

Л.Є. Туманова, О.В. Коломієць

## Гормональна функція жовтого тіла, трофобласта і плаценти у жінок, які завагітніли двійнями після лікування безплідності

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.1(85): 22-29; doi 10.15574/PP.2021.85.22

**For citation:** Tumanova LE, Kolomiets EV. (2021). Hormonal function of the corpus luteum, trophoblast and placenta in pregnant twins who were previously treated for infertility. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(85): 22-29. doi 10.15574/PP.2021.85.22

**Мета** – вивчити гормональну функцію жовтого тіла, трофобласта і плаценти у жінок, які завагітніли двійнями, із різними видами безплідності в анамнезі.

**Матеріали та методи.** Вивчено гормональні показники в 7–14 тижнів вагітності у 87 жінок, вагітних двійнями.

Вивчення гормональних показників проведено в трьох групах (шести підгрупах): I група — вагітні, які мали в анамнезі ендокринну безплідність: Ia — 21 пацієнтка після допоміжних репродуктивних технологій (екстракорпорального запліднення) — ДРТ (ЕКЗ), Ib — 10 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ; II група — вагітні, які мали в анамнезі безплідність запального генезу: IIa — 35 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), IIb — 6 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ; III група — вагітні, які мали в анамнезі поєднану безплідність, запального генезу з ендокринним, IIIa — 10 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), IIIb — 5 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ.

Вивчено вміст плацентарних гормонів у динаміці вагітності в 7–10 та в 11–14 тижнів: естрадіол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін людини (β-ХГЛ) та асоційований з вагітністю плазмопротейн (PAPP-A). Естрадіол, прогестерон визначено імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів системи «Delfia» на аналізаторі «1420 Victor 2» фірми «Perken Elmer» (США); а β-ХГЛ та PAPP-A — імунохемілюмінісцентним методом на тест-системах виробника «Siemens».

**Результати.** Під час динамічного спостереження за гормональними показниками крові жінок усіх трьох груп протягом I триместру виявлено прогресивне збільшення вмісту естрадіолу та прогестерону.

При цьому темпи збільшення вмісту естрадіолу у крові в динаміці вагітності були більшими, ніж прогестерону. При двійнях (після ЕКЗ) зростання прогестерону сягало понад 50%, а естрадіолу — до 30–40% і практично не залежало від чинника безпліддя.

При багатоплідній самостійній вагітності збільшення прогестерону досягало близько 40–60% (найнижчий приріст був при поєднаній безплідності), а зростання естрадіолу — близько 75% і практично не різнилося по групах.

У терміні 7–10 тижнів вагітності концентрація прогестерону була достовірно вищою в жінок після ЕКЗ відносно показників у пацієнток після самостійного запліднення.

У цей термін рівень прогестерону не залежав від форми безплідності. Аналогічні зміни спостерігалися відносно рівня естрадіолу в обстежених жінок. Співвідношення прогестерон/естрадіол практично не різнилося по групах.

Рівень естрадіолу у крові жінок (11–14 тижнів вагітності) також практично не різнився як залежно від форми безплідності, так і від методу запліднення.

У 11–14 тижнів порівняння показників рівня прогестерону показало достовірно високі показники в жінок із багатоплідною вагітністю після ДРТ, що свідчить про інтенсивну гормонопродукуючу функцію за рахунок плацент двох плодів.

Слід зазначити, що при ендокринній та поєднаній безплідності в жінок після ЕКЗ були достовірно вищими показники порівняно зі значеннями в жінок аналогічних груп після самостійного запліднення.

Вміст статевих гормонів і в 7–10 тижнів, і в 11–14 тижнів вагітності в усіх групах після ДРТ був вищим, ніж при вагітності шляхом природного запліднення.

Рівень прогестерону в 11–14 тижнів вагітності двома плодами в жінок після природного запліднення становив  $256,45 \pm 27,6$  нмоль/л, тоді як такий самий показник у вагітних двома плодами після ДРТ дорівнював  $337,5 \pm 26,7$  нмоль/л.

Більш тривале (до 13 тижнів) зниження коефіцієнта прогестерон/естрадіол репрезентує більш виражену відносну прогестеронову недостатність і гіперестрогенію в жінок після ДРТ.

Високі рівні прогестерону в I триместрі вагітності, особливо в жінок після ДРТ (Ia, IIa, IIIa групи) були результатом інтенсивної підтримувальної терапії прогестагенами, що необхідно для забезпечення гестаційного процесу в I триместрі в програмі ДРТ.

Також досліджено показники β-ХГЛ та PAPP-A у жінок в 11–14 тижнів вагітності по групах, як класичні маркери скринінгу природжених вад розвитку плода та ризику виникнення ускладнень вагітності. Так, PAPP-A при вагітностях після ДРТ достовірно не відрізнявся від такого при вагітностях шляхом природного запліднення, але мав тенденцію до підвищення при багатоплідній вагітності.

**Висновки.** У 7–10 тижнів вагітності двійнями після ДРТ у жінок були вищими показники естрадіолу та прогестерону, ніж у вагітних двійнями шляхом природного запліднення. У 11–14 тижнів вагітності двійнями естрадіол не відрізнявся в жінок по групах і не залежав від методу запліднення, а рівень прогестерону був вищим у вагітних після ДРТ. При двійнях (після ДРТ) темп зростання прогестерону був вищим, ніж естрадіолу. При самостійному заплідненні темпи зростання естрадіолу значно випереджали зростання рівня прогестерону у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі.

Концентрація асоційованого з вагітністю плазмопротейну (PAPP-A) при вагітностях після ДРТ достовірно не відрізнялася від такої при вагітностях шляхом природного запліднення і не залежала від фактора виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** естрадіол, прогестерон, β-ХГЛ, PAPP-A, вагітність двійнями після безплідності.

