

УДК 618.3:618.177-089.888.11:612.018+616.89-008.19

Выговская Лилия Николаевна, Майданник Игорь Витальевич,

Олешко Виктор Федорович

СОСТОЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ВО II И III ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

Кафедра акушерства и гинекологии № 3

г. Киев

В статье приведены результаты проспективного обследования женщин с отягощенным бесплодием анамнезом, беременность у которых наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель исследования. Изучить в динамике II и III триместра беременности особенности гормонального гомеостаза у беременных после ВРТ для усовершенствования тактики антенатального наблюдения и профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели в динамике проспективного наблюдения комплексно обследовано 299 беременных женщин, которые распределились следующим образом – до основной группы вошли: в первую группу - 94 женщины с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, вторую группу сформировали 87 женщин с эндокринным фактором бесплодия, в третью группу включены 68 женщин, бесплодие которых обусловлено мужским фактором. Контрольную группу составили 50 беременных с спонтанным наступлением беременности и ее физиологическим течением, что становились на учет по беременности в сроки 6-8 недель.

Беременным обследованных групп проводились общепринятые клинико-лабораторные исследования, которые включали общий анализ крови и мочи, в плазме крови женщин исследуемых групп мы определяли концентрацию плацентарных гормонов (прогестерон и эстрадиол), гормонов гипофиза (пролактин) и надпочечных желез (кортизол (К)), которые более всего отображают динамическое развитие беременности и влияют на ее ход и внутриутробное состояние плода.

Результаты исследования и их обсуждение. Как свидетельствуют результаты проведенных исследований у беременных после использования ВРТ в II и III триместрах беременности достоверного различия в биосинтезе эстрадиола не выявлено.

В то же время, средний показатель концентрации прогестерона у беременных после использования ВРТ по поводу трубно-перитонеального и эндокринного типов бесплодия во втором (I группа – $191,3 \pm 8,1$; II группа – $179,9 \pm 7,2$; III группа – $251,5 \pm 8,4$; контрольная группа – $341,2 \pm 6,9$; $p < 0,05$) и в третьем (I группа – $379,5 \pm 7,1$; II группа – $322,1 \pm 6,4$; III группа – $487,5 \pm 5,1$; контрольная группа – $633,4 \pm 5,8$; $p > 0,05$) триместрах беременности, находясь в пределах допустимой для срока гестации физиологической нормы, был почти вдвое более низким в сравнении с показателем беременных контрольной группы.

В динамике второго триместра беременности концентрация К в сыворотке крови беременных основной группы прогрессивно возрастала (I группа – $238,2 \pm 3,6$; II группа – $261,7 \pm 4,6$; III группа – $244,1 \pm 3,9$; контрольная группа – $181,4 \pm 4,2$; $p < 0,05$) достоверно отличаясь от показателя беременных контрольной группы и превышала максимально допустимую норму в среднем на 30%. Аналогичная тенденция сохранялась и на протяжении третьего триместра беременности.

Показатели концентрации ПРЛ в сыворотке крови беременных женщин основной группы как во втором (I группа – $272,3 \pm 3,4$; II группа – $281,1 \pm 4,3$; III группа – $267,6 \pm 4,2$; контрольная группа – $116,1 \pm 3,8$; $p < 0,05$), так и в третьем (I группа – $337,1 \pm 5,2$; II группа – $312,7 \pm 5,6$; III группа – $301,7 \pm 4,9$; контрольная группа – $184,2 \pm 4,3$; $p < 0,05$) триместре, оказались повышенными сравнительно с показателями беременных контрольной группы и находились на верхней границе допустимой физиологической нормы.

Выводы. Выявление отклонения в гормональном гомеостазе у беременных после использования ВРТ во втором и третьем триместрах беременности указывают на присущую плацентарную дисфункцию, которая проявляется неполноценностью биосинтеза гормонов плаценты, сдвигом эстроген-прогестеронового соотношения в сторону относительной гиперэстрогении на фоне повышенных концентраций стресс-реализующих гормонов – кортизола и пролактина, который нуждается в этиопатогенетической терапии и усовершенствования дифференциального подхода, включая обследование психологического профиля, при менеджменте таких беременных.

