

Э.К. АЙЛАМАЗЯН, Е.К. КОМАРОВ,
О.Н. АРЖАНОВА, Ю.М. ПАЙКАЧЕВА

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН,
г. Санкт-Петербург

ГОРМОНАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЯИЧНИКОВ И ПЛАЦЕНТЫ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Изучено содержание эстрадиола (Э) и прогестерона (П) в крови иммуноферментным методом у 178 женщин с одноплодной беременностью (ОБ) и у 39 с беременностью двойней (БД), наступившей после ЭКО.

Установлено, что при неосложненной ОБ после ЭКО содержание Э и П в крови соответствует показателям в контрольной группе во все изученные сроки. При ОБ, осложненной угрожающим выкидышем в I триместре, достоверно сниженное содержание Э и П в крови отражает недостаточность желтого тела и формирующейся плаценты. При угрозе выкидыша двойней в I триместре достоверно снижено содержание П в крови. Полученные результаты являются обоснованием дифференцированного подхода к терапии угрожающего выкидыша при одноплодной и многоплодной беременности, наступившей в результате ЭКО.

В последние годы круг проблем, связанных с методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), расширился вследствие появившихся сведений о неблагоприятном течении беременностей, наступивших в результате ЭКО. Согласно данным Всемирного отчета по методам вспомогательной репродукции [5], только около 70% клинических беременностей после ЭКО заканчивается живорождением, причем в 19,5-37,6% случаев – преждевременными родами [2, 5, 6]. Частота спонтанных аборт в сроки до 20 недель беременности достигает 18-44,4% [1, 2, 3, 4, 5, 6]. До 75% беременностей протекает с угрозой прерывания [4].

Значительное количество преждевременных родов и поздних выкидышей после ЭКО частично связано с повышенной частотой многоплодных беременностей, достигающей 22-28% [1, 4, 5]. Действительно, по данным НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН [1] частота преждевременных родов двойней после ЭКО (33,3%) сопоставима с показателем в группе женщин со спонтанно наступившей многоплодной беременностью (44,1%). Однако и в первую половину беременности двойней после ЭКО частота угрожающего прерывания беременности (73,9%) в 3 раза превышала соответствующий показатель (24%) у женщин со спонтанно наступившей многоплодной беременностью. Течение ранних сроков одноплодной беременности после ЭКО также характеризовалось высокой частотой самопроизвольных выкидышей (25,3%) и нераз-

вивающихся беременностей (12,4%), намного превышающей соответствующие популяционные показатели.

Приведенные данные позволяют считать, что одной из причин осложненного течения беременности после ЭКО может быть гормональная недостаточность яичников и плаценты, развивающаяся несмотря на проведение поддерживающей беременности терапии начиная с предимплантационного периода. Задача работы состояла в изучении гормональной функции яичников и плаценты при беременности, наступившей после ЭКО, и в оценке адекватности поддерживающей беременность гормональной терапии.

Под наблюдением находилось 217 женщин, у которых беременность наступила в результате ЭКО. У 178 женщин беременность была одноплодной (1-я гр.), 39 были беременны двойней (2-я гр.). Средний возраст пациенток 1-ой гр. составлял $32,7 \pm 4,8$ лет, 2-ой гр. – $31,2 \pm 3,3$ года. Показанием для ЭКО у всех пациенток явилось трубно-перитонеальное бесплодие, которое сочеталось с гормональной недостаточностью яичников (ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы) у 33,9% женщин 1-ой гр. и у 42,8% женщин 2-ой гр.

Изучение соматического анамнеза у пациенток ЭКО выявило высокий процент аппендэктомии в анамнезе, хронического тонзиллита, патологии сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем, а также заболеваний щитовидной железы, которые наблюда-



Уровень эстрадиола в сыворотке крови у женщин при одноплодной беременности после ЭКО

Срок беременности (недели)	Эстрадиол, пмоль/л		
	Группа с угрожающим выкидышем, n=20	Группа без угрожающего выкидыша, n=20	Группа сравнения, n=25
7-12 недель	2009,7±333,5 ***, xxx	5372,3± 777,6	5656,8±742,4
13-19 недель	14402,1±3212,2	15164,0±1440,4	17659,5±1451,0
20-28 недель	29708,3±5871,5	27686,3±3106,8	33283,9±2300,1

*** – $p < 0,001$ по отношению к группе сравнения; xxx – $p < 0,001$ по отношению к группе 1 (без угрозы)

лись у каждой пятой женщины. Особенностью эндокринного статуса этого контингента женщин явилась высокая частота гормональной недостаточности яичников (68,3%), проявляющейся у 82,1% больных недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, а у 16,6% – ановуляцией. Вторичным бесплодием страдала каждая вторая пациентка из группы ЭКО (54,5%). Длительность бесплодия колебалась от 1 до 22 лет, и в среднем составила $8,3 \pm 0,4$ года. Несмотря на то, что более чем у половины больных бесплодие было вторичным, 93,5% беременных были первородящими.