### Hormonal function of the corpus luteum, trophoblast and placenta in pregnant twins who were previously treated for infertility

L.E. Tumanova, E.V. Kolomiets

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of National academy of medical sciences of Ukraine», Kyiv

**Purpose** — to study the hormonal function of the corpus luteum, trophoblast.

**Materials and methods.** We have studied hormonal parameters from 7 to 14 weeks of pregnancy in 87 women with twins.

The study of hormonal parameters was carried out in three groups (six subgroups): Group I — pregnant women who had a history of endocrine infertility: Ia — 21 patients after IVF, Ib — 10 patients who became pregnant on their own after conservative and surgical treatment of infertility, but without IVF; Group II — pregnant women with a history of infertility of inflammatory genesis: IIa — 35 patients after IVF, IIb — 6 patients who became pregnant on their own after conservative and surgical treatment of infertility, but without IVF; Group III — pregnant women who had a history of combined infertility, inflammatory genesis with endocrine, IIIa — 10 patients after IVF, IIIb — 5 patients who became pregnant on their own after conservative and surgical treatment of infertility, but without IVF. The content of placental hormones in the dynamics of pregnancy at 7–10 and 11–14 weeks was studied: estradiol (E2), progesterone, human chorionic gonadotropin (β-hCG) and pregnancy-associated plasmaprotein (PAPP-A).

Determination of E2, progesterone was carried out by enzyme immunoassay using standard kits of the «Delfia» system on an analyzer «1420 Victor 2» from Perken Elmer (USA).  $\beta$ -hCG and PAPP-A were determined by the immunochemiluminescent method using test systems manufactured by Siemens.

**Results.** During dynamic monitoring of hormonal parameters in the blood of women of all three groups during the first trimester, we revealed a progressive increase in the content of estradiol and progesterone.

At the same time, the rate of increase in the content of estradiol in the blood in the dynamics of pregnancy was greater than that of progesterone. With twins (after IVF), the increase in progesterone reached more than 50%, and the increase in estradiol up to 30–40%, practically did not depend on the cause of infertility.

With multiple independent pregnancies, the increase in progesterone reached  $\approx 40$ –60% (the lowest increase was with combined infertility), and the increase in estradiol  $\approx 75\%$  and practically did not differ across groups.

At 7–10 weeks of gestation, the progesterone concentration was significantly higher in women after IVF compared to those in patients after spontaneous fertilization.

In this period, the level of progesterone did not depend on the form of infertility. Similar changes were observed with the level of estradiol in the surveyed women.

The progesterone/estradiol ratio was virtually the same across the groups.

The level of estradiol in the blood of women (11–14 weeks of pregnancy) also practically did not differ, both depending on the form of infertility and the method of fertilization.

At 11–14 weeks, comparing progesterone levels, it is necessary to note reliably high rates in women with multiple pregnancies after IVF, which indicates an intense hormone-producing function due to the placentas of two fetuses.

It should be noted that with endocrine and combined infertility in women after IVF with twins, there were significantly higher rates compared to those of women in similar groups after self-fertilization.

The content of sex hormones at both 7–10 and 11–14 weeks in all groups during pregnancies after IVF was higher than during pregnancies with natural fertilization.

The content of sex hormones at both 7–10 and 11–14 weeks in all groups during pregnancies after IVF was higher than during pregnancies with natural fertilization.

The progesterone level in pregnant women at 11–14 weeks with a two-fetal natural pregnancy was  $256.45 \pm 27.6$  nmol/L, while the same indicator in pregnant women with two fetuses after IVF was  $337.5 \pm 26.7$  nmol/L.

A longer (up to 13 weeks) decrease in the progesterone/estradiol ratio represents a more pronounced relative progesterone deficiency and hyperestrogenism in women after IVF.

High levels of progesterone in the first trimester of pregnancy, especially in women after IVF (Ia, IIa, IIIa groups) were the result of intensive maintenance therapy with progestogens, which is necessary to ensure the gestational process in the I trimester in the IVF program.

We also studied the indicators of  $\beta$ -hCG and PAPP-A in pregnant women 11–14 weeks. by groups, as classic markers of screening for congenital malformations of the fetus and the risk of complications of pregnancy. Thus, PAPP-A in pregnancies after IVF did not significantly differ from pregnancies with natural fertilization, but had a tendency to increase in multiple pregnancies.

**Conclusions.** At 7–10 weeks of pregnancy, women with twins after IVF had higher levels of estradiol and progesterone than in women with twins after natural fertilization. At 11–14 weeks of pregnancy in women with twins, estradiol did not differ between groups and did not depend on the method of fertilization, and the level of progesterone was higher in pregnant women after IVF. With twins (after IVF), the growth rate of progesterone is higher than that of estradiol. With self-fertilization, the growth rate of estradiol significantly outpaced the growth of progesterone levels in pregnant women with a history of endocrine and concomitant infertility.

The concentration of pregnancy-associated plasmaprotein (PAPP-A) in pregnancies after IVF did not significantly differ from pregnancies with natural fertilization and did not depend on the cause of infertility.

The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Key words:** estradiol, progesterone,  $\beta$ -hCG, PAPP-A, twin pregnancy after infertility.

## Гормональная функция жёлтого тела, трофобласта и плаценты у женщин, забеременевших двойнями после лечения бесплодия

Л.Е. Туманова, Е.В. Коломиец

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

**Цель** — изучить гормональную функцию жёлтого тела, трофобласта и плаценты у беременных двойнями женщин с разными видами бесплодия в анамнезе.

**Материалы и методы.** Изучены гормональные показатели в 7–14 недель беременности у 87 женщин, беременных двойнями.

Изучение гормональных показателей проведено в трёх группах (шести подгруппах): I группа — беременные, у которых было в анамнезе эндокринное бесплодие: Ia — 21 пациентка после вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения) — ВРТ (ЭКО), Ib — 10 пациенток, забеременевших самостоятельно после консервативного и хирургического лечения бесплодия, но без ВРТ; II группа — беременные, у которых в анамнезе было бесплодие воспалительного генеза: IIa — 35 пациенток после ВРТ (ЭКО), IIб — 6 пациенток, забеременевших самостоятельно после консервативного и хирургического лечения бесплодия, но без ВРТ; III группа — беременные, у которых было в анамнезе сочетанное бесплодие, воспалительного генеза с эндокринным, IIIa — 10 пациенток после ВРТ (ЭКО), IIIб — 5 пациенток, забеременевших самостоятельно после консервативного и хирургического лечения бесплодия, но без ВРТ.