Ключевые слова: беременность, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, кортизол, пролактин

Предшествующие наступлению беременности эндокринные нарушения могут быть причиной гестационных осложнений у женщин, беременность которых наступила после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Развитие гормональных нарушений при гестации может быть результатом гиперандрогении, НЛФ,

гиперстимуляции яичников, в дальнейшем влиять на течение беременности и состояние фетоплацентарного комплекса [1, 2, 7]. Наиболее часто встречаются изменения концентрации прогестерона, эстрогенов, андрогенов и плацентарных гормонов. При физиологической беременности основная роль в регуляции ее нормального развития принадлежит хориону, который продуцирует плацентарные гормоны (прогестерон и эстрадиол), и гипофизу (пролактин), что содействует адаптационным реакциям организма матери к гестационному процессу.

Цель исследования. Изучить в динамике II и III триместра беременности особенности гормонального гомеостаза у беременных после ВРТ для усовершенствования тактики антенатального наблюдения и профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели в динамике проспективного наблюдения комплексно обследованы 299 беременных женщин, которые распределились следующим образом – в основную группу вошли 249 женщин, беременность которых наступила в результате применения ВРТ. Контрольную группу составили 50 беременных со спонтанным наступлением беременности и физиологическим ее течением, которые встали на учет в сроки 6-8 недель.

Основная группа женщин, беременность которых наступила в результате применения ВРТ была распределена на три группы, в зависимости от фактора, который послужил причиной бесплодия. В первую группу вошли 94 женщины с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, вторую группу сформировали 87 женщин с эндокринным фактором бесплодия, третья группа включает 68 женщин, бесплодие которых обусловлено мужским фактором. Беременные исследуемых групп по возрасту, семейному и социальному состоянию, месту жительства были репрезентативными, что позволило в дальнейшем судить о расхождениях, обусловленных именно этиологическими факторами возникновения бесплодия.

Беременным обследованных групп проводились общепринятые клинико-лабораторные исследования, которые включали общий анализ крови и мочи. В плазме крови женщин исследуемых групп мы определяли концентрацию плацентарных гормонов (прогестерон и эстрадиол), гормонов гипофиза (пролактин) и надпочечных желез (кортизол (К)), которые более всего отображают динамическое развитие беременности и влияют на ее ход и внутриутробное состояние плода.

Результаты исследования и их обсуждение. Как свидетельствуют результаты проведенных исследований у беременных после использования ВРТ в II и III триместрах беременности достоверного различия в биосинтезе эстрадиола не выявлено (табл. 1, 2).

Таблица 1

Концентрация эстрадиола и прогестерона у беременных после ВРТ в 22 – 23 недели беременности, нмоль/л ($M \pm m$)

Показатель	Значение показателя в группах обследованных (n)			
	Основная группа (n = 249)			Контрольная группа (n = 50)
	I группа (n = 94)	II группа (n = 87)	III группа (n = 68)	
Эстрадиол	31,6±2,1	34,3±1,8	32,5±2,8	28,1±3,4
Прогестерон	191,3±8,1 * °	172,9±7,2 * °	251,5±8,4 *	341,2±6,9

Примечание: * – статистически достоверные отличия сравнительно с контрольной группой ($p < 0,05$).

° - статистически достоверные отличия между I, II и III группами ($p < 0,05$).

Средний показатель концентрации эстрадиола беременных основной группы во втором (I группа – 31,6±2,1; II группа – 34,3±1,8; III группа – 32,5±2,8; контрольная группа – 28,1±3,4; $p > 0,05$) и третьем (I группа – 51,5±2,6; II группа – 49,2±2,3; III группа – 52,1±3,1; контрольная группа – 44,3±2,6; $p > 0,05$) триместрах не имел достоверных отличий в сравнении со средним показателем беременных контрольной группы, однако находился на границе максимально допустимой физиологической нормы.

В то же время, средний показатель концентрации прогестерона у беременных после использования ВРТ по поводу трубно-перитонеального и эндокринного типов бесплодия во втором (I группа – 191,3±8,1; II группа – 179,9±7,2; III группа – 251,5±8,4; контрольная группа – 341,2±6,9; $p < 0,05$) и в третьем (I группа – 379,5±7,1; II группа – 322,1±6,4; III группа – 487,5±5,1; контрольная группа – 633,4±5,8; $p > 0,05$) триместрах беременности, находясь в пределах допустимой для срока гестации физиологической нормы, был почти вдвое более низким в сравнении с показателем беременных контрольной группы. Рассматривая беременность после использования ВРТ как фактора риска относительно невынашивания беременности возможно предположить, что именно сдвиг эстроген-прогестеронового равновесия в сторону эстрогенов содействует повышению активности α -2-адренорецепторов, снижению представительства и активности β -адренорецепторов, что играет одну из ключевых ролей в нарушении нормального тонуса матки [2, 5, 7] и клинически проявляется развитием ее преждевременной сократительной деятельности.

