

# Диференційований підхід до призначення гормональної терапії у II триместрі гестації у вагітних після екстракорпорального запліднення

О.В. Кравченко

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

**Мета дослідження:** розроблення диференційованого підходу до призначення гормональної терапії у II триместрі гестації у вагітних після екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 28 жінок, вагітність у яких настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій. Критеріями виключення з дослідження були: багатоплідна вагітність, аномалії розвитку жіночих статевих органів, тяжка екстрагенітальна патологія у матері, вроджені аномалії плода.

Усі вагітні були комплексно обстежені і спостерігалися у I триместрі за програмами центрів репродукції, де відбулося ЕКЗ. Додатково проводили трансвагінальне ультразвукове дослідження за допомогою спеціальної тримірної програми VOCAL. **Результати.** У переважній більшості жінок (73,1%) спостерігалась гіпоплазія хоріона. Індекс васкуляризації хоріона також був нижчий у 76,9% вагітних після ЕКЗ. У 23,1% вагітних після ЕКЗ, у яких ріст хоріона і його васкуляризація відповідали гестаційній нормі, а також не спостерігалось ознак загрози викидня, гормональна терапія була поступово відмінена; 76,9% пацієнток з індукованою вагітністю та порушеним розвитком хоріона продовжували отримувати мікронізований прогестерон Лютеїна до 18–20 тиж гестації, а також венотонік Нормовен та метаболічний засіб Архітол (з 14-го до 18-го тиж вагітності).

Ефективність запропонованої терапії оцінювали за даними характеру кровотоку у міометрії. Так, аналіз кровотоку у маткових та спіральних артеріях у кінці першої половини вагітності засвідчив, що у 85% вагітних усереднений індекс резистентності (IR) як у спіральних артеріях, так і у маткових артеріях не відрізнявся від середніх популяційних показників.

**Заключення.** Запропонований комплекс лікарських засобів (Лютеїна, Нормовен, Архітол) забезпечує у переважній більшості пацієнток з індукованою вагітністю (80–85%) повноцінний приріст матково-плацентарного кровотоку завдяки адекватному проходженню другої хвилі інвазії цитотрофобласта у міометральні сегменти спіральних артерій, що створює оптимальні умови для нормального перебігу вагітності та розвитку плода.

**Ключові слова:** екстракорпоральне запліднення, гормональна терапія, II триместр гестації.

Розроблення та впровадження у практику охорони здоров'я екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) є найбільш значущим досягненням репродуктології за останні десятиріччя. Метод ЕКЗ надав унікальний шанс реалізувати функцію дітонародження навіть жінкам з відсутністю маткових труб чи глибокими анатомічними змінами в них. Застосування донорських ооцитів у програмах ЕКЗ створило можливість виношування вагітності у пацієнток з органічною та функціональною патологією яєчників. Доповнення ЕКЗ процедурою ІКСІ дозволило фактично повністю вирішити проблему лікування тяжкої чоловічої безплідності [7].

Однак індукція вагітності є лише першим етапом, після якого не менш значущою проблемою стає виношування вагітності та народження здорової дитини [4].

Пацієнтки, у яких вагітність настала у результаті ЕКЗ, входять до особливої групи, яка відрізняється не тільки від вагітних з нормальною репродуктивною функцією, але і від вагітних з довготривалою безплідністю в анамнезі [2]. Тільки 65–70% всіх вагітностей після ЕКЗ закінчуються народженням живих дітей. У I триместрі гестації переривається 18,1% індукованих вагітностей, у II триместрі – 5,3%. При цьому частота втрати вагітності у жінок з одним плодом становить 15,2%, тоді як серед пацієнток з багатоплідністю – 46,2% [7].

Найбільш часто, а саме – у 77,2% випадків, вагітність переривається у терміні до 12 тиж, при багатоплідності вірогідність переривання зростає практично у 3 рази. У III триместрі антенатальна загибель плода спостерігається в 1,3–2,5% жінок.

