

Багатоплідна вагітність після допоміжних репродуктивних технологій: гормональні аспекти фетоплацентарного комплексу

О.В. Мельник

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

Мета дослідження: вивчення гормональної функції фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. Проведено аналіз результатів вагітності та оцінка гормональної функції фетоплацентарного комплексу у 50 жінок з багатоплідною вагітністю, яка настала після ДРТ.

Результати. Було встановлено, що концентрація прогестерону, плацентарного лактогену і альфа-фетопротеїну при багатоплідній вагітності після застосування ДРТ не подвоюється, як вважалося раніше, а збільшується на 30–50% від норми. Згідно з проведеним дослідженням, при підвищенні концентрації прогестерону на 80% від рівня, характерного для одноплідної вагітності, зростає ризик розвитку передчасних пологів. При несприятливому результаті вагітності концентрація прогестерону і плацентарного лактогену відповідає нормі при одноплідній вагітності або перевищує її на 10%. Проте вміст кортизолу та естрадіолу знижено незалежно від результату вагітності.

Заключення. Отримані результати необхідно враховувати при розробці тактики ведення багатоплідної вагітності після допоміжних репродуктивних технологій та удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: багатоплідна вагітність, допоміжні репродуктивні технології, гормональна функція фетоплацентарного комплексу.

У більшості європейських країн протягом останніх років частота багатоплідних пологів коливається в межах 11–14 на 1000 [1, 2]. І хоча в абсолютних числах це значення не дуже велике, діти від багатоплідних вагітностей становлять більшість серед тих, що потребують інтенсивної терапії в неонатальному періоді і що мають неврологічні відхилення різного ступеня вираженості надалі. Перинатальна смертність при багатоплідді більш ніж у 6 разів перевищує таку при одноплідній вагітності [3, 4, 5, 6]. Тяжкі неврологічні відхилення у віці одного року фіксують у 10–25% близнят [7, 8].

На думку більшості дослідників, основною причиною перинатальних втрат при багатоплідді є глибока недоошеність і низькі вагово-зростові показники

при народженні, причому недоношеність серед причин стоїть на першому місці [9, 10, 11, 12].

Не дивлячись на високий інтерес сучасних дослідників до багатоплідної вагітності, не можна вважати всі питання даної проблеми повністю вивченими, особливо в аспекті оцінки гормональної функції фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Мета дослідження: вивчення гормональної функції фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності після застосування ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження базується на аналізі результатів вагітності у 50 жінок з багатоплідною вагітністю, яка наступила після застосування різних методів ДРТ.

Серед основних аспектів клінічної характеристики пацієнток можна виділити наступні:

- середній вік жінок становив $31,2 \pm 0,6$ року;
- у 76,0% пацієнток діагностована супутня соматична патологія;
- гінекологічна захворюваність становила 92,0%, що призводило до первинного безпліддя у 46,0% випадків;
- обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез був виявлений у 92,0% випадків;
- висока частота оперативних втручань на органах репродуктивної системи (80,0%) стала причиною вторинного безпліддя в 52,0% випадках;
- тривалість лікування первинного безпліддя становила $5,9 \pm 0,7$ року, вторинного – $8,1 \pm 0,7$ року і призводила до того, що жінки пізно зверталися до застосування ДРТ.

З першої спроби програм ДРТ вагітність настала у 90,0% жінок, з 2–4 спроби – у 8,0%, з шостої спроби – у 2,0% жінок.

Найбільш точним і об'єктивним методом оцінки функції плаценти і стану плода є визначення концентрацій фетоплацентарних гормонів у крові вагітної. Зміни цих показників відображають адаптаційний процес при вагітності, що розвивається, а також захисно-адаптаційні реакції, що виникають при дії ушкоджувальних чинників матері на функцію ФПК.

До специфічних гормонів ФПК відносяться плацентарний лактоген (ПЛ), естріол (Е), прогестерон (ПГ) і кортизол (К). Важливим продуктом комплексу є альфа-фетопротеїн (АФП) – специфічний білок плода. Відомо, що під впливом несприятливих материнських і зовнішніх чинників змінюється продукція основних гормонів ФПК, що відображає рівень адаптаційних процесів у системі мати–плацента–плід.

