

DOI 10.36074/grail-of-science.07.07.2023.058

ДРТ-ІНДУКОВАНА ВАГІТНІСТЬ: СУЧАСНА РЕАЛЬНІСТЬ АКУШЕР- ГІНЕКОЛОГА ТА ЕНДОКРИНОЛОГА

Фартушок Тетяна Володимирівна 

канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства та гінекології
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Україна

Козловська Христина Юріївна 

канд. мед. наук, асистент кафедри ендокринології
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, Україна

Анотація. Стрес став невід'ємною частиною нашого повсякденного життя. При тривалих викидах кортизолу з часом формується резистентність рецепторів до глюкокортикоїдів і це стає основою всіх подальших змін, на фоні якого і в подальшому розвивається інсулінорезистентність, надмірна вага, ожиріння, предіабет, діабет, непліддя. В ДРТ ми маємо 3 сценарії: програмований, природний, стимульований цикли. Програмовані цикли у пацієток, у яких немає яйцеклітин при передчасній оваріальній недостатності з певними генетичними проблемами. 2 ситуація коли є своє жовте тіло і 3 ситуація, коли ми проводимо оваріальну стимуляцію і в нас є одночасно кілька жовтих тіл в правому і лівому яйнику і в це середовище потрапляє ембріон

Ключові слова: метаболічний синдром, глюкоза, тригліцериди, прогестерон, ендометрій

Стрес став невід'ємною частиною нашого повсякденного життя. Якщо подивитися на патофізіологію гострого та хронічного стресу, то є насправді великі відмінності. В гострому стресі як тільки він перестав діяти парасимпатична нервова система відразу включається і допомагає організму повернутись у свою вихідну норму. На відміну від хронічного стресу все набагато складніше і менш відворотньо. Справа в тому що при тривалих викидах кортизолу з часом формується резистентність рецепторів до глюкокортикоїдів і це стає основою всіх подальших змін, на фоні якого і в подальшому розвивається інсулінорезистентність, надмірна вага, ожиріння, предіабет, діабет (рис.1)

Тому в сучасних реаліях доцільним є згадати критерії оцінки метаболічного синдрому (рис.2).

Відмінність впливу гострого і хронічного стресу на стан організму

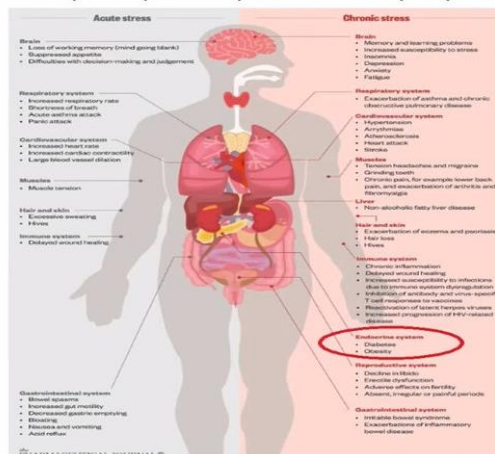


Рис.1. Відмінність впливу гострого і хронічного стресу на стан організму.
Den Berghe, eBio Medicine, 2022.

Метаболічний синдром діагностується при наявності ≥ 3 критеріїв:

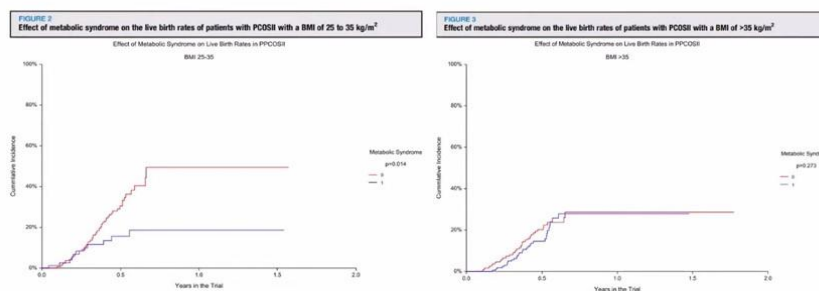
- Окружність талії ≥ 88 см;
- Систолічний тиск ≥ 130 і/або діастолічний тиск ≥ 85 мм.рт.ст;
- Глюкоза плазми натще >100 мг/дл ($>5,55$ ммоль/л);
- ЛПВЩ <50 мг/дл ($<1,3$ ммоль/л);
- Тригліцериди ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- International Diabetes Federation (IDF)
- American Heart Association/National Heart, Lung
- Blood Institute (AHA/NHLBI),
- World Heart Federation
- International Atherosclerosis Society
- International Association for the Study of Obesity

www.thelancet.com Vol 375 January 16, 2010

Рис. 2. Критерії оцінки метаболічного синдрому.
www. The lancet.com Vol. 375 January 16, 2010.