Таблица 2

Концентрация эстрадиола и прогестерона у беременных после ВРТ в 32 – 33 недели беременности, нмоль/л (M±m)

Показатель	Значение показателя в группах обследованных (n)			
	Основная группа (n = 249)			Контрольная группа (n = 50)
	I группа (n = 94)	II группа (n = 87)	III группа (n = 68)	
Эстрадиол	51,5±2,6	49,2±2,3	52,1±3,1	44,3±2,6
Прогестерон	379,5±7,1 * °	322,1±6,4 * °	487,5±5,1 *	633,4±5,8

Примечание: * – статистически достоверные отличия сравнительно с контрольной группой (p < 0,05).

° - статистически достоверные отличия между I, II и III группами (p < 0,05).

Особого внимания заслуживает роль прогестерона (II) в обеспечении функциональной полноценности внутреннего зева и шейки матки вообще во время беременности [4, 5, 10]: именно II обеспечивает сомкнутое состояние внутреннего и внешнего зевов шейки матки (ШМ), тесное прилегание одной к другой стенок цервикального канала (ЦК) и бактерицидные свойства его слизистой пробки. С другой точки зрения, безусловным есть анксиолитическое влияние эндогенного прогестерона на центральную нервную систему, которая обуславливает формирование полноценной доминанты беременности и содействует физиологическому развитию беременности [6]. Динамику уровня прогестерона по триместрам беременности у женщин основной и контрольной групп отображает рис. 1.

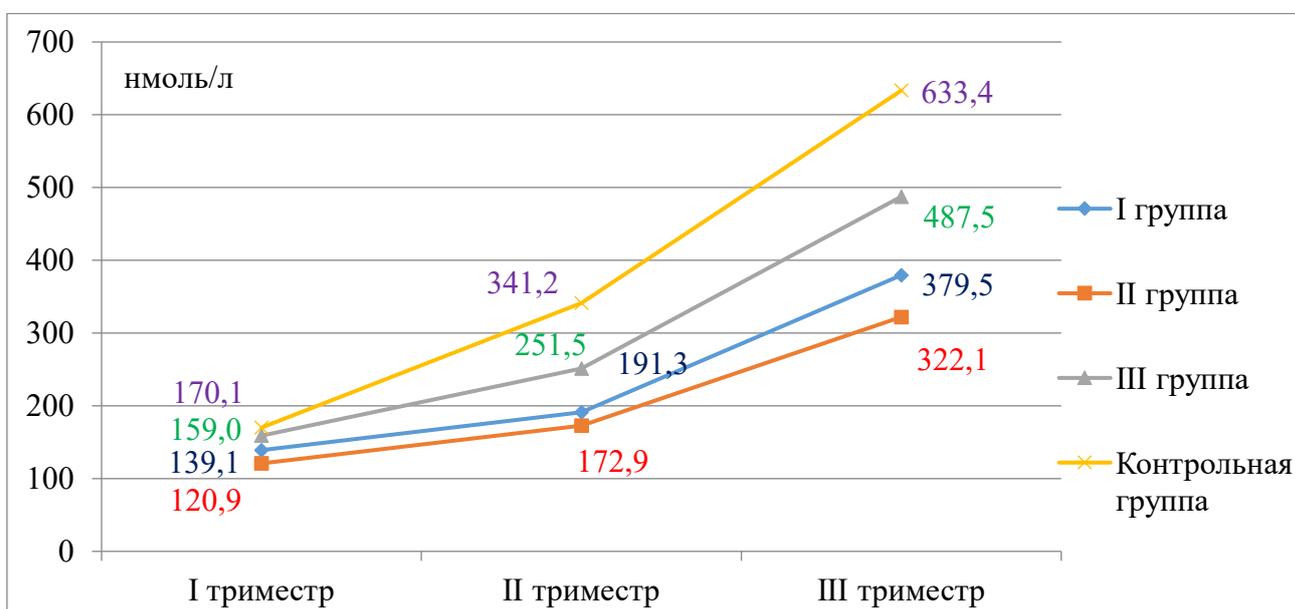


Рис.1. Динамика уровня прогестерона у беременных после ВРТ на протяжении I, II и III триместра беременности.