У 75% пацієнток після ЕКЗ гестаційний період супроводжувався перманентними ознаками загрози переривання вагітності. У 19,1–32% випадків III триместр вагітності ускладнився преєклампсією [12]. Відповідно до сучасних даних, частота плацентарної дисфункції коливається у жінок з індукованою вагітністю у межах 24–46%, що не може негативно не впливати на плід. Високий рівень передчасних пологів – 24,2% також спричинює розвиток перинатальної патології та погіршує стан здоров'я новонародженого.

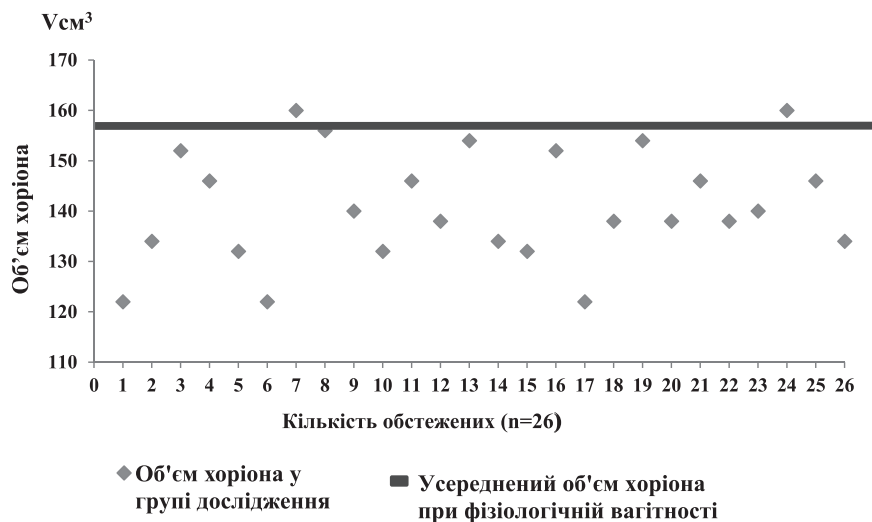
Такий високий рівень ускладнень під час індукованої вагітності зумовлює необхідність гормональної підтримки гестаційного періоду.

Перший триместр для ведення є найбільш складним. Дози гормонів підбирають індивідуально, виходячи з показників естрогену і прогестерону у плазмі крові [3]. Режими терапії визначають емпіричним шляхом. Обсяг і тривалість гормонотерапії варіює залежно від форми безплідності, характеру супутньої гінекологічної та ендокринної патології, віку вагітної тощо. Для підтримання функції жовтого тіла використовують гестагени. За відсутності ознак синдрому гіперстимуляції яєчників застосовують також препарати хоріонічного гонадотропіну, за показаннями – глюкокортикоїди, тиреотропін [3].

Вагітність настає і розвивається на тлі високого рівня Е2 при відносно низькому рівні прогестерону у плазмі крові. D. Navot і співавтори обґрунтували доцільність застосування препаратів прогестерону у програмі ЕКЗ для оптимізації імплантації після ПЕ [11]. І сьогодні питання застосування препаратів прогестерону при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) не є предметом дискусій.

Зазвичай, переважання плацентарного синтезу прогестерону починається з 6 тиж вагітності [6]. З 8–9 тиж гормональна підтримка прогресуючої вагітності повністю забезпечується стероїдогенезом синцитіотрофобласта (ендогенний синтез).

Однак крім користі при застосуванні обраної схеми підтримки можливою є і безпосередня шкода, позаяк мова йде про значні дози гормональних препаратів у перші тижні вагітності. Обмежені дослідження у цій галузі пов'язані з небажанням іти на певний ризик, знижуючи режими підтримки. Пролонговане вживання препаратів прогестерону може справляти тератогенний вплив на плід, що розвивається, а використання мікронізованих прогестеронів і у II і у III три-



### Зміни об'єму хоріона у 12–13 тиж гестації у вагітних після ЕКЗ

местрах підвищує ризик виникнення внутрішньопечінкового холестазу [2].

