

Тактика прогнозування плацентарної дисфункції у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом

О.М. Сусідко

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

Мета дослідження: розроблення тактики прогнозування плацентарної дисфункції у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом після допоміжних репродуктивних технологій.

Матеріали та методи. Проведено комплексне обстеження 100 вагітних після допоміжних репродуктивних технологій і їх новонароджених (основна група). До групи порівнянню увійшли 50 жінок аналогічного віку, в яких вагітність настала природним чином.

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

Результати. Жінки були розподілені на три 3 профілі активності за силою експресії прогестеронових і естрогенових рецепторів в ендометрії і локального імунітету – високоекспресивний, середньоекспресивний і низькоекспресивний. Ми проаналізували особливості анамнезу пацієток кожного профілю.

До високоекспресивного профілю (I група) увійшли жінки, які мали схильність до гіперпластичного синдрому у формі доброякісних пухлин матки та 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.

До середньоекспресивного профілю (II група) включено молодших жінок 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.

Пацієток низькоекспресивного профілю (III група) характеризувала висока частота 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 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.

Висновки. Встановлено, що найбільш діагностично значущими у формуванні первинної плацентарної недостатності є показники резервного запасу яєчни-

ків антимюллерова гормону, інгібіну-В і підвищені значення маркера плацентарної дисфункції TGF- α . Провідним патогенетичним механізмом розвитку плацентарної дисфункції після допоміжних репродуктивних технологій було виявлення трьох профілів активності ендометрія: вискоекспресивного, середньоекспресивного і низькоекспресивного.

Отримані результати необхідно враховувати під час розроблення алгоритму прогностичних і діагностичних заходів після застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, обтяжений репродуктивний анамнез, прогнозування.

Частота безплідних шлюбів у третьому тисячолітті збільшилася до 20% і має тенденцію до подальшого зростання [1, 2]. З огляду на це, сучасні репродуктивні технології дозволяють сьогодні вирішити проблему безпліддя родинним парам із 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 здатна без кваліфікованої медичної допомоги виносити вагітність і до 40% маткових вагітностей не вдається врятувати [7, 8].

Вагітності, що настали в результаті ДРТ, мають вищу частоту невиношування, багатороддя, ризик формування вад розвитку плода, підвищений інфекційний індекс [9, 10]. Формування плацентарної дисфункції впливає на перинатальне благополуччя, а переходячи в гостру клінічну форму – загрожує життю матері і дитині [11, 12].

Не дивлячись на значну кількість наукових публікацій, присвячених проблемі вагітності і пологів після застосування ДРТ, не можна вважати всі питання повністю вирішеними. На наш погляд, насамперед це стосується можливостей прогнозування плацентарної дисфункції на прегравідарному етапі після застосування ДРТ.

Мета дослідження: розроблення тактики прогнозування плацентарної дисфункції у жінок з обтяженим репродуктивним анамнезом після застосування ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу роботи 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 чином.

Середній вік вагітних у групах після ДРТ становив $29,0 \pm 4,1$ року, для чоловіків – $33,1 \pm 3,3$ року. Тривалий безплідний період призводить до того, що пропускається 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,
- статистичні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз перебігу вагітності, пологів і стану ранньої адаптації новонароджених у жінок після ДРТ встановив, що основна проблема несприятливих перинатальних результатів обумовлена формуванням плацентарної дисфункції. Для обґрунтування патогенезу цього ускладнення гестації ми провели додатковий етап дослідження, до якого увійшли 30 жінок з невдалими спробами ДРТ (основна підгрупа). Критерієм виключення для них з'явився чоловічий чинник безпліддя.

На етапі прегравідарної підготовки в цій підгрупі оцінювали вихідний рівень оваріального резерву, маркер плацентарної дисфункції – трансформуючий чинник зростання (TGF- β 1), причому паралельно був досліджений ендометрій, оцінена сила рецептивності і локальний імунітет. Для оцінювання оваріального резерву ми використовували два показники: інгібін-В (ІВ) і антимюллерів гормон (АМГ), які дають інформацію про якісний стан фолікулярного апарату в яєчниках. Концентрацію ІВ вимірювали на 3-й день циклу.

У 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, щодо зниження функціонального резерву яєчників можна говорити при АМГ < 1,1; а при АМГ < 0,8 вірогідність настання вагітності украй низька [5].

Окрім визначення яєчникового резерву нами була проведена оцінка рівня TGF- β 1 у сироватці крові досліджуваних жінок. Включення у дослідження цього показника було необхідне для доказу ролі TGF- β 1, як маркера плацентарної дисфункції і діагностичного критерію акушерських проблем після ДРТ. Референсне значення для TGF- β 1 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 у результаті репродуктивної обтяженої даних жінок, так і на тлі стимуляції яєчників.

Крім того, в досліджуваній підгрупі було проведено кореляційний аналіз між показниками ІВ, АМГ і TGF- β 1. Так, на тлі високих значень TGF- β 1 спостерігалося зниження ІВ і АМГ. Виявлені закономірності дозволяють передбачати роль маркерів оваріального резерву і трансформуючого чинника росту у формуванні анатомічно і функціонально неповноцінного хоріону і, як наслідок, розвитку плацентарної дисфункції, що призводить 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 хоріону. Для з'ясування цього усім 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 визначали деякі кластери диференціації антигенів.

У результаті проведених досліджень жінок було розподілено на три профілі активності по силі експресії прогестеронових і естрогенових рецепторів в ендометрії і локального імунітету – високоекспресивний, середньоекспресивний і низькокоекспресивний. Було проаналізовано особливості анамнезу пацієнок кожного профілю.