У 2021 році відоме видання American Journal of Obstetrics & Gynecology, September 2021 опублікувало дані, що в умовах наявності метаболічних розладів навіть у пацієток з доволі невеликим індексом маси тіла 25 kg/m^2 і більше ми у 2,5 рази знижуємо шанс у цієї пацієнтки на народження здорової дитини. (рис.3) [1].

Метаболічний синдром знижує ЧЖН після індукованої овуляції незалежно від ступеня ожиріння



Sushila Arya et al., American Journal of Obstetrics & Gynecology SEPTEMBER 2021

Рис. 3. Взаємозв'язок між метаболічним синдромом та частотою народження здорової дитини

Якщо індекс маси тіла 35 кг/м^2 і вище при II ступені ожиріння, то вже не залежно від того будуть метаболічні зміни присутні чи ні, також будуть низькі шанси на живонародження (рис.3).

Особливою групою пацієнтів є пацієнтки з синдромом полікістозних яєчників, у яких вже є підґрунття до змін на фоні стресу і тут варто згадати гайдлайн 2018 року, який виділив фактори, які можуть модифікувати і вплинути на фертильність, оваріальну відповідь яєчників, на перебіг вагітності (рис.4).

Фактори, що піддаються модифікації і можуть вплинути на фертильність, оваріальну відповідь яєчників, на перебіг вагітності

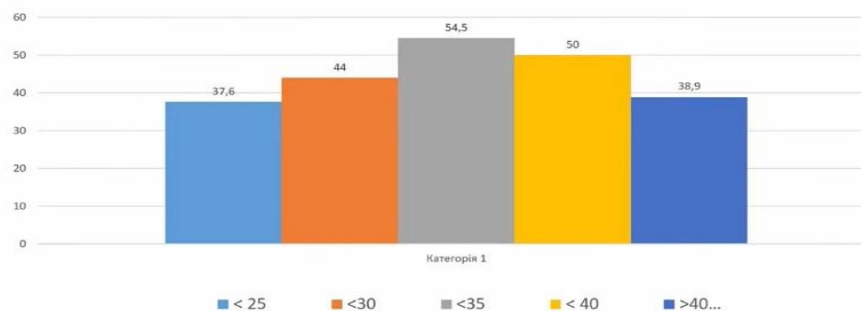
- ІМТ <18 або $>25 \text{ кг/м}^2$;
- Співвідношення ОТ/ОБ ($>0,85$ за ВООЗ, $>0,8$ ADA);
- Паління;
- Вживання алкоголю;
- Зниження рівня фолатів, вітаміну Д;
- Психо-емоційний статус;
- Артеріальний тиск;
- ІПСШ, рівень санації ротової порожнини;
- Глікемічний профіль;



Рис. 4. Фактори, що піддаються модифікації і можуть вплинути на фертильність, оваріальну відповідь яєчників, на перебіг вагітності

В руках репродуктологів є важливий інструмент – це визначення хромосомного набору ембріона, який потрапляє в порожнину матки. І на сьогодні доведеним є той факт, що із зростанням індексу маси тіла не зростає частота материнського рівня анеуплоїдій [2]. І цей фактор певною мірою дещо розслабив репродуктологів, тому що еуплоїдність – це не єдиний фактор, який визначає успішність майбутньої вагітності. (рис.5).