Изучение акушерско-гинекологического анамнеза показало, что у половины повторнобеременных женщин имела место внематочная беременность (43,3%), а у каждой четвертой – спонтанные аборт (25,4%). Искусственный аборт производился у 70,1% женщин. Хроническим воспалением придатков матки страдали 74% беременных основной группы, причем у каждой десятой из них имели место тубоовариальные образования (гидро-, сакто- и гидросальпинксы), потребовавшие хирургического лечения. Наружный генитальный эндометриоз был диагностирован у 22 (17,9%), миома матки – у 20 (16,3%) пациенток. У 14 (11,4%) женщин наблюдался синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Необходимо отметить, что во всех случаях миома матки и СПКЯ сочетались

с хроническим аднекситом. Урогенитальная инфекция была выявлена и пролечена до беременности более чем у половины пациенток в обеих группах. Основными возбудителями заболеваний были *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*.

Таким образом, женщины группы ЭКО были первородящими старшего возраста с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Для индукции суперовуляции у 166 женщин использована схема с применением кломифен-цитрата, у 93 женщин – с использованием агонистов гонадотропин-релизинг гормона. Поддерживающая беременность гормональная терапия включала применение прогестерона по 20-25 мг в день с 5-ой по 12-ю неделю беременности и ХГ по 1000-1500 Ед 1 раз в неделю до 14-16 недель беременности. В дальнейшем терапия прогестинами продолжалась при помощи 17 α -оксипрогестерона капроната по 125 мг 1 раз в неделю до 28 недель при одноплодной беременности и до 32 недель при двойне. Группу сравнения составили 113 женщин в возрасте $25,9 \pm 0,5$ лет со спонтанно наступившей беременностью, не осложненной угрожающим выкидышем. Проведено исследование содержания эстрадиола и прогестерона в крови иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов «BIO-RAD» и «Алкор-Био» с 7-ой по 28-ю неделю беременнос-

ти. Полученные результаты подвергались статистической обработке на персональном компьютере IP-166 ММХ с помощью программ «Excel» v.6.0 и «Statgraphics» v.7.0. Различия показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

В таблицах 1 и 2 представлены результаты определения содержания эстрадиола и прогестерона в крови у женщин с одноплодной беременностью после ЭКО, протекающей без осложнений. Из таблиц видно, что содержание эстрадиола и прогестерона в крови у беременных данной группы во все изученные сроки соответствуют показателям у женщин со спонтанно наступившей беременностью. Это указывает на адекватность проводимой терапии и на формирование гормонально полноценной плаценты у большинства женщин с одноплодной беременностью после ЭКО. Однако не увеличенный уровень половых стероидов в крови в I триместре, несмотря на проведение заместительной гормональной терапии, поддерживающей беременность, может указывать на недостаточность яичников у части беременных данной группы. Это подтверждается результатами определения содержания эстрадиола и прогестерона в крови при одноплодной беременности после ЭКО, протекающей с угрозой прерывания (табл. 1 и 2). Как видно из таблиц, содержание половых стероидов в крови у беременных данной группы в I триместре достовер-

Уровень прогестерона в сыворотке крови у женщин при одноплодной беременности после ЭКО

Срок беременности (недели)	Прогестерон (нмоль/л)		
	Группа с угрозой выкидыша, n=20	Группа без угрожающего выкидыша, n=20	Группа сравнения, n=25
7-12 недель	29,1±5,6 ***, ххх	63,4±5,9	61,9±4,8
13-19 недель	60,5±5,4 **, хх	97,2±9,6	87,8±6,8
20-28 недель	97,1±5,0 *, хх	157,7±14,8	115,9±5,6

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ по отношению к группе сравнения;

хх – $p < 0,01$, ххх – $p < 0,001$ по отношению к группе 1 (без угрозы)

Таблица 3

Уровень эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови при беременности двойней после ЭКО

