

Можливості прогнозування плацентарної дисфункції у жінок після допоміжних репродуктивних технологій

Я.А. Рубан

Національна медична академія післядипломної освіти 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 підвищені значення маркера плацентарної дисфункції TGF- β 1. Провідним патогенетичним механізмом розвитку плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій виявилися 3 профілі активності ендометрія: високоекспресивний, середньоекспресивний і низькоекспресивний. Отримані результати необхідно враховувати при розробленні алгоритму прогностичних і діагностичних заходів після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

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 застосування 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 [1, 2] і, що вкрай важливо, формування плацентарної дисфункції, що впливає на перинатальне благополуччя, а переходячи в гостру клінічну форму – загрожують життю матері і дитині [3, 6].

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

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

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізувавши перебіг вагітності, пологів і стан ранньої адаптації новонароджених у жінок після ДРТ, встановлено, що основна проблема несприятливих перинатальних результатів зумовлена 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 був чоловічий фактор безпліддя.

На етапі прегравідарної підготовки в цій підгрупі оцінювали вихідний рівень оваріального резерву, маркер плацентарної дисфункції – трансформівний чинник зростання (TGF- β 1), причому паралельно був досліджений ендометрій і оцінена сила рецептивності і локальний імунітет. Для оцінювання оваріального резерву використовували 2 показники: інгібін-В (ІВ) і антимюллеровий гормон (АМГ), які інформують про якісний стан фолікулярного апарату у яєчниках. Концентрацію ІВ вимірювали 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). При оцінюванні 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 можна говорити при $AMG < 1,1$; а при $AMG < 0,8$ вірогідність настання вагітності вкрай низька [5].

Окрім визначення яєчкового резерву було проведено оцінювання рівня TGF- β 1 у сироватці крові обстежуваних жінок. Включення цього показника було необхідне для доказу ролі TGF- β 1 як маркера плацентарної дисфункції і діагностичного критерію акушерських проблем після ДРТ. Референтне значення для TGF- β 1 склали 0–3,6 нг/мл. Діапазон набутих значень суттєво перевищує норму і варіює в межах 20–90 нг/мл. Такий високий рівень може свідчити про розвиток плацентарної дисфункції як у результаті репродуктивної обтяженості даних жінок, так і на тлі стимуляції яєчників.

Крім того, у досліджуваній підгрупі був проведений кореляційний аналіз між показниками ІВ, АМГ і TGF- β 1. Так, на тлі високих значень TGF- β 1 спостерігалось зниження ІВ і АМГ. Виявлені закономірності дозволяють передбачати роль маркерів оваріального резерву і трансформівного чинника зростання у формуванні анатомічно і функціонально неповноцінного хоріона і, як наслідок, розвитку плацентарної дисфункції, яка веде до порушення матково-плодової перфузії і явищ внутрішньоутробної гіпоксії плода. З'ясувавши роль ІВ, АМГ і TGF- β 1 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 хоріона. Для з'ясування цього всім 30 жінкам з невдалими спробами застосування ДРТ проводили гістологічне та імуногістохімічне дослідження біоптатів ендометрія, які отримували шляхом біопсії під контролем гістероскопії на 15–17-й день менструального циклу під внутрішньовенним знеболюванням. Для інтерпретації результатів експресії прогестеронових і естрогенових рецепторів використовували 8-бальну систему класифікації, яка узагальнює як кількісні характеристики, так і інтенсивність розподілення рецепторів в ендометрії. Експресію білка KI-67 оцінювали за відсотком маркірованих клітин. Нормальна кількість HLA-DR (клон TAL.1B5) у лабораторії складала до 10 у полі зору. Також визначили деякі кластери диференціації антигенів.

У результаті проведених досліджень ми виявили цікаву особливість: жінки розділилися на 3 профілі активності за силою експресії прогестеронових і естрогенових рецепторів в ендометрії і локального імунітету – високоекспресивний, середньоекспресивний і низькоекспресивний. Були проаналізовані особливості анамнезу пацієнок кожного профілю. До високоекспресивного профілю (I група) увійшли жінки, які мали схильність до гіперпластичного синдрому у вигляді доброякісних пухлин матки і яєчників, залізистої гіперплазії ендометрія з дисменореєю. За результатами імуногістохімії була відзначена висока експресія прогестеронових і естрогенових рецепторів як в стромі, так і в залозах – +7, +8. Середньоекспресивний профіль (II група) склали молодші жінки з необтяженим соматичним анамнезом, з нормальним менструальним циклом. За результатами імуногістохімії експресія прогестеронових рецепторів в стромі складала 5+, 6+, в залозах – 6+, 7+; естрогенових – від

4+ до 6+ і в стромі, і в залозах, тобто експресія прогестеронових рецепторів дещо вища, ніж естрогенових. Пацієнок низькоекспресивного профілю (III група) характеризувала висока кількість цивільних шлюбів, ранній початок статевого життя, часта зміна статевих партнерів, хворобливі, нерегулярні менструації, високий рівень запальних захворювань органів малого таза, хронічна внутрішньоматкова інфекція. Для них було характерним більш часте первинне безпліддя тривалістю від 2 до 10 років. У цьому профілі експресія рецепторів була найбільш низька (менше 4+), причому в двох випадках рецептори були відсутні зовсім.

Окрім експресії стероїдних рецепторів оцінювали 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 референтних показників виявили в середньоекспресивному профілі, був відзначений 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 допоміжних репродуктивних технологій виявилися 3 профілі активності ендометрія: високоекспресивний, середньоекспресивний і низькоекспресивний. Отримані результати необхідно враховувати при розробленні алгоритму прогностичних і діагностичних заходів після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Возможности прогнозирования плацентарной дисфункции после вспомогательных репродуктивных технологий Я.А. Рубан

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 вспомогательных репродуктивных технологий явилось выявление 3 профилей активности эндометрия: высокоэкспрессивного, среднеэкспрессивного и низкоэкспрессивного. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма прогностических и диагностических мероприятий после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, плацентарная дисфункция.

Possibilities of forecasting of placental dysfunction after auxiliary reproductive technologies J.A. Ruban

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 prognostic and diagnostic actions after auxiliary reproductive technologies.

Key words: auxiliary reproductive technologies, placental dysfunction.

Сведения об авторе

Рубан Яна Антоновна – Акушерско-гинекологическая клиника «Исида», 03126, г. Киев, бульв. Ивана Лепсе, 65; тел.: (067) 246-80-89. E-mail: yanaruban@bigmir.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бесплодный брак: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: Гэотар-медиа, 2012. – 611 с.
2. Бурдули Г.Н. Репродуктивные потери / Г.Н. Бурдули, О.Г. Фролова. – М.: Триада –Х, 2007. – 188 с.
3. Вовк І.Б. Корекція гормональних порушень при поєднаних формах неплідності / І.Б. Вовк, А.Г. Корнацька // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 4. – С. 147–149.
4. Гойда Н.Г. Стан репродуктивного

- здоров'я населення України на межі тисячоліть / Н.Г. Гойда // Журн. практ. лікаря. – 2011. – № 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. – 2010. – № 2. – С. 34–37.
6. Данкович Н.А. Проблема бесплодия и пути ее решения / Н.А. Данкович // Семейна медицина. – 2012. – № 1. – С. 10–13.

Статья поступила в редакцию 10.07.2014