Изучено содержание плацентарных гормонов в динамике беременности в 7–10 и 11–14 недель: эстрадиол, прогестерон, хорионический гонадотропин человека ( $\beta$ -ХГЧ) и ассоциированный с беременностью плазмотропин (PAPP-A). Определение эстрадиола, прогестерона проведено иммуноферментным методом при помощи стандартных наборов системы «Delfia» на анализаторе «1420 Victor 2» фирмы «Perken Elmer» (США), а  $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A — иммунохемилюминесцентным методом на тест-системах производителя «Siemens».

**Результаты.** При динамическом наблюдении за гормональными показателями в крови женщин всех трёх групп на протяжении I триместра выявлено прогрессивное увеличение содержания эстрадиола и прогестерона.

При этом темпы увеличения содержания эстрадиола в крови женщин в динамике беременности были больше, чем прогестерона. При двойнях (после ЭКО) увеличение прогестерона достигало более 50%, а увеличение эстрадиола — до 30–40% и практически не зависело от причины бесплодия.

При многоплодной самостоятельной беременности увеличение прогестерона достигало около 40–60% (самый низкий прирост был при сочетанном бесплодии), а увеличение эстрадиола — около 75% и практически не отличалось по группам.

В сроке 7–10 недель беременности концентрация прогестерона была достоверно выше у женщин после ЭКО по сравнению со значениями у пациенток после самостоятельного оплодотворения.

В этом сроке уровень прогестерона не зависел от формы бесплодия. Аналогичные изменения наблюдались и с уровнем эстрадиола у обследованных женщин.

Соотношение прогестерон/эстрадиол практически не отличалось по группам.

Уровень эстрадиола в крови женщин (11–14 недель беременности) также практически не отличался, как в зависимости от формы бесплодия, так и от метода оплодотворения.

В 11–14 недель беременности сравнение показателей прогестерона показало достоверно высокие показатели у женщин с многоплодной беременностью после ВРТ, что свидетельствует об интенсивной гормонопродуцирующей функции за счёт плацент двух плодов.

Необходимо отметить, что при эндокринном и сочетанном бесплодии у женщин после ЭКО двойнями были достоверно выше показатели относительно значений у женщин аналогичных групп после самостоятельного оплодотворения.

Содержание половых гормонов и в 7–10, и в 11–14 недель беременности во всех группах после ВРТ было выше, чем при беременности путем естественного оплодотворения.

Уровень прогестерона в 11–14 недель беременности двумя плодами у женщин после естественного оплодотворения был  $256,45 \pm 27,6$  нмоль/л, тогда как такой же показатель у беременных двумя плодами после ВРТ составил  $337,5 \pm 26,7$  нмоль/л.

Более длительное (до 13 недель) снижение коэффициента прогестерон/эстрадиол презентует более выраженную относительную прогестероновую недостаточность и гиперестрогению у женщин после ВРТ.

Высокие уровни прогестерона в I триместре беременности, особенно после ВРТ (Ia, IIa, IIIa группы), были результатом интенсивной поддерживающей терапии прогестагенами, что необходимо для обеспечения гестационного процесса в I триместре в программе ВРТ.

Также исследованы показатели  $\beta$ -ХГЧ и RAPP-A в 11–14 недель беременности по группам, как классические маркеры скрининга врожденных пороков развития плода и риска возникновения осложненной беременности, но имел тенденцию к повышению при многоплодной беременности.

**Выводы.** В 7–10 недель беременности двойнями после ВРТ у женщин имели место более высокие показатели эстрадиола и прогестерона, чем у беременных двойнями после естественного оплодотворения. В 11–14 недель беременности двойнями эстрадиол не отличался у женщин по группам и не зависел от метода оплодотворения, а уровень прогестерона был выше у беременных после ВРТ. При двойнях (после ВРТ) темп роста прогестерона был выше, чем эстрадиола. При самостоятельном оплодотворении темпы роста эстрадиола значительно опережали рост уровня прогестерона у беременных с эндокринным и сочетанным бесплодием в анамнезе.

Концентрация ассоциированного с беременностью плазмопротейна (RAPP-A) при беременностях после ВРТ достоверно не отличалась от беременностей путем естественного оплодотворения и не зависела от причины бесплодия.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом указанного в работе учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие женщин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Ключевые слова:** эстрадиол, прогестерон,  $\beta$ -ХГЧ, RAPP-A, беременность двойнями после бесплодия.

На сьогодні вивчення гормональної функції жовтого тіла, трофобласта і плаценти є дуже доцільним.

Під час вагітності плацента продукує основні білкові гормони, кожен з яких відповідає певному гіпофізарному або гіпоталамічному гормону і має схожі біологічні та імунологічні властивості [4]. Так, хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) є важливим біомаркером для виявлення вагітності та пов'язаних із вагітністю розладів, а також корисним онкомаркером, особливо в лікуванні трофобластичної хвороби та новоутворень статевих клітин. Він також є складовою деяких пренатальних скринінгових тестів на синдром Дауна [12].

Хоріонічний гонадотропін — «гормон вагітності», є глікопротеїном, схожий за дією з лютеїнізуючим гормоном. Подібно до всіх глікопротеїнів, він складається з двох ланцюгів:  $\alpha$  і  $\beta$ . Виділяють інтактний ХГЛ ( $\alpha/\beta$ -гетеродимер) і вільну  $\beta$ -субодиницю ХГЛ.  $\alpha$ -субодиниця — практично ідентична у всіх глікопротеїнів, а  $\beta$ -субодиниця — унікальна для кожного гормону [1].

У регулярній «інтактній» гетеродимерній формі він виробляється майже виключно трофобластом, точніше, цитотрофобластом і синцитіотрофобластом зрілої плаценти [9].