Появу низки ускладнень вагітності у жінок після ЕКЗ багато авторів також найчастіше пов'язують з масивною гормонотерапією, яка провокує активацію аутоімунних процесів і тромбофілічних станів [9]. Імунологічні зсуви, зміни у системі гемостазу і поява на цьому тлі підвищення тону м'язів часто спричинюють порушення кровообігу у міжворсинчастому просторі і зростання ризику розвитку плацентарної недостатності, гіпоксичних пошкоджень плода. У той самий час інші дослідники вважають, що рівні прогестерону, як і рівні естрадіолу, у I триместрі вагітності після ЕКЗ надзвичайно високі [5]. Надлишок прогестерону викликає тромбофілічні стани і гальмує синтез b-хоріонічного гонадотропіну трофобластом, що може зумовлювати виникнення загрози переривання вагітності, відшарування хоріона, а в подальшому призводити до розвитку плацентарної недостатності і втрати вагітності [1, 8, 10].

Ураховуючи означене вище, питання пролонгованого застосування гестагенів потребує ретельного вивчення та обґрунтування.

**Мета дослідження:** розроблення диференційованого підходу до призначення гормональної терапії у II триместрі гестації у вагітних після ЕКЗ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 28 жінок, вагітність у яких настала внаслідок застосування програм ДРТ. Критеріями виключення з дослідження були:

- багатоплідна вагітність,
- аномалії розвитку жіночих статевих органів,
- тяжка екстрагенітальна патологія у матері,
- вроджені аномалії плода.

Усі вагітні були комплексно обстежені і спостерігалися у I триместрі за програмами центрів репродукції, де відбулося ЕКЗ (Чернівецький, Івано-Франківський, Київський центр репродукції тощо). Додатково під час трансвагінального ультразвукового дослідження у кінці I триместра вагітності за допомогою спеціальної тримірної програми VOCAL проводили підрахунок об'єму хоріона, оцінювання його судинної системи. При подальшому ультразвуковому дослідженні крім скринінгових параметрів оцінювали стан гемодинаміки у міометрії.

Для статистичного оброблення використовували комп'ютерні програми Microsoft Excel 2012 і Statistica.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік обстежених вагітних коливався у межах 28–36 років. У 60,7% жінок була діагностована безплідність трубно-перитонеального генезу, у 32,1% – ендокринного генезу, у 7,2% – причиною відсутності фертильності був чоловічий фактор. В 11 (39,3%) жінок вагітність настала внаслідок повторної спроби ЕКЗ. У I триместрі пацієнтки досліджуваної групи отримували, як правило, 3 гестагенні препарати: ін'єкційний прогестерон, дідрогестерон та мікронізований прогестерон.

Під час аналізу перебігу I триместра гестації нами встановлено, що без ускладнень ранні терміни пройшли у 4 (14,3%) пацієнток. У 21,4% (6) вагітних був діагностований ранній гестоз, у 64,3% – загроза переривання вагітності. Ретрохоріальна гематома була верифікована у 12 жінок, що становило 42,8%. В 1 (3,6%) пацієнтки вагітність закінчилась мимовільним абортom у 6–7 тиж гестації. Завмерла вагітність також спостерігалася в 1 (3,6%) жінки. У 92,9% (26) випадків вагітність була збережена.

Ураховуючи високу частоту ускладнень у I триместрі гестації, всім вагітним досліджуваної групи у 12–13 тиж було проведено ультразвукове дослідження з визначенням об'єму хоріона та характеру його васкуляризації. Отримані результати засвідчили, що у переважній більшості жінок – у 73,1% (19) – спостерігалась гіпоплазія хоріона: об'єм хоріона коливався від 122 см<sup>3</sup> до 148 см<sup>3</sup> (при фізіологічній вагітності цей показник у середньому становить 158 см<sup>3</sup>) (малюнок). Індекс васкуляризації хоріона також був нижчий у 76,9% (20) вагітних після ЕКЗ і становив у середньому 10,1±1,2. У 23,1% пацієнток досліджуваної групи даний показник достовірно не відрізнявся від середньопопуляційних даних (18,5±1,4).