Дослідження гормональної функції ФПК дозволяє виявити функціональні порушення на різних термінах вагітності [5, 7, 9].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вивчення репродуктивного анамнезу у вагітних основної групи виявило залежність між захворюваністю і частотою невиношування. Частота загрози переривання при індукованому багатоплідді становила 74,0% випадків. У терміни вагітності $7,8 \pm 0,6$ тиж загроза переривання спостерігалася в 74,0% випадках.

Усім пацієнткам основної групи перед застосуванням ДРТ проведено повне клінічне обстеження, санацію хронічних осередків інфекції, виявлення і лікування хронічної екстрагенітальної патології. У I триместрі вагітним призначали гормональне

лікування (утрожестан, дюфастон), антиоксиданти, седативні засоби. Лікування загрози переривання індукованої вагітності проводили комплексно і в стаціонарі. При виявленні причин невиношування проводили етіотропну і патогенетичну терапію. З метою дії на ендокринні причини невиношування всі вагітні після застосування ДРТ отримували гормональне лікування: утрожестан 300–600 мг/добу з поступовим зниженням дози до 20 тиж і до 29–30 тиж гестації.

Як у II, так і в III триместрах частота загрози переривання вагітності в основній групі залишалася на високому рівні і становила 72,0% і 76,0% відповідно. Причиною загрози переривання вагітності у 50,0% випадків була істміко-цервікальна недостатність, в 46,0% жінки потребували хірургічної корекції.

У III триместрі вагітні із загрозою переривання перебували у відділенні патології і отримували адекватну зберігаючу терапію, що дозволило пролонгувати вагітність на $16,2 \pm 2,1$ доби. Аналіз кореляційних зв'язків продемонстрував прямий зв'язок середньої сили між терміном виникнення загрози переривання в III триместрі і частотою передчасних пологів ($r=0,56$; $p<0,001$).

Ускладнений перебіг вагітності (загроза переривання вагітності, прееклампсія, анемія) призводив до розвитку ПД, яка зустрічалася частіше при монохоріальних двійнях і трійнях, ніж при дихоріальних двійнях ($p>0,05$). ПД була діагностована при УЗД з доплерометрією під час вагітності і підтверджена гістологічним дослідженням плаценти. Результати даного дослідження засвідчили, що при індукованому багатоплідді ПД зустрічалася у 70,0% випадків, з них при дихоріальному типі плацентації – у 62,5%, при монохоріальному – у 88,8%, при трихоріальній триамніотичній трійні – у 80,0% випадків.

За нашими даними, гемодинамічні порушення (ГДП) 1А ступеня зміни матково-плацентарного кровотоку в основній групі виявлені в 33–34 тиж з 15 у 8 (15,3%) пацієнток, при дихоріальній діамніотичній двійні – 5 спостережень; монохоріальній діамніотичній двійні – 2 випадки і трихоріальній триамніотичній трійні – 1 спостереження.

При монохоріальній діамніотичній двійні зафіксовано фето-фетальний синдром, відзначено критичне порушення кровотоку (ГДП 3-го ступеня) у 2,0% випадків, при цьому виявлений патологічний тип КТГ другого плода і підозрілий тип КТГ першого плода.

Для оцінювання серцевої діяльності плода проводили кардіотокографію (КТГ) в 32 і 36 тиж вагітності. Разом з показниками серцевої діяльності плода даний метод дозволяє реєструвати рухову активність плода і скоротливу активність матки.

При КТГ виявляли патологічний тип КТГ в 2,0% випадків, підозрілий – в 4,0%, нестабільний – у 2,0% випадків. В останніх випадках 92,0% був діагностований нормальний тип КТГ.

У жінок при багатоплідді з обтяженим акушерсько-гінекологічним і соматичним анамнезом розвивається ПД, проявами якої є ЗРП і дисоційований розвиток плодів.

При індукованому багатоплідді ПД виявлена в 70,0% випадків і клінічно виявлялася ЗРП у 16,0%, дисоційованим розвитком плодів – у 16,0%, а у 18,0% випадків дисоційований розвиток плодів супроводжувався ЗРП. У 42,0% ПД мала компенсований характер, і діагноз був підтверджений лише морфологічним дослідженням плаценти.