Протягом перших тижнів вагітності інтактний гетеродимерний ХГЛ є переважною формою ХГЛ у крові матері, що становить  $>95\%$  загального ХГЛ у кровообігу матері. Вільна  $\beta$ -субодиниця ХГЛ становить  $<10\%$  загальної кількості ХГЛ у материнській крові на дуже ранніх термінах вагітності та зменшується приблизно до  $0,5\text{--}2\%$  після 8-го тижня [10].

У регулярній «інтактній» гетеродимерній формі він виробляється майже виключно трофобластом, точніше, цитотрофобластом і синцитіотрофобластом зрілої плаценти [9].

Протягом перших тижнів вагітності інтактний гетеродимерний ХГЛ є переважною формою ХГЛ у крові матері, що становить  $>95\%$  загального ХГЛ у кровообігу матері. Вільна  $\beta$ -субодиниця ХГЛ становить  $<10\%$  загальної кількості ХГЛ у материнській крові на дуже ранніх термінах вагітності та зменшується приблизно до  $0,5\text{--}2\%$  після 8-го тижня [10].

За нормальної вагітності пікові показники становлять приблизно від 20 тис. до 100 тис. МО/л, тому ХГЛ у сироватці крові зазвичай не виявляється через 4–6 тижнів після вагітності [11].

Вільна  $\alpha$ -ХГЛ становить  $<10\%$  від загальної кількості циркулюючого ХГЛ у I триместрі, але збільшується протягом усієї вагітності, досягаючи  $30\text{--}60\%$  до терміну пологів [13].

Хоріонічний гонадотропін людини — це результат взаємодії статевих стероїдів, цитокінів, рилізінг-гормону, факторів росту, інгібіну та активіну. ХГЛ з'являється на 8-й день після овуляції, через день після імплантації. Функції ХГЛ надзвичайно чисельні: він підтримує розвиток і функцію жовтого тіла вагітності до 7 тижнів, бере участь у продукції стероїдів плодом: дегідроепіандростерон-сульфату фетальною зоною наднирників та тестостерону яєчками плода чоловічої статі, таким чином впливаючи на формування статі. Виявлена експресія гену ХГЛ у тканинах плода: нирках, наднирниках, що вказує на участь ХГЛ у розвитку цих органів. Вважають, що він має імуносупресивну дію і є одним з основних компонентів «блокуючих властивостей сироватки», попереджаючи відторгнення, чужерідного плода для імунної системи матері. Рецептори до ХГЛ знайдені в міометрії та його судинах; імовірно, що ХГЛ відіграє не останню роль у регуляції функції матки та вазодилатації.

Крім того, рецептори до ХГЛ експресуються в щитоподібній залозі, що пояснює стимулюючу активність цього органу під впливом ХГЛ [14].

Вагітні жінки, які виношують дитину з трисомією 21 (синдромом Дауна), мають підвищену концентрацію ХГЛ та  $\beta$ -ХГЛ у сироватці крові. Визначення ХГЛ або  $\beta$ -ХГЛ разом з  $\alpha$ -фетопротейном, інгібіном-А та естріолом у материнській сироватці широко використовуються для скринінгу синдрому Дауна у II триместрі, тоді як визначення  $\beta$ -ХГЛ та білка РАРР-А плазми крові в поєднанні з вимірюванням товщини шийної складки застосовується для скринінгу в I триместрі [2].

Біохімічний скринінг I триместру вагітності, «подвійний тест» (вільна  $\beta$ -ХГЛ і РАРР) проводиться для оцінки ризику можливої хромосомних аномалій плода (синдрому Дауна, Едвардса та Патау). Дослідження проводиться між 9-м і 13-м тижнями + 6 днів вагітності. Оптимальні терміни проведення дослідження — від 11 до 13 тижнів вагітності. При направленні заповнюється спеціальний бланк, в якому зазначаються індивідуальні дані вагітної (вік, вага, наявність додаткових чинників ризику) та результати ультразвукового дослідження — УЗД (дата УЗД, КТР, кількість плодів, термін вагітності на УЗД) [3].

Асоційований із вагітністю протеїн А плазми (РАРР-А) належить до цинкзмісних ферментів. Під час вагітності він у великих кількостях виробляється фібробластами у зовнішньому шарі плаценти і децидуальної оболонки та виявляється в материнському кровотоку у вигляді високомолекулярної білкової фракції. Фермент РАРР-А відщеплює від інсуліноподібного фактора росту білкові фрагменти і підвищує його біологічну активність, завдяки цьому забезпечується повноцінний ріст і розвиток плаценти. Крім цього, він здатний інактивувати деякі ферменти в крові (трипсин, еластазу, плазмін) і модулювати імунну відповідь материнського організму. Його вміст у крові зростає з прогресуванням вагітності. Він суттєво не залежить від таких параметрів, як стать і маса тіла дитини. Тільки в період інтенсивного формування плаценти (7–14-й тиждень вагітності) відмічається сильний взаємозв'язок між рівнем РАРР-А і концентрацією естрадіолу. Після пологів РАРР-А швидко знижується протягом декількох днів [5].

При хромосомних аномаліях із вадами розвитку плода концентрація РАРР-А в крові значно зменшується з 8-го по 14-й тиждень

вагітності. Найбільш різке зниження відмічається при трисоміях по 21-й, 18-й і 13-й хромосомах. При синдромі Дауна показник РАРР-А на порядок нижчий, ніж у нормі. Ще більш різко рівень РАРР-А в сироватці крові матері падає за наявності у плода генетичної патології з чисельними вадами розвитку — синдромі Корнеллі де Ланге. Після 14-го тижня вагітності цінність даного показника як маркера ризику хромосомних аномалій втрачається, оскільки рівень відповідає нормі, навіть при патології [6].

Низький показник РАРР-А у I триместрі вказує на підвищений ризик розвитку ускладнень вагітності.

У недавньому багатоцентровому дослідженні біохімічний скринінг I триместру з цими маркерами протягом 11, 12 і 13 тижнів вагітності дав показники точності виявлення генетичних аномалій відповідно 87%, 85% і 82%, а показник хибно позитивних результатів становив 5%. Скринінг II триместру на 15–18-му тижнях вагітності за допомогою АФП,  $\beta$ -ХГЛ, естріолу дав рівень виявлення 81%. Вищі показники виявлення були отримані при поєднанні скринінгу I та II триместру [8].