До високоекспресивного профілю (I група) увійшли жінки зі схильністю до гіперпластичного синдрому у формі доброякісних пухлин матки та яєчників, залозистої гіперплазії ендометрія з дисменореєю. За результатами імуногістохімії була відмічена висока експресія і прогестеронових і естрогенових рецепторів як у стромі, так і в залозах +7, +8.

До середньоекспресивного профілю (II група) увійшли молодші жінки з необтяженим соматичним анамнезом, з нормальним менструальним циклом. За результатами імуногістохімії експресія прогестеронових рецепторів у стромі становила 5+, 6+, в залозах 6+, 7+; естрогенових – від 4+ до 6+ і в стромі і в залозах, тобто експресія прогестеронових рецепторів дещо вище, ніж естрогенових.

Пацієнок низькокоекспресивного профілю (III група) характеризувала висока частота цивільних шлюбів, ранній початок статевого життя, часта зміна статевих партнерів, хворобливі, нерегулярні менструації, високий рівень запальних захворювань органів малого тазу, хронічна внутрішньоматкова інфекція. Для них було характерне частіше первинне безпліддя тривалістю від 2 до 10 років. У цьому профілі експресія рецепторів була найбільш низька (менше 4+), причому у 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. При підвищенні наведених вище показників можна судити про активність запального процесу в ендометрії. Значні відхилення від референсних показників виявлені в середньоекспресивному профілі, був також відмічений 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: високоекспресивного, середньоекспресивного і низькокоекспресивного.

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

Women have tactic of prognostication of placenta disfunction with the burdened genesial anamnesis

O.M. Susidko

The objective: to develop tactic of prognostication of placenta disfunction for women with the burdened genesial anamnesis – after auxiliary genesial technologies.

Materials and methods. A complex inspection is conducted 100 pregnant after auxiliary genesial technologies and them new-born (basic group). Group to comparison made 50 women of analogical age, in which pregnancy came in natural way.

In the complex of the conducted researches were included clinical, echographic, doppler, cariotocographic, endocrinological, morphological and statistical.

Results. Discovered by us interesting feature, women were divided into 3 types of activity on force of expression of progesterone and estrogen receptors in endometrium and local immunity – high expressive, medium expressive and low expressive. We analysed the features of anamnesis of patients of every type.

Women, which fed a weakness to the hyperplastic syndrome as of high quality tumours of uterus and ovaries, ferrous hyperplasia of endometrium with dysmenorrhea, entered in a high expressive type (I group). As a result of immunohistochemistry high expression was marked and progesterone and estrogen receptors, both in stroma and in glands +7, +8.

Medium expressive type (II group): junior women with non burden somatic anamnesis, with a normal menstrual cycle. As a result of immunohistochemistry expression of progesterone receptors in stroma made 5+, 6+, in the glands of 6+, 7+; estrogen from 4+ to 6+ and in stroma and in glands, that expression of progesterone receptors some higher than естрогенових.

The patients of low expressive type (III group) were characterized by high-frequency of civil marriages, early beginning of sexual life, frequent change of sexual partners, sickly, irregular menstruations, high level of inflammatory diseases of organs of small pelvis, chronic endometrial infection. For them there was characteristic more frequent primary infertility by duration from 2 to 10 years. In this type expression of receptors was most low (less than 4+), thus in two cases receptors absented quite.

Conclusions. It is set that most diagnostically meaningful in forming of primary placenta insufficiency are indexes of reserve stock of ovaries of anti-mullerian hormone, ingibin-B and enhanceable values of marker of placenta disfunction of TGF-pl. After auxiliary genesial technologies the exposure of 3 types of activity of endometrium appeared the leading nosotropic mechanism of development of placenta disfunction: high expressive, medium expressive and low expressive.

The got results must be taken into account at development of algorithm of predictive and diagnostic measures after auxiliary genesial technologies.

Keywords: *placenta disfunction, genesial anamnesis, prognostication, is burdened.*

Відомості про автора

Сусідко Олена Миколаївна – Кафедра акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0000-0002-4840-0033

Information about the author

Susidko Olena M. – Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0000-0002-4840-0033

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Alasmari NM, Son WY, Dahan MH. The effect on pregnancy and multiples of transferring 1-3 embryos in women at least 40 years old. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Sep;33(9):1195-202. doi: 10.1007/s10815-016-0749-6.
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;159(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.* 2019 May;44(5):929-35. doi: 10.1111/jog.13613.
5. Ballesta-Castillejos A, Gomez-Salgado J, Rodriguez-Almagro J, Ortiz-Esquinas I, Hernandez-Martinez 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.
6. Bard 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).* 2019 May;45(5):424-44. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.02.005.
7. Bergh C, Wennerholm UB. Obstetric outcome and long-term follow up of children conceived through assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2021 Dec;26(6):841-52. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2012.05.001.
8. 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.
9. Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, De Mouzon J, Erb K, Mocanu E, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2019: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2021 Aug;31(8):1638-52. doi: 10.1093/humrep/dew151.
10. Carusi DA. The placenta accreta spectrum: epidemiology and risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2021 Dec;61(4):733-42. doi: 10.1097/GRF.0000000000000391.
11. Cavoretto PI, Giorgione V, Sotiriadis A, Viganò P, Papaleo E, Galdini A, et al. IVF/ICSI treatment and the risk of iatrogenic preterm birth in singleton pregnancies: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Jun 4:1-10. doi: 10.1080/14767058.2020.1771690.
12. Chambers GM, Hoang VP, Sullivan EA, Chapman MG, Ishihara O, Zegers-Hochschild F, et al. The impact of consumer affordability on access to assisted reproductive technologies and embryo transfer practices: an international analysis. *Fertil Steril.* 2019 Jan;101(1):191-198. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.005.