Динамические кривые, которые отражают рост концентрации П с увеличением срока гестации, у беременных основной группы имеют более крутой уклон что свидетельствует о сохранении состояния прогестеронового дефицита, приводит к сдвигу эстроген-прогестеронового соотношения, является признаком нестойкости гормонопродуцирующей функции плаценты и одним из главных патогенетичних звеньев её дисфункции и невынашивания беременности.

С другой стороны, с нашей точки зрения, одним из механизмов снижения биосинтеза П в организме беременных I и II группы могут быть заболевания печени, которые зарегистрировано у женщин I группы в 29,3% случаев (22 беременные), а у женщин II группы в 32,3% случаев (20 беременных) что почти в разы выше, чем у беременных контрольной группы (14,3% - 4 случая; $p < 0,05$).

Учитывая выявленные тенденции к повышению стресс-ассоциированных гормонов в I триместре, мы продолжили исследование уровня кортизола (К) и пролактина (ПРЛ) в II и III триместрах беременности. Полученные сведения относительно концентрации стресс-ассоциированных гормонов ПРЛ и К в динамике беременности приведено в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Концентрация кортизола и пролактина в беременных после ВРТ в 22 – 23 недели беременности, нг/мл ($M \pm m$)

Показатель	Значение показателя в группах обследованных (n)			
	Основная группа (n = 249)			Контрольная группа (n = 50)
	I группа (n = 94)	II группа (n = 87)	III группа (n = 68)	
Кортизол	238,2±3,6 *	261,7±4,6 *	244,1±3,9 *	181,4±4,2
Пролактин	272,3±3,4 *	281,1±4,3 *	267,8±4,2 *	116,1±3,8

Примечание: * – статистически достоверные отличия сравнительно с контрольной группой ($p < 0,05$).

В динамике второго триместра беременности концентрация К в сыворотке крови беременных основной группы прогрессивно возрастала (I группа – 238,2±3,6; II группа – 261,7±4,6; III группа – 244,1±3,9; контрольная группа – 181,4±4,2; $p < 0,05$) достоверно отличаясь от показателя беременных контрольной группы и превышала максимально

допустимую норму в среднем на 30%. Аналогичная тенденция сохранялась и на протяжении третьего триместра беременности. Средние значения показателей кортизола беременных основной группы продолжало динамический подъем (I группа – 314,5±4,6; II группа – 321,2±4,3; III группа – 294,6±4,7; контрольная группа – 221,7±3,8; $p < 0,05$), достоверно отличаясь от показателя контрольной группы и превышая допустимую физиологическую норму в среднем на 50%.

Таблица 4

Концентрация кортизола и пролактина у беременных после ВРТ в 32 – 33 недели беременности, нг/мл ($M \pm m$)

Показатель	Значение показателя в группах обследованных (n)			
	Основная группа (n = 249)			Контрольная группа (n = 50)
	I группа (n = 94)	II группа (n = 87)	III группа (n = 68)	
Кортизол	314,5±4,6 *	321,2±4,3 *	294,6±4,7 *	221,7±3,8
Пролактин	337,1±5,2 *	312,7±5,6 *	301,7±4,9 *	184,2±4,3

Примечание: * – статистически достоверные отличия сравнительно с контрольной группой ($p < 0,05$).

Учитывая стрессовую природу исследуемого гормона, можно считать, что динамика роста его концентрации, связанная со стрессовыми нагрузками, которая обуславливает рост срока беременности и вероятности рождения недоношенного новорожденного.

Негативное влияние повышенного содержания К на организм человека не вызывает сомнений [3]. Стресс материнского организма стимулирует активацию гипоталамус-гипофиз-надпочечной системы беременной, вследствие чего синтезируется большое количество К. При физиологическом течении беременности излишки К инактивируются соответствующими ферментами плаценты. В случае нарушения плацентарного гомеостаза высокие концентрации К отрицательно влияют на плод. В последние годы установлено, что повышенное количество К, которая легко преодолевает трансплацентарный барьер, способно вызвать развитие патологических состояний, которые по обыкновению проявляются в детском и подростковом возрасте. Исследованиями последних лет доказана тесная взаимосвязь между внутриутробным стрессом и низкой массой при рождении, которое сопровождается стойким повышением

базального и стресс-индуцированного содержания глюкокортикоидов во взрослом возрасте [3, 8].