Максимальний рівень ХГЛ спостерігається у 8–10 тижнів вагітності, залишаючись таким до 34 тижнів.

Другим основним гормоном, необхідним для сприятливого настання, перебігу і завершення вагітності, є прогестерон. До 7 тижнів гестації основним джерелом прогестерону є жовте тіло вагітності. У перші тижні вагітності прогестерон знаходиться на рівні II фази менструального циклу.

Прогестерон є проміжною ланкою в біосинтезі естрогенів і андрогенів в яєчниках, наднирниках і плаценті. Основна кількість прогестерону утворюється в плаценті з холестеролу матері. Далі холестерол перетворюється в прегненолон. Синтезований у плаценті прогестерон, потрапляючи до кори наднирників плода і матері, перетворюється в альдостерон, 17  $\alpha$ -гідроксипрогестерон і кортизол [7].

З 5-го по 7-й тиждень вагітності функція жовтого тіла знижується (перше зниження рівня прогестерону). Хоріон на цей час ще морфологічно і функціонально незрілий і не виробляє достатньої кількості прогестерону, тому перші ознаки загрози переривання проявляються, частіше за все, саме в 5–7 тижнів. Друге більш виражене зниження рівня прогестерону спостерігається у 8–9 тижнів, а за недостатності лютеїнової фази — і раніше; необхідний для

підтримки вагітності рівень прогестерону плацента забезпечує в пізніші терміни (10–12 тижнів) [1,7].

Перехід продукції прогестерону від жовтого тіла до плаценти відбувається в 7–9 тижнів вагітності і характеризується зниженням його вироблення в цей термін. Усе це обумовлює більш виражений і тривалий спад рівня прогестерону, саме тому переривання вагітності найчастіше відбувається на 7–8-му тижні гестації. У цей термін концентрація прогестерону в тканинах міометрію в 3 рази вища, ніж у плазмі крові матері. Після 10-го тижня рівень прогестерону підвищується, гормон надходить до материнського кровотоку. Внесок плода в синтез прогестерону незначний. У децидуальній слизовій і оболонках плідного міхура цей гормон також синтезується і метаболізується. Найчастіше вагітність переривається при ендокринних формах невиношування в термінах від 7–9 до 12 тижнів [4,12].

Передача функції продукції прогестерону від яєчника до плацентарних структур (синцитіотрофобласта) і характерні для неї падіння продукції прогестерону називають «лютеоплацентарною зміною». Відомо, що вміст прогестерону в плазмі крові жінок із фізіологічною вагітністю в 2 рази вищий, у тканинах матки — в 200 разів вищий, кількість рецепторів прогестерону і естрадіолу в цитозольних і ядерних фракціях значно вища, ніж при невиношуванні [5,9].

Після 10 тижнів рівень прогестерону підвищується. При доношеній вагітності плацента здатна синтезувати до 250 мг прогестерону. Більшість прогестерону, який продукується плацентою, надходить до материнського кровотоку. На відміну від естрогенів, продукція прогестерону не залежить від: попередників, матково-плацентарної перфузії, стану плода і навіть того, живий плід чи ні. Це відбувається тому, що внесок плода в синтез прогестерону незначний. В децидуі і оболонках також синтезується і метаболізується прогестерон [3,11].

Під час вагітності утворюється велика кількість естрогенів і після 5–7 тижнів вагітності більшість із них продукується плацентою, зокрема, синцитіотрофобластом. Для синтезу естрогенів плацентою необхідно, щоб до неї з організму матері й плода надходили попередники естрогенів. Естрогени продукуються плацентою за рахунок дуже могутньої P-450 ароматизуючої системи. Завдяки цій системі в плаценті синтезуються естрогени з андрогенів:

ДГЕА-С (дегідроепіандростерон-сульфат), який надходить від плода, перетворюється в ДГЕА під дією сульфатази в плаценті, потім — в андростендіон-тестостерон-естрон і 17 $\beta$ -естрадіол [2,10].

Основним естрогеном під час вагітності є не естрон і естрадіол, а естріол, який має низьку активність, але продукується в дуже великих кількостях, а його вплив значно більший, ніж інших естрогенів [3,13].

Наднирники плода, поряд із плацентою, відіграють також ключову роль у синтезі естрогенів. Так, при аненцефалії плода, коли у нього відсутні нормальні наднирники, рівень естрогенів у крові матері надзвичайно низький. Якщо під час вагітності рівні естрогенів і естрадіолу збільшуються в 100 разів, то рівень естріолу — в 1000 разів [6,14].

Отже, у продукції стероїдних гормонів під час вагітності беруть участь: жовте тіло яєчника; плацента, яка перетворюється в «лабораторію»; кора наднирників плода; печінка плода [2,8].

Контроль гормонпродукуючої функції плаценти здійснюється хоріонічним гонадотропіном і багаточисленними факторами росту. Таким чином, плацента перетворюється в самостійний гормонпродукуючий орган [3,7].

**Мета** дослідження — вивчити вміст плацентарних гормонів у динаміці вагітності в 7–10 та 11–14 тижнів: естрадіол, прогестерон,  $\beta$ -ХГЛ і РАРР-А, у жінок, які завагітніли двійнями після лікування безплідності.

## Матеріали та методи дослідження

Вивчено гормональні показники з 7-го по 14-й тижні вагітності у 87 жінок, вагітних двійнями.

В основу розподілу вагітних двійнями на групи покладено спосіб запліднення: Іа, Іаа, ІІа — 66 жінок (архів репродуктивної клініки «Надія»), які мали в анамнезі ендокринну, запального генезу та поєднану безплідність, але, незважаючи на лікування, завагітніли тільки після допоміжних репродуктивних технологій (екстракорпорального запліднення) — ДРТ (ЕКЗ); Іб, Ібб, ІІб — 21 пацієнтка, яка мала в анамнезі ендокринну, запального генезу та поєднану безплідність, але завагітніла самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності і без ДРТ (архів ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової»).