Ураховуючи наведене вище, ми можемо констатувати, що майже 70% (20) вагітних після ЕКЗ, незважаючи на масивну гормональну підтримку у I триместрі гестації, становлять високу групу ризику щодо розвитку плацентарної дисфункції і потребують подальшої гормональної терапії.

У 6 (23,1%) вагітних після ЕКЗ, у яких ріст хоріона і його васкуляризація відповідали гестаційній нормі, а також не спостерігалось ознак загрози викидня, гормональна терапія була поступово відмінена.

З метою ефективного забезпечення другої хвилі інвазії цитотрофобласта та адекватного приросту матково-плацентарного кровотоку пацієнтам з індукованою вагітністю та порушеним розвитком хоріона (20 жінок) був запропонований

мікронізований прогестерон, а саме – препарат Лютеїна, у дозах 200–300 мг, який переважно більшість жінок отримувала в ранні терміни. Перевагами даного препарату є наявність його у двох формах застосування – у сублінгвальної та вагінальної. Сублінгвальний шлях введення дає змогу у разі виникнення різкого болювого синдрому чи кровотечі забезпечити швидкий надійний ефект. Клінічна перевага вагінальної форми препарату щодо пероральних підтверджена на сьогодні великим масивом досліджень [13, 14]. Значущою у виборі препарату для пацієнток була й економічна складова.

Використання мікронізованого прогестерону Лютеїна проводили одночасно із застосуванням венотонічних засобів (Нормовен по 1 таблетці 2 рази на добу) та Архітолу (400 мг 2–3 рази на добу), який крім здійснення метаболічного та антиоксидантного ефекту профілактує виникнення внутрішньопечінкових холестазів, що зазвичай формуються у разі довготривалого використання мікронізованих прогестеронів.

Венотонік Нормовен, у свою чергу, підвищує венотонус, попереджає тромбоз, зменшує веностаз та проникність капілярів, покращує мікроциркуляцію.

При гіпоплазії хоріона, яка спостерігається у пацієнток після ЕКЗ, запорукою подальшого перспективного розвитку вагітності є адекватна інвазія трофобласта в міометральні сегменти спіральних артерій. Тому запропоновану терапію проводили до 18–20 тиж гестації (негормональну підтримку здійснювали протягом місяця у період з 14-го до 18-го тиж).

### Дифференційований підхід к назначению гормональной терапии во II триместре гестации у беременных после экстракорпорального оплодотворения Е.В. Кравченко

**Цель исследования:** разработка дифференцированного подхода к назначению гормональной терапии во II триместре гестации у беременных после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 28 женщин, беременность у которых наступила вследствие применения вспомогательных репродуктивных технологий. Критериями исключения из исследования были: многоплодная беременность, аномалии развития женских половых органов, тяжелая экстрагенитальная патология у матери, врожденные аномалии плода.

Все беременные были комплексно обследованы и наблюдались в I триместре по программам центров репродукции, где проведено ЭКО. Дополнительно проводили трансвагинальное ультразвуковое исследование с помощью специальной трехмерной программы VOCAL.

**Результаты.** У подавляющего большинства женщин (73,1%) наблюдалась гипоплазия хоріона. Индекс васкуляризации хоріона также был ниже у 76,9% беременных после ЭКО. У 23,1% беременных после ЭКО, у которых рост хоріона и его васкуляризация отвечали гестационной норме, а также не наблюдалось признаков угрозы выкидыша, гормональная терапия была постепенно отменена; 76,9% пациенток с индуцированной беременностью и нарушенным развитием хоріона продолжали получать микронизированный прогестерон Лютеїна до 18–20 нед гестації, а также венотонік Нормовен и метаболіческое средство Архітол (с 14-й по 18-ю неделю беременности).