Показатели концентрации ПРЛ в сыворотке крови беременных женщин основной группы как во втором (I группа – 272,3±3,4; II группа – 281,1±4,3; III группа – 267,6±4,2; контрольная группа – 116,1±3,8; $p < 0,05$), так и в третьем (I группа – 337,1±5,2; II группа – 312,7±5,6; III группа – 301,7±4,9; контрольная группа – 184,2±4,3; $p < 0,05$) триместре, оказались повышенными сравнительно с показателями беременных контрольной группы и находились на верхней границе допустимой физиологической нормы.

На сегодня доказано, что во втором и третьем триместрах беременности гиперпролактинемия приводит к прогрессированию плацентарной дисфункции, которая сопровождается дисбалансом основных плацентарных гормонов, нарушениями кровообращения в маточно-плацентарном и плацентарно-фетальном руслах и патологическими изменениями в плаценте [9]. Триггерами биосинтеза ПРЛ гипофизом вместе с серотонином являются эстрогены. Но сегодня бесспорным фактом является биосинтез внегипофизарного ПРЛ децидуальным эндометрием и синцитиотрофобластом, который принимает участие в осморегуляции амниотической жидкости и вместе с децидуальным релаксином регулирует сократительную активность миометрия [6]. Секрцию внегипофизарного ПРЛ не подавляют естественные П и его производные, что во многих случаях реализуется невынашиванием беременности. Также негативное влияние повышенных концентраций ПРЛ на печень является причиной снижения уровня глобулина, который связывает стероиды, а это содействует росту уровня свободных эстрогенов в плазме крови беременных.

Итак, выявление отклонения в гормональном гомеостазе у беременных после использования ВРТ во втором и третьем триместрах беременности указывают на присущую плацентарную дисфункцию, которая проявляется неполноценностью биосинтеза гормонов плаценты, сдвигом эстроген-прогестеронового соотношения в сторону относительной гиперэстрогении на фоне повышенных концентраций стресс-реализующих гормонов – кортизола и пролактина, который нуждается в этиопатогенетической терапии и усовершенствования дифференциального подхода, включая обследование психологического профиля, при менеджменте таких беременных.

THE STATE OF HORMONAL HOMEOSTASIS IN THE SECOND AND THIRD TRIMESTERS OF PREGNANCY AFTER THE APPLICATION OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Vygovskaya Lilia Nikolaevna, Maidannyk Igor Vitalievich, Oleshko Viktor Fedorovich

Bogomolets National Medical University
Department of Obstetrics and Gynecology No. 3
Kiev, Ukraine

The article presents the results of a prospective survey of women with a history of infertility, pregnancy which occurred as a result of assisted reproductive technologies application.

The aim of research. To study the features of hormonal homeostasis in pregnant women after art application in the dynamics of the second and third trimester of pregnancy in order to improve the tactics of antenatal observation and prevention of obstetric and perinatal complications.

Materials and methods of research. In order to achieve this aim in the dynamics of prospective research, 299 pregnant women were comprehensively examined. The main group included: the first group - 94 women with tubal-peritoneal factor of infertility, the second group was formed by 87 women with endocrine factor of infertility, the third group included 68 women whose infertility was caused by the male factor. The control group consisted of 50 pregnant women with spontaneous pregnancy and its physiological course, which were registered for pregnancy at 6-8 weeks.

The pregnant women of the examined groups underwent conventional clinical and laboratory studies, which included a General analysis of blood and urine. In the blood plasma of studied groups women we determined the concentration of placental hormones (progesterone and estradiol), pituitary hormones (prolactin) and adrenal glands (cortisol (K)), which most of all reflect the dynamic of pregnancy development and affect its course and intrauterine fetal condition.

The results of the study and their discussion. As evidenced by the results of studies in pregnant women after the ART application in the II and III trimesters of pregnancy, a significant difference in the biosynthesis of estradiol was not revealed.

At the same time, the average progesterone concentration in pregnant after ART application due to tubal-peritoneal, and endocrine types of infertility in the second (I group – $191,3 \pm 8,1$; group II group – $179,9 \pm 7,2$; III group – $251,5 \pm 8,4$; control group – $341,2 \pm 6,9$; $p < 0,05$) and third (I group – to $379,5 \pm 7,1$; group II group – $322,1 \pm 6,4$; III group – $487,5 \pm 5,1$; control group – $633,4 \pm 5,8$; $p > 0,05$) and trimester of pregnancy, while in the limits for gestational age physiological norm, was almost twice lower compared to the control group pregnant women.