Вивчення гормональних показників проведено в трьох групах (шести підгрупах): І група — вагітні, які мали в анамнезі ендокринну без-

плідність: Ia – 21 пацієнтка після ДРТ (ЕКЗ), Ib – 10 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ; II група – вагітні, які мали в анамнезі безплідність запального генезу: IIa – 35 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), IIб – 6 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ; III група – вагітні, які мали в анамнезі поєднану безплідність, запального генезу з ендокринним, IIIa – 10 пацієнток після ДРТ (ЕКЗ), IIIб – 5 пацієнток, які завагітніли самостійно після консервативного та хірургічного лікування безплідності, але без ДРТ.

До I групи з ендокринною безплідністю в анамнезі залучено вагітних із: синдромом полікістозних яєчників, гіперпролактинемією та їх поєднанням. До II групи із запальним генезом безплідності залучено вагітних, які мали в анамнезі: позаматкові вагітності, сактосальпінгси, хронічні рецидивні сальпінгоофрити, хронічні метрити. До III групи залучено найтяжчих пацієнток, які мали в анамнезі поєднання гормонального (синдрому полікістозних яєчників та гіперпролактинемії) та запального факторів безплідності перед цією вагітністю.

Вивчено вміст плацентарних гормонів у динаміці вагітності в 7–10 і 11–14 тижнів: естрадіол, прогестерон, β-ХГЛ і РАРР-А. Визначення естрадіолу, прогестерону проведено імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів системи «Delfia» на аналізаторі «1420 Victor 2» фірми «Perken Elmer» (США), а β-ХГЛ та РАРР-А – імунохемилюмінісцентним методом на тест-системах виробника «Siemens».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження

ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

### Результати дослідження та їх обговорення

Вивчено особливості балансу статевих гормонів і білоксинтезуючої функції трофобласта в I триместрі. Проведено гормональний моніторинг за функцією жовтого тіла і трофобласта та проаналізовано результати біохімічних маркерів плода у 87 вагітних.

При динамічному спостереженні за гормональними показниками крові жінок усіх трьох груп протягом I триместру виявлено прогресивне збільшення вмісту естрадіолу та прогестерону (табл. 1).

При цьому темпи збільшення вмісту естрадіолу у крові в динаміці вагітності були більшими, ніж прогестерону. При двійнях (після ЕКЗ) зростання прогестерону сягало понад 50%, а естрадіолу – до 30–40% і практично не залежало від фактора безпліддя (рис. 1,2).

При багатоплідній самостійній вагітності збільшення прогестерону сягало близько 40–60% (найнижчий приріст був при поєднаній безплідності), а естрадіолу – близько 75% і практично не різнилося по групах.

У терміні 7–10 тижнів вагітності концентрація прогестерону була достовірно вищою в жінок після ЕКЗ відносно показників у пацієнток після самостійного запліднення.

У цей термін рівень прогестерону не залежав від форми безплідності. Аналогічні зміни спостерігалися відносно рівня естрадіолу в обстежених жінок.

Такі високі показники гормонів у вагітних після ЕКЗ, імовірно, пов'язані з інтенсивнішою

Таблиця 1

Концентрація прогестерону та естрадіолу в 7–10 тижнів вагітності по групах, нмоль/л

| Група обстежених | Кількість плодів | Естрадіол            | Прогестерон             | Співвідношення прогестерон/естрадіол |
|------------------|------------------|----------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| Ia, n=21         | два              | 9,6±0,8 <sup>а</sup> | 226,3±14,2 <sup>а</sup> | 23,6±1,7                             |
| Iб, n=10         | два              | 6,6±0,75             | 152,3±14,3              | 23,1±1,9                             |
| IIa, n=35        | два              | 9,8±1,1 <sup>а</sup> | 233,2±13,3 <sup>а</sup> | 23,8±1,2                             |
| IIб, n=6         | два              | 6,4±0,8              | 149,4±14,7              | 23,3±1,8                             |
| IIIa, n=10       | два              | 9,0±1,2 <sup>а</sup> | 237,5±12,5 <sup>а</sup> | 26,4±1,0 <sup>а</sup>                |
| IIIб, n=5        | два              | 6,8±1,1              | 157,4±12,4              | 23,1±1,1                             |

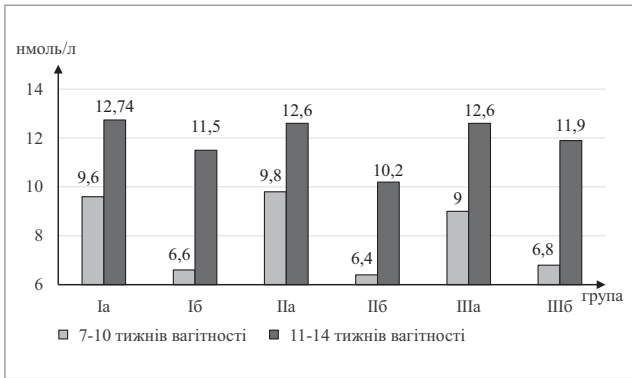
Примітка: <sup>а</sup> – різниця достовірна між показниками підгрупи а та підгрупи б.

Таблиця 2

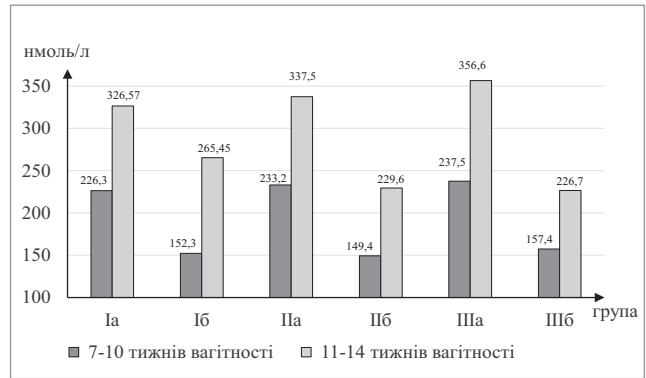
Концентрація прогестерону та естрадіолу в 11–14 тижнів вагітності по групах, нмоль/л