Отримані дані є підставою для оцінювання гормональної функції фетоплацентарного комплексу при багатоплідній вагітності після ДРТ.

При дослідженні гормональної функції плаценти залежно від хоріальності виявлені наступні особливості. У групі з монохоріальним типом плацентації зареєстро-

вано значне підвищення вмісту ПГ та ПЛ щодо норми для одноплідної вагітності ($p < 0,01$), при цьому відзначено зниження вмісту К до 90% від норми. Як відомо, зниження К у крові найчастіше пов'язують з розвитком ПД, яка частіше зустрічається при монохоріальних двійнятах, ніж при дихоріальному типі плацентазії [5, 7].

У групі з дихоріальним типом плацентазії вміст ПЛ відповідав середньому вмісту при одноплідній вагітності. Рівень П, АФП і К перевищував норми при одноплідній вагітності на 10–30%. Даний факт, ймовірно, пов'язаний із сприятливішим перебігом вагітності при дихоріальній двійні і меншою кількістю ускладнень при даній вагітності порівняно з монохоріальним типом плацентазії.

Аналіз гормональної функції залежно від терміну розродження виявив, що в групі з передчасними пологами відзначено різке зниження кількості К ($p < 0,01$) і зростання ПГ ($p < 0,01$).

Як відомо, велика частина ПГ, що виробляється плацентою, прямує до матки, як до основного органу-мішені, знижуючи її збудливість [9, 10]. Можливо, з цим пов'язано його підвищений вміст при передчасних пологах.

Під час аналізу зв'язку перинатальних результатів і кількості вмісту гормонів фетоплацентарного комплексу виявлено, що у пацієнток, діти яких переведені на етапне виходжування, понижений вміст ПГ, ПЛ і К, порівняно з пацієнтками, діти яких виписані додому у задовільному стані.

Аналіз зв'язку маси дітей при народженні і гормональної функції плаценти продемонстрував значне зниження К у крові матерів, в яких народилися діти з масою тіла менш 2500 г ($p < 0,01$), на 40% підвищення концентрації ПГ. У пацієнток з масою тіла дітей більше 2500 г відзначене на 40% від норми підвищення вмісту ПГ у крові. При дисоційованому розвитку плодів на 25% підвищувалася концентрація ПГ і на 21% – АФП. У кількості останніх гормонів достовірної різниці не було виявлено.

За даними дослідження, вміст ПЛ на початку III триместра вагітності перевищує норми одноплідної вагітності на 80–100%. Надалі відзначено плавне підвищення показників, з відсутністю різкого стрибка у 28–30 тиж (як при одноплідній вагітності). У зв'язку з цим, починаючи з 30 тиж гестації показники при одноплідній і багатоплідній вагітності відрізняються на 20–30%. Наприкінці III триместра гестації при одноплідній вагітності спостерігалось деяке уповільнення зростання концентрації гормону, а при багатоплідній вагітності темпи збільшення концентрації ПЛ залишаються незмінними, що ймовірно пов'язане з великим об'ємом і площею плаценти, яка виробляє даний гормон.

Вміст АФП у III триместрі при одноплідній вагітності має тенденцію до зростання з максимальною концентрацією в 30–32 тиж гестації, з подальшим поступовим зниженням вмісту до вихідного рівня. При багатоплідній вагітності на початку III триместра концентрація АФП перевищує норми при одноплідній вагітності на 180–200%. Надалі відбувається лише зниження концентрації гормону, без піку наростання у 30–32 тиж гестації. При цьому в термін 30–32 тиж вагітності різниця у вмісті гормону при багатоплідній і одноплідній вагітності становить 20–30%, а до 38 тиж гестації знову досягає 150–180%. Таку динаміку вмісту АФП можна пов'язати з більш раннім старінням плаценти і порушенням її функції та дозріванням плодів при багатоплідній вагітності.