Срок беременности	Без угрозы прерывания беременности		При угрозе прерывания беременности	
	Эстрадиол (пмоль/л), n=10	Прогестерон (нмоль/л), n=10	Эстрадиол (пмоль/л), n=10	Прогестерон (нмоль/л), n=10
7-12 недель	12587,9±1863,8	130,3±18,0 ххх	10368,4±3125,3	57,0±17,9
13-19 недель	33591,9±2263,0	180,8±16,5 ххх	30832,3±2843,8	102,0±3,0
20-28 недель	44208,5±2988,0	208,4±5,6 хх	45130,4±3352,3	135,0±10,0

хх – $p < 0,01$, ххх – $p < 0,001$ по отношению к группе с угрозой прерывания беременности

но снижено по сравнению с показателями в контрольной группе, что отражает недостаточность желтого тела и диктует необходимость проведения более интенсивной гормональной терапии в I триместре одноплодной беременности после ЭКО при осложнении ее угрозой выкидыша. На более поздних сроках такой беременности наблюдался достоверно сниженный уровень прогестерона при сопоставимых значениях эстрадиола в крови по сравнению с показателями в группе женщин с физиологически протекающей беременностью после ЭКО. Это является показателем раннего формирования плацентарной недостаточности у беременных данной группы. Очевидно, что преобладание эстрогенного воздействия на матку является определяющим фактором поздних выкидышей и, вероятно, преждевременных родов при одноплодной беременности, наступившей в ре-

зультате ЭКО.

Результаты определения содержания эстрадиола и прогестерона в крови при беременности двойней после ЭКО приведены в таблице 3. Из таблицы видно, что уровни половых стероидов в крови при беременности двойней после ЭКО в 1,5-2 раза превышают соответствующие показатели не только в контрольной группе, но и в группе женщин с одноплодной беременностью после ЭКО во все изученные сроки. Это является показателем выраженной гормональной активности гравидарных желтых тел и формирования гормонально полноценной плаценты у беременных данной группы, что оказывает протекторное действие и определяет низкую частоту самопроизвольного прерывания беременности в I триместре.

При беременности двойней, осложненной угрозой выкидыша, наблюдалась иная закономер-

ность. В I триместре у беременных этой группы недостаточность желтого тела проявлялась достоверно сниженным содержанием только прогестерона при сопоставимом уровне эстрадиола в крови по сравнению с показателями при беременности двойней, не осложненной угрозой выкидыша. Исходя из относительной гиперэстрогемии, обеспечивающей высокую степень индукции рецепторов к прогестерону в миометрии, лечение угрожающего выкидыша ранних сроков при беременности двойней после ЭКО должно быть направлено на усиление преимущественно прогестинного компонента терапии. На сроке 13-19 недель беременности двойней после ЭКО, осложненной угрозой выкидыша, наблюдалось достоверно сниженное содержание эстрадиола и прогестерона в крови по сравнению с уровнями при неосложненной беременности двойней, что является по-

казателем раннего формирования недостаточности плаценты у беременных данной группы. Гормональная недостаточность плаценты сохранялась и на более поздних сроках (20-28 недель) при беременности двойней, осложненной угрозой выкидыша, и проявлялась достоверно сниженным уровнем прогестерона в крови. Отсутствие существенных отклонений в содержании эстрадиола в крови в условиях проведения профилактики и лечения плацентарной недостаточности, вероятно, следует рассматривать как показатель сохранности стероид-продуцирующей активности плодов, отражающей их функциональную зрелость в соответствии со сроком гестации.

Литература

1. Аржанова О.Н., Корсак В.С., Пайкачева Ю.М. Особенности течения многоплодной беременности в программе экстракорпорального оплодотворения // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины: Матер. XXVI научной сессии НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН / Под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб. – 1999. – С. 51-55.
2. Колчин А. В. Осложнения беременностей, наступивших в результате ЭКО: многоплодие, эктопическая беременность, спонтанный аборт (Обзор литературы) // Пробл. репродукции. – 1997. – Т.3. – №1. – С. 16-19.
3. Корсак В. С, Аржанова О.Н., Жаворонкова Н.В., Пайкачева Ю.М. Проблемы вынашивания беременности после ЭКО // Вестник Российск. Ассоц. акушеров-гинекологов. – 1997. – №3. – С. 52-56.
4. Корсак В.С. Экстракорпоральное оплодотворение в терапии бесплодия : Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб. – 1999. – 31 с.
5. Международный регистр результатов лечения методами вспомогательной репродукции // Пробл. репрод. – 1998. – Т. 1. – С. 26-37.

6. Bulletti C., Flamigni C., Giacomucci B. Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage // Hum. Reprod. Update. – 1996. – V.2, №2. – P. 118-136.