| Група обстежених | Кількість плодів | Естрадіол | Прогестерон              | Співвідношення прогестерон/естрадіол |
|------------------|------------------|-----------|--------------------------|--------------------------------------|
| Ia, n=21         | два              | 12,74±1,2 | 326,57±32,3 <sup>а</sup> | 25,6±3,2                             |
| Iб, n=10         | два              | 11,5±0,75 | 256,45±27,6              | 22,3±3,6                             |
| IIa, n=35        | два              | 12,6±1,0  | 337,5±26,7 <sup>а</sup>  | 26,8±2,6                             |
| IIб, n=6         | два              | 10,2±0,8  | 229,6±19,6               | 22,5±2,4                             |
| IIIa, n=10       | два              | 12,6±1,0  | 356,6±24,2 <sup>а</sup>  | 28,3±2,4                             |
| IIIб, n=5        | два              | 11,9±0,75 | 226,7±24,5               | 19,1±3,2                             |

Примітка: <sup>а</sup> – різниця достовірна між показниками підгрупи а відносно підгрупи б.



**Рис. 1.** Концентрація естрадіолу у вагітних по групах, нмоль/л



**Рис. 2.** Концентрація прогестерону у вагітних по групах, нмоль/л

(масивною) підтримувальною терапією прогестинами.

Співвідношення прогестерон/естрадіол практично не різнилося по групах.

Рівень естрадіолу в крові жінок (11–14 тижнів вагітності) також практично не різнився як залежно від форми безплідності, так і від методу запліднення.

У 11–14 тижнів вагітності порівняння показників рівня прогестерону показало достовірно високі показники в жінок із багатоплідною вагітністю після ДРТ, що свідчить про інтенсивну гормонпродукуючу функцію за рахунок плацент двох плодів.

Слід зазначити, що при ендокринній та поєднаній безплідності в жінок після ЕКЗ були достовірно вищими показники відносно значень жінок аналогічних груп після самостійного запліднення.

Вміст статевих гормонів і в 7–10, і в 11–14 тижнів вагітності в усіх групах при вагітностях після ДРТ був вищим, ніж при вагітності шляхом природного запліднення.

Підвищення вмісту естрадіолу в крові жінок у програмах ДРТ більшість дослідників пов'язують зі станом суперовуляції та захватом клітин

гранульози при одержанні яйцеклітини. А рівень прогестерону в 11–14 тижнів вагітності двома плодами у жінок після природного запліднення був  $256,45 \pm 27,6$  нмоль/л, тоді як такий самий показник у вагітних двома плодами після ДРТ становив  $337,5 \pm 26,7$  нмоль/л (табл. 2).

Слід зазначити, що більш тривале (до 13 тижнів) зниження коефіцієнта прогестерон/естрадіол репрезентує більш виражену відносну прогестеронову недостатність і гіперестрогенію у вагітних після ДРТ.

Високі рівні прогестерону в I триместрі вагітності, особливо після ДРТ (Ia, IIa, IIIa групи), були результатом інтенсивної підтримувальної терапії прогестагенами, що необхідно для забезпечення гестаційного процесу в I триместрі в програмі ДРТ.

Також досліджено показники  $\beta$ -ХГЛ та РАРР-А в 11–14 тижнів вагітності по групах, як класичні маркери скринінгу природжених вад розвитку плода та ризику виникнення ускладнень вагітності (табл. 3). Так, РАРР-А при вагітностях після ДРТ достовірно не відрізнявся від такого при вагітностях шляхом природного запліднення, але мав тенденцію до підвищення при багатоплідній вагітності.

Вміст  $\beta$ -ХГЛ в 11–14 тижнів вагітності двома плодами в усіх групах жінок був вищим у 1,5–2 рази. Так, рівень  $\beta$ -ХГЛ в 11–14 тижнів вагітності в жінок Ia групи становив  $46359,4 \pm 360,7$  нмоль/л (табл. 3). Після ДРТ цей показник був вищим, ніж у вагітних із природним заплідненням. Найвищі показники спостерігалися в групі ендокринної безплідності.

Оскільки основна біологічна роль ХГЛ у I триместрі вагітності полягає в стимуляції синтезу прогестерону жовтим тілом і трофобластом, а досить стабільний рівень ХГЛ у крові всіх обстежених жінок після ДРТ (Ia, IIa,

Таблиця 3

**Показники  $\beta$ -ХГЛ та РАРР-А в 11–14 тижнів вагітності по групах, мОд/мл**

| Група обстежених | Кількість плодів | РАРР-А        | $\beta$ -ХГЛ                        |
|------------------|------------------|---------------|-------------------------------------|
| Ia, n=21         | два              | $2,8 \pm 0,4$ | $46359,4 \pm 360,7^{\Delta}$        |
| Ib, n=10         | два              | $2,6 \pm 0,6$ | $32540,4 \pm 325,8^{\Delta}$        |
| IIa, n=35        | два              | $2,5 \pm 0,5$ | $44214,9 \pm 460,4^{\Delta, \circ}$ |
| IIb, n=6         | два              | $2,7 \pm 0,5$ | $32212,5 \pm 330,5^{\circ}$         |
| IIIa, n=10       | два              | $2,8 \pm 0,5$ | $45670 \pm 535,5^{\Delta}$          |
| IIIb, n=5        | два              | $2,4 \pm 0,5$ | $23540 \pm 340,5^{\Delta}$          |

Примітки:  $\Delta$  – різниця достовірна між показниками підгрупи а відносно підгрупи б;  $^{\circ}$  – різниця достовірна відносно II групи;  $^{\Delta}$  – різниця достовірна відносно III групи.

Ша групи) може бути обумовлений підтримувальною терапією прогестероном і його високою концентрацією в крові.

Показники естрадіолу, прогестерону,  $\beta$ -ХГЛ та РАРР-А достовірно не різнилися по групах залежно від способу запліднення.