Вміст Е при одноплідній вагітності має чітку тенденцію до зростання протягом всього III триместра, збільшуючи свою концентрацію на 80–100%. При багатоплідній вагітності, за нашими даними, початковий вміст Е на початку III триместра гестації

тації знижений на 50% від норми і надалі має незначне зростання, збільшуючись до 38 тиж на 10–15% від початкового рівня. Оскільки до кінця III триместра 90% Е виробляється плодом, то такі зміни при багатоплідній вагітності, можливо, пов'язані з частішою гіпоксією плодів при багатоплідді і розвитком ПД.

Вміст К при багатоплідді так само знижено на 30–50% щодо одноплідної вагітності. Даний факт можна пов'язати з найбільшим стресом, випробовуваним організмом матері за наявності багатоплідної вагітності.

Було встановлено, що вміст у крові АФП, ПГ і ПЛ у пацієнок з багатоплідною вагітністю становить 100–130% від вмісту при одноплідній вагітності, при цьому вміст К і Е знижений на 20–30%.

Отже, концентрація ПГ, ПЛ і АФП при багатоплідній вагітності після ДРТ не подвоюється, як вважалося раніше, а збільшується на 30–50% від норми [3, 7, 10]. Згідно з проведеними дослідженнями, при підвищенні концентрації ПГ на 80% від рівня, характерного для одноплідної вагітності, зростає ризик розвитку передчасних пологів. При несприятливому результаті вагітності концентрація ПГ і ПЛ відповідає нормі при одноплідній вагітності або перевищує її на 10%. Проте вміст К і Е знижений незалежно від результату вагітності. Отримані результати необхідно враховувати при розробці тактики ведення багатоплідної вагітності після застосування ДРТ.

Ускладнений перебіг вагітності впливає не лише на характер перебігу пологів, але і на терміни розродження. Чинниками ризику передчасних пологів є соціально-гігієнічні чинники (вік, невлаштованість родинного життя), медичні – обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез.

Частота передчасних пологів при індукованому багатоплідді становила 86,0% випадків, і вони сталися в гестаційні терміни: при трихоріальній триамніотичній трійні – в $32,9 \pm 1,1$ тиж, при моно- і дихоріальній діамніотичній двійні – в $35,1 \pm 1,1$ тиж. При дихоріальному типі плацентації передчасні пологи відзначені у 26 (81,3%) з 32 спостережень, при монохоріальному – у 8 (88,9%) з 9 жінок, при трихоріальній триамніотичній трійні – у 10 (100%) жінок.

Термінові пологи спостерігалися лише при дихоріальній діамніотичній двійні у 14,0% випадків.

Плановий кесарів розтин проводили за показаннями з урахуванням віку ($31,2 \pm 0,6$ року), обтяженого акушерського і гінекологічного анамнезу, тривалого безпліддя, ускладненого перебігу даної вагітності ДРТ і відмови жінки від вагінальних пологів. Розродження шляхом кесарева розтину виконано в 98,0% при передчасних пологах і в 100% – при термінових пологах, причому в плановому порядку – в 52,0% і в 48,0% випадках – в екстреному порядку. Основними показаннями до екстреного розродження при передчасних пологах є допологове вилиття навколоплідних вод, прееклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти.

Основними показаннями до кесарева розтину є ДРТ і багатопліддя. Провідне місце посідає неправильне передлежання першого плода (тазове) у 40,0% випадках, на другому місці – поєднана прееклампсія у 34,0%, первинне або вторинне безпліддя – у 16,0%, дисоційований розвиток плодів, ЗРП – в 10,0% випадків. Середня крововтрата при оперативному розродженні становила $730,4 \pm 46,7$ мл.

ВИСНОВКИ

Отже, вагітні з індукованим багатопліддям входять до групи високого ризику щодо розвитку акушерських ускладнень: загрози переривання, прееклампсії, залізодофіцитної анемії і плацентарної дисфункції. Для адекватної оцінки функціональ-

ного стану фетоплацентарного комплексу необхідно динамічне вивчення основних показників гормональної функції: естріол, прогестерон, плацентарний лактоген, кортизол та альфа-фетопротеїн.

Отримані результати дозволяють удосконалити алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для покращення перинатальних наслідків розродження жінок групи високого ризику.