Эффективность предложенной терапии оценивали по данным характера кровотока в миометрии. Так, анализ кровотока в маточных и спиральных артериях в конце первой половины беременности показал, что у 85% беременных усредненный индекс резистентности (IR) как в спиральных артериях, так и в маточных артериях не отличался от средних популяционных показателей.

**Заключение.** Предложенный комплекс лекарственных средств (Лютеїна, Нормовен, Архітол) обеспечивает у подавляющего большинства пациенток с индуцированной беременностью (80–85%) полноценный прирост маточно-плацентарного кровотока благодаря адекватному прохождению второй волны инвазии цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий, что создает оптимальные условия для нормального течения беременности и развития плода.

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение, гормональная терапия, II триместр гестации.

Ефективність запропонованої терапії оцінювали за даними характеру кровотоку в міометрії. Так, аналіз кровотоку у маткових та спіральних артеріях у кінці першої половини вагітності засвідчив, що у 85% вагітних (з 20, які отримували запропонований комплекс) усереднений індекс резистентності (IR) спіральних артерій не відрізнявся від середніх популяційних показників – відповідно  $0,41 \pm 0,03$  та  $0,40 \pm 0,05$  ( $p > 0,05$ ). Такі ж самі тенденції спостерігались під час оцінювання характеру кровотоку у маткових артеріях (усереднений IR  $0,50 \pm 0,08$  та  $0,49 \pm 0,06$ ). Лише у 15% випадках судинний опір у спіральних та у 20% – у маткових артеріях був вище порівняно з фізіологічною нормою (відповідно усереднений IR у спіральних артеріях –  $0,45 \pm 0,01$ , у маткових –  $0,56 \pm 0,02$ ).

### ВИСНОВКИ

1. Вагітні після ЕКЗ, у яких у кінці I триместра гестації спостерігається порушення васкуляризації та гіпоплазія хоріона, становлять високу групу ризику щодо розвитку плацентарної дисфункції та потребують, на нашу думку, подальшої гормональної терапії.

2. Запропонований комплекс лікарських засобів (Лютеїна, Нормовен, Архітол) забезпечує у переважній більшості пацієнток з індукованою вагітністю (80–85%) повноцінний приріст матково-плацентарного кровотоку завдяки адекватному проходженню другої хвилі інвазії цитотрофобласта у міометральні сегменти спіральних артерій, що створює оптимальні умови для нормального перебігу вагітності та розвитку плода.

### Differentiated approach to the appointment of hormone therapy in the second trimester of gestation in pregnant women after IVF O.V. Kravchenko

**The objective:** development of a differentiated approach to the appointment of hormone therapy in the second trimester of gestation in pregnant women after IVF.

**Materials and methods.** Under the supervision there were 28 women whose pregnancy was due to ART. The exclusion criteria for the study were: multiple pregnancy, abnormal development of the female genital organs, severe extragenital pathology in matter, and congenital abnormalities of the fetus.

All pregnant women were comprehensively examined and conducted in the first trimester according to the programs of reproduction centers where IVF occurred. Additionally, transvaginal ultrasound was performed using a special three-dimensional VOCAL program.

**Results.** The vast majority of women (73.1%) had chorionic hypoplasia. The chorion vascularization index was also lower in 76.9% of pregnant women after IVF. 23.1% of pregnant women after IVF, in which the growth of the chorion and its vascularization corresponded to the gestational rate, and also there were no signs of a threatened miscarriage, hormone therapy was gradually canceled. 76.9% of patients with induced pregnancy and impaired chorion development continued to receive micronized progesterone Lutein until 18–20 weeks of gestation, as well as venotonic Normoven and Architol metabolic agent (from 14 to 18 weeks gestation).

The effectiveness of the proposed therapy was evaluated according to the nature of blood flow in the myometrium. Thus, analysis of blood flow in the uterine and spiral arteries at the end of the first half of pregnancy showed that in 85% of pregnant women the average resistance index (IR) in both the spiral arteries and the uterine arteries did not differ from the average population indicators.