## Висновки

1. У 7–10 тижнів вагітності двійнями в жінок після ДРТ були вищими показники естрадіолу та прогестерону, ніж у вагітних двійнями після природного запліднення, що, найімовірніше, пов'язано з недавньою стимуляцією овуляції та інтенсивною терапією, спрямованою на збереження вагітності.

2. У 11–14 тижнів вагітності двійнями в жінок естрадіол не різнився по групах і не залежав від методу запліднення, а рівень проге-

стерону був вищим у вагітних після ДРТ, оскільки ця категорія жінок застосовувала вищі дози препаратів прогестерону.

3. При двійнях (після ДРТ) темп зростання прогестерону був вищим, ніж естрадіолу, що пов'язано з інтенсивною прогестероновою підтримкою.

4. При самостійному заплідненні темпи зростання естрадіолу значно випереджали підвищення рівня прогестерону у вагітних з ендокринною та поєднаною безплідністю в анамнезі, що пов'язано з інтенсивною прогестероновою підтримкою.

5. Концентрація РАРР-А при вагітностях після ДРТ достовірно не відрізнялася від такої при вагітностях шляхом природного запліднення і не залежала від фактора безплідності.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Antypkin YuH, Zadorozhna TD, Parnytska OI. (2016). Patolohiia platsenty (suchasni aspekty). Kyiv: NAMN Ukrainy DU «ІПАМ НАМНУ»: 124. [Антипкін ЮГ, Задорожна ТД, Парницька ОІ. (2016). Патологія плаценти (сучасні аспекти). Київ: НАМН України ДУ «ІПАМ НАМНУ»: 124].
- Bukowski R, Hansen NI, Pinar H, Willinger M, Reddy UM, Parker CB et al. (2017). Altered fetal growth, placental abnormalities and stillbirth. Plos One. 12: e0182874. doi. org/10.1371/journal.pone.0182874.
- Da Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M et al. (2007). Progesteron and the risk of preterm birth among women with a short cervix. Eng G Med. 357 (5): 462–469.
- Hopchuk OM. (2016). Dyferentsiiovanyi pidkhid do zastosuvannia proghesteronu v akushersko-ginekologichnii praktysi. Zdorove zhenshchiny. 2: 36–41. [Голчук ОМ. (2016). Диференційований підхід до застосування прогестерону в акушерсько-гінекологічній практиці. Здоров'я жінчини. 2: 36–41].
- Jones CJ, Carter AM, Allen WR, Wilsher SA. (2016). Morphology, histochemistry and glycosylation of the placenta and associated tissues in the European hedgehog (Erinaceus europaeus). Placenta. 48: 1–12. doi: 10.1016/j.placenta. 2016.09.010.
- Khong TY, Mooney E, Nikkels PGJ, Morgan TK, Gordijn SJ. (2019). Pathology of the placenta. A Practical Guide. Springer Nature Switzerland. URL: [https://t.me/MBS\\_MedicalBooksStore](https://t.me/MBS_MedicalBooksStore).
- Khong TY, Mooney EE, Ariel L et al. (2016). Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam placental workshop group consensus statement. Arch Pathol Lab Med. 140: 698–713. doi: 10.5858/arpa. 2015-0225-CC. Epub 2016 May 25.
- Khong TY, Ting M, Gordijn SJ. (2017). Placental pathology and clinical trials: histopathology data from prior and study pregnancies may improve analysis. Placenta. 52: 58–61. doi. org/10.1016/j.placenta.2017.02.014.
- Lihachyov VK. (2012). Gormonalnaya diagnostika v praktike akushera-ginekologa. K: 154. [Лихачёв ВК. (2012). Гормональная диагностика в практике акушера-гинеколога. К: 154].
- Lub'iana SS, Makahonova VV, Lytkin RO. (2012). Riven vilnoho estriolu u vahitnykh iz zahrozoiu peredchasnykh polohiv. Ukr med alm. 15 (5): 111–112. [Луб'яна СС, Макагонова ВВ, Литкін РО. (2012). Рівень вільного естріолу у вагітних із загрозою передчасних пологів. Укр мед альм. 15 (5): 111–112].
- Nagornaya VF. (2013). Endogennyi progesteron i progestiny v obespechenii fiziologicheskoy beremennosti, v profilaktike i lechenii yёu oslozhneniy. Reproduct. endokrinologiya. 5: 42–48. [Нагорная ВФ. (2013). Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, в профилактике и лечении её осложненных. Репродукт. эндокринология. 5: 42–48].
- Raymond W, Redline MD. (2015). Classification of placental lesions. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 213 (4): S21–S28. doi: 10.1016/j.ajog.2015.05.056.
- Sahautdinova IV, Lozhkina LR. (2014). Immunomoduliruyushchaya rol progesterona v terapii ugrozyi preryvaniya beremennosti. Med vestn Bashkortostana. 9: 96–99. [Сахаутдинова ИВ, Ложкина ЛР. (2014). Иммуномодулирующая роль прогестерона в терапии угрозы прерывания беременности. Мед вестн Башкортостана. 9: 96–99].
- Semenyina NB. (2012). Osoblyvosti perebihu vahitnosti i polohiv u zhinkov z hiperandroheniiamy yaiechnykovocho ta nadnyrnykovocho henezu, prekontseptsiiina pidhotovka i prohnozuvannia uskladnen: avtoref. dys. na zdobuttia stupenia doktora med. nauk: spets. 14.01.01. Akusherstvo i hinekolohiia. L: 36. [Семенина ГБ. (2012). Особенности перебігу вагітності і пологів у жінок з гіперандрогеніями яєчникового та наднирничкового генезу, прекоцепційна підготовка і прогнозування ускладнень: автореф. дис. на здобуття ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.01. Акушерство і гінекологія. Л: 36].

## Відомості про авторів:

**Туманова Лариса Євгенівна** — д.мед.н., проф., зав. відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-22-31. <https://orcid.org/0000-0002-4202-943X>.

**Коломієць Олена Володимирівна** — к.мед.н., ст.н.с. відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві ДУ «ІПАГ імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-22-31. <https://orcid.org/0000-0003-4511-1663>.

Стаття надійшла до редакції 16.10.2020 р.; прийнята до друку 17.03.2021 р.