівень запальних захворювань органів малого таза, хронічна внутрішньоматкова інфекція. Для них було характерне частіше первинне безпліддя тривалістю від 2 до 10 років. У даному профілі експресія рецепторів була найбільш низька (менше 4+), причому в двох випадках рецептори були відсутні зовсім.

Окрім експресії стероїдних рецепторів було проаналізовано локальний імунітет ендометрія. Найбільш доступними для дослідження були кластери диференціації антигенів CD16, CD20, CD56, що відповідають за фагоцитоз, продукцію цитокінів, клітинну цитотоксичність; антигени тканинної сумісності (human leucocyte antigens – HLA) найбільш важливого II класу (сублокус DR) і маркер швидкої проліферації Ki-67.

У разі підвищення даних показників можна судити про активність запального процесу в ендометрії. Значні відхилення від референсних показників було виявлено в середньоекспресивному профілі, був зафіксований високий рівень CD16 і CD 56 і HLA-DR.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що найбільш діагностично значущими у формуванні первинної плацентарної недостатності є показники резервного запасу яєчників АМГ, інгібіну В і підвищені значення маркера плацентарної

дисфункції TGF- β 1. Провідним патогенетичним механізмом розвитку плацентарної дисфункції після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) було виявлення трьох профілів активності ендометрія: вискоекспресивного, середньоекспресивного і низькоекспресивного.

Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму прогностичних і діагностичних заходів після застосування ДРТ.

Тактика прогнозирования плацентарной дисфункции после вспомогательных репродуктивных технологий **И. М. Кошова**

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что наиболее диагностически значимыми в формировании первичной плацентарной недостаточности являются показатели резервного запаса яичников АМГ, ингибина В и повышенные значения маркера плацентарной дисфункции TGF- β 1. Ведущим патогенетическим механизмом развития плацентарной дисфункции после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) стало выявление трех профилей активности эндометрия: высокоэкспрессивного, среднеэкспрессивного и низкоэкспрессивного.

Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма прогностических и диагностических мероприятий после применения ВРТ.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, плацентарная дисфункция.

Tactics of forecasting of placental dysfunction after auxiliary reproductive technologies **I. M. Koshova**

Results of the spent researches testify that most diagnostical in formation of primary placental insufficiency indicators of reserve stock ovariums AMG, ingibina-in and the raised values of a marker of placental dysfunction TGF- β 1 are significant. The leading pathogenetic mechanism of development of placental dysfunction after auxiliary reproductive technologies was revealing of 3 profiles of activity endometrium: highexpressive, middleexpressive and lowexpressive.

The received results are necessary for considering by algorithm working out prognostических and diagnostic actions after auxiliary reproductive technologies.

Keywords: auxiliary reproductive technologies, placental dysfunction.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бесплодный брак : Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: Гэотар-медиа, 2016. – 611 с.
2. Бурдули Г.Н. Репродуктивные потери / Г.Н. Бурдули, О.Г. Фролова/ – М.: "Триада -Х", 2017. – 188 с.
3. Вовк І.Б. Корекція гормональних порушень при поєднаних формах неплідності / І.Б. Вовк, А.Г. Корнацька // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – № 4. – С. 147–149.
4. Гойда Н.Г. Стан репродуктивного здоров'я населення України на межі тисячоліть / Н.Г. Гойда // Журн. практ. лікаря. – 2019. – № 5. – С. 2–6.
5. Грищенко В. И. Лечение и реабилитация больных с трубно-перитонеальным бесплодием / В.И. Грищенко, Н.И. Козуб, А.И. Довгаль // Междунар. мед. журнал. – 2018. – № 2. – С. 34–37.
6. Данкович Н. А. Проблема бесплодия и пути ее решения / Н.А. Данкович // Сімейна медицина. – 2018. – № 1. – С. 10–13.