**Conclusion.** The proposed complex of drugs (Lutein, Normen, Architol), in the vast majority of patients with induced pregnancy (80–85%), provides a full-fledged increase in uteroplacental blood flow, due to the adequate passage of the second wave of cytotrophoblast invasion into the myometrial segments of the spiral arteries, and creates optimal conditions for the normal course of pregnancy and fetal development.

**Key words:** in vitro fertilization, hormone therapy, gestation II trimester.

Сведения об авторе

**Кравченко Елена Викторовна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», 58002, г. Черновцы, Театральная площадь, 2; тел.: (03722) 4-44-01. E-mail: akusherstvo2@bsmu.edu.ua  
ORCID 0000-0001-8085-8637

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буранова Ф.Б. Актуальные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения плацентарной недостаточности у беременных после экстракорпорального оплодотворения / Ф.Б. Буранова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 9–16.
2. Долбина А.Ю. Вспомогательные репродуктивные технологии: особенности течения беременности и родов / А.Ю. Долбина // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). Приложение 1. – 2005. – № 3. – С. 20–23.
3. Корсак В.С. Алгоритм ведения и исходы беременности, наступившие в результате вспомогательных репродуктивных технологий / Корсак В.С., Громыко Ю.Л., Исакова Э.В. // Пробл. репр. – 2003. – № 3.
4. Краснополянская К.В. Новые подходы к восстановлению естественной фертильности при синдроме поликистозных яичников и их влияние на терапевтический потенциал экстракорпорального оплодотворения / Краснополянская К.В. // Акуш. и гин. – 2008. – № 2. – С. 50–55.
5. Радзинский В.Е. Бесплодие и экстракорпоральное оплодотворение в свете контраверсий / Радзинский В.Е. // Акуш. и гин. – 2006. – № 1. – С. 60–62.
6. Репина М.А. Препарат натурального микроенизированного прогестерона для заместительного гормонального лечения в репродуктологии / Репина М.А., Корнилов Н.В. // Журнал акуш. и жен. бол. – 2000. – Т. XLIX, № 1. – С. 45–49.
7. Савельева Г.М. Эко в лечении бесплодия. Ведение беременности и родов / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, К.В. Краснополянская, Л.Х. Ероян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003 – Т. 3, № 3. – С. 9–13.
8. Delbaere I. Human chorionic gonadotropin levels in early IVF/ICSI pregnancies are higher in singletons after single embryo transfer compared with singletons after double embryo transfer / Delbaere I., Vansteelandt S., Gerris J. [et al.] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23, № 11. – P. 2421–2426.
9. Druil L. Intrauterine growth restriction and pregnancy outcome / Druil L., Londero A.P., Della Martina M. [et al.] // Minerva Ginecol. – 2008. – Vol. 60, № 3. – P. 231–238.
10. Griesinger G. Ovarian stimulation for IVF has no quantitative association with birthweight: a registry study / Griesinger G, Kolibianakis E.M., Diedrich K. [et al.] // Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 23, № 11. – P. 2549–2554.
11. Navot D. Hormonal manipulation of endometrial maturation / Navot D., Anderson T.L., Droech K. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1989. – Vol. 68. – P. 801–807.
12. Poikkeus P. Obstetric and neonatal outcome after single embryo transfer / Poikkeus P., Gissler M., Unkila-Kallio L. [et al.] // Hum.Reprod. – 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 1073–1079.
13. Pritts E.A. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials / Pritts E.A., Atwood A.K. // Human Reproduction. – 2002. – Vol. 17, № 9. – P. 2287–2299.
14. Tavaniotou A. Comparison between different routes of progesterone administration as luteal phase support in infertility treatments / Tavaniotou A., Smits J., Bourgain C., Devroey P. // Human Reproduction. – 2000. – Vol. 6, № 2. – P. 139–148.

Статья поступила в редакцию 27.12.2018