In the dynamics of the second trimester of pregnancy, the concentration of K in the serum of pregnant women of the main group progressively increased (I group – $238,2 \pm 3,6$; II

group – 261,7±4,6; III group – 244,1±3,9; control group– 181,4±4,2; p < 0,05) significantly differing from the indicator of pregnant women of the control group and exceeded the maximum permissible norm by an average of 30%. A similar trend continued throughout the third trimester of pregnancy.

The concentration of PRL in serum of pregnant women of the main group as in the second (I group – 272,3±3,4; II group – the 281,1±4,3; III group – 267,6±4,2; control group – 116,1±3,8; p < 0,05) and third (I group – 337,1±5,2; II group – 312,7±5,6; III group – 301,7±4,9; control group – 184,2±4,3; p < 0,05) trimesters, were elevated compared with indicators of pregnant women in the control group and were at the upper limit of the physiological norm.

Conclusions. The detection of abnormalities in hormonal homeostasis in pregnant women after the ART application in the second and third trimesters of pregnancy indicate an inherent placental dysfunction, which is manifested by the inferiority of the biosynthesis of placental hormones, the shift of estrogen-progesterone ratio towards relative hyperestrogenism against the background of increased concentrations of stress-implementing hormones – cortisol and prolactin, which needs etiopathogenetic therapy and improvement of the differential approach, including psychological profile examination, in the management of such pregnant women.

Keywords: pregnancy, infertility, assisted reproductive technologies, cortisol, prolactin

ЛІТЕРАТУРА

1. Adamov M.M. (2011) Beremennost' i rody posle primeneniya vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij osushhestvlajutsja pri otsutstvii i nalichii matochnyh trub [Pregnancy and childbirth after the use of assisted reproductive technologies performed in the absence and presence of fallopian tubes]. *Women's health*, vol. 5, pp. 159-160.
2. Alexandrova N.V., Baev O.R., Ivanets T.Yu. (2012) Prezhdevremennye rody vo vremja beremennosti, proizoshedshie s primeneniem vspomogatel'nyh reproduktivnyh tehnologij. Puti profilaktiki [Premature birth during pregnancy, which occurred with the use of assisted reproductive technologies. Ways of prevention]. *Obstetrics and gynecology*, vol 4, no 2, pp. 33-38
3. Chaika V.K. (2012) Besplodnyj brak: prakt. rukovodstvo [Barren marriage: prakt. the manual]. Donetsk: "Lavis", 384 p.
4. Grishchenko N.G. (2013) Sovremennye aspekty profilaktiki sindroma giperstimuljatsii jaichnikov [Modern aspects of prevention of ovarian hyperstimulation syndrome]. *International medical journal*, vol. 19, no. 1, pp. 67-73.

5. Dovzhikova I.V. (2010) Kortizol pri beremennosti (obzor literatury) [Cortisol in pregnancy (literature review)]. *Byul. EAST SIBERIAN SCIENTIFIC CENTER SB RAMS*, vol. 6, no 1, pp. 226-229.
6. Dakhno F.V., Yuzko O.M., Kaminsky V.V. (2011) Dopomizhni reproduktyvni tehnologii' likuvannja bezpliddja [Assisted reproductive technologies of infertility treatment] Kiev, 339 p.
7. Lesovskaya S.G. (2017) Sostojanie vnedrenija vspomogatel'nyh reproduktyvnyh tehnologij v Ukraine [State of introduction of assisted reproductive technologies in Ukraine]. *Word about health*, vol 6, pp 34-39.
8. Tatarchuk T.F., Kosei N.V. (2016). Lechenie stress-inducirovannoj nedostatochnosti ljuteinovoj fazy [Treatment of stress-induced luteal phase insufficiency]. *Women's Health*, vol. 3, pp. 18-24.
9. Dodic M., Hantzis V., Duncan J., Reesetal S (2002) Programming effects of short prenatal exposure to cortisol. *The FASEB Journal*, vol. 16, no 9, pp 1017-1021.
10. Michael A.E., Papageorghiou A.T. (2008) Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy. *Human Reproduction Update*, vol. 14, no 5, pp. 497 - 517.

Виговская Лилия Николаевна – к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца
ORCID ID 0000-0001-8939-2239

Майданик Игорь Витальевич – к.мед.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца
ORCID ID 0000-0003-0849-0406

Олешко Виктор Федорович – к.мед.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 3 Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца
ORCID ID 0000-0003-2493-2892