Многплодная беременность после вспомогательных репродуктивных технологий: гормональные аспекты фетоплацентарного комплекса **О.В. Мельник**

Цель исследования: изучить гормональную функцию фетоплацентарного комплекса при многоплодной беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы. Проведены анализ результатов беременности и оценка гормональной функции фетоплацентарного комплекса у 50 женщин с многоплодной беременностью, которая наступила после применения ВРТ.

Результаты. Было установлено, что концентрация прогестерона, плацентарного лактогена и альфа-фетопротеина при многоплодной беременности после применения ВРТ не удваивается, как считалось ранее, а увеличивается на 30–50% от нормы. Согласно проведенным исследованиям, при повышении концентрации прогестерона на 80% от уровня, характерного для одноплодной беременности, возрастает риск развития преждевременных родов. При неблагоприятном исходе беременности концентрация прогестерона и плацентарного лактогена соответствует норме при одноплодной беременности или превышает ее на 10%. Однако содержание кортизола и эстрадиола снижено независимо от исхода беременности.

Заключение. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке тактики ведения многоплодной беременности после вспомогательных репродуктивных технологий и совершенствования алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: многоплодная беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, гормональная функция фетоплацентарного комплекса.

Multipara pregnancy after auxiliary genesial technologies: hormonal aspects of fetoplacental complex **O. V. Melnik**

The objective: to study hormonal function fetoplacental complex at multipara pregnancy after auxiliary genesial technologies.

Materials and methods. The analysis of results of pregnancy and an assessment of hormonal function of fetoplacental complex at 50 women with multipara pregnancy which came after auxiliary genesial technologies is carried out.

Results. By us it is established that concentration of progesteronum, placental lactogen and an alpha-fetoprotein at multipara pregnancy after auxiliary genesial technologies doesn't double as was considered earlier, and is enlarged by 30–50% of norm. It agrees to the researches conducted by us, when rising concentration of progesteronum to 80% of level, characteristic for one-fetal pregnancy, the risk of development of premature births increases. At pregnancy failure concentration of progesteronum and a placental lactogen meets standard at one-fetal pregnancy or exceeds it for 10%. However the maintenance of hydrocortisone and oestradiolum is lowered irrespective of a pregnancy outcome.

Conclusions. The received results need to be considered when developing tactics of conducting multipara pregnancy after auxiliary genesial technologies and improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Keywords: multipara pregnancy, auxiliary genesial technologies, is hormonal function of fetoplacental complex.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Bryan E.M. 2019. Support for families with multiple births. Course manual, Diploma in Fetal Medicine:2:39-48.
2. Keith L. 2018. Multiple pregnancy: epidemiology, gestation and perinatal outcome. Parthenon:1:721-730.
3. MacGillivray I. 2019. Epidemiology of twin pregnancy. Semin. Perinatol.:10: 4-8.
4. Fux M.A. 2018. Multipara pregnancy. Kiev: Health: 243.
5. Hack K.E. 2019. The natural course of monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a historical cohort. Twin Res. Hum. Genet.:9:450 -455.
6. Gul A. 2019. Perinatal outcomes of twin pregnancies discordant for major fetal anomalies. Fetal Diagn. Ther.:20:244-248.
7. Asztalos E. 2020. Evaluating 2 year outcome in twins < or = 30 weeks gestation at birth: a regional perinatal unit's experience. Twin Res.:4: 431-438.
8. Adegbite A.L. 2019. Prevalence of cranial scan abnormalities in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.:1: 47-55.
9. Fitzsimmons B.P. 2018. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: assisted reproduction versus spontaneous conception. Am. J. Obstet. Gynecol.:9: 1162 - 1167.
10. Hack K.E. 2020. The natural course of monochorionic and dichorionic twin pregnancies: a historical cohort. Twin Res. Hum. Genet.:9: 450 - 455.
11. Ferreira I. 2019. Chorionicity and adverse perinatal outcome. Acta Med. Port:3: 183-188.
12. Cordero L. 2019. Mean arterial pressure in very low birth weight (801 to 1500 g) concordant and discordant twins during the first day of life. J. Perinatal.:7: 545 - 551.