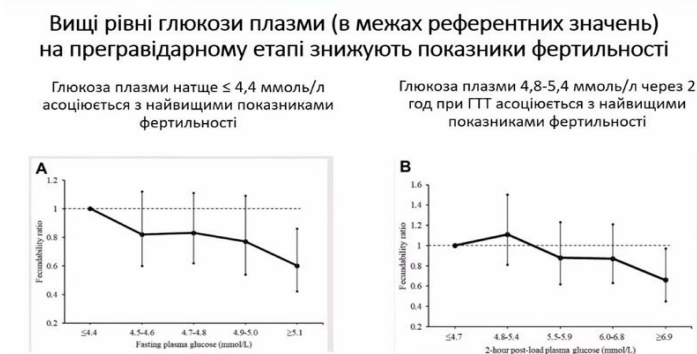
Материнський рівень анеуплоїдій в залежності від ІМТ



Lydia M. Hughes, Fertility and Sterility® Vol. 117, No. 4, April 2022

Рис. 5. Материнський рівень анеуплоїдій в залежності від ІМТ

Існує цілий ряд інших важливих моментів, і навіть було виявлено, що підвищення рівня глюкози, які є в межах референтних значень на прегравідарному етапі можуть знижувати показники фертильності. Якщо рівень глюкози плазми натще є нижчим ніж $4,4 \text{ ммоль/л}$, то тоді ми будемо мати кращі показники фертильності, а також якщо не буде інсулінорезистентності і глюкоза буде гарно знижуватися після глюкозотолерантного тесту, то це теж хороший фактор (рис.6).



See Ling Loy, Ph.D Fertility and Sterility® Vol. 115, No. 1, January 2021 0015-0282

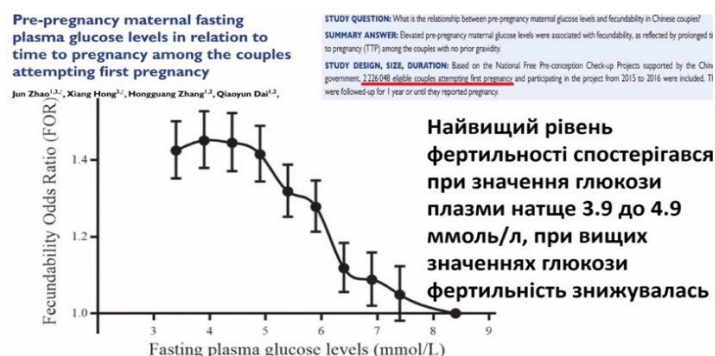


Рис. 6. Вплив показників рівня глюкози на фертильність

Ембріони, які були отримані у жінок з вищим ІМТ значно менше споживають глюкозу з культурального середовища, ніж ембріони жінок з нормальною масою тіла і це в свою чергу відображається на темпах дроблення ембріону. Якщо ми отримали яйцеклітину у жінки з ІМТ більше 25 кг/м², запліднили її, то швидкість розвитку бластоцисти буде сповільнена. Якщо ми знаємо, що швидкість дроблення ластоцисти буде від 100, то у жінки з ожирінням вона буде 104, тоді як у жінки з нормальною вагою, вона буде вищою (рис. 7) і відбувається зменшення кількості клітин трофектодерми, якими ембріон прикріплюється. Якщо буде зменшення клітин трофектодерми, то навіть еуплоїдний ембріон з правильним набором хромосом буде позбавлений шансів на імплантацію.

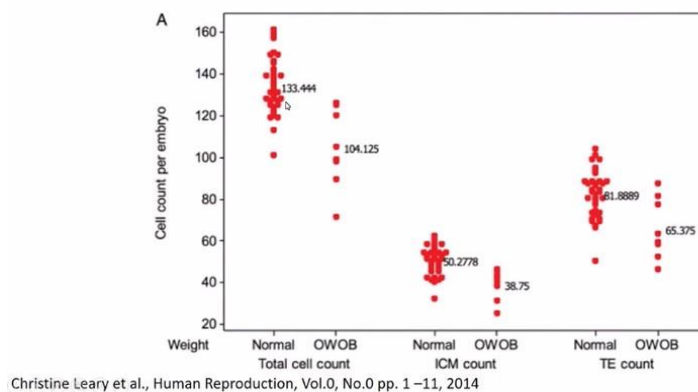
Ембріони (бластоцисти) жінок з ІМТ ≥ 25 меншу містять меншу кількість клітин ВКМ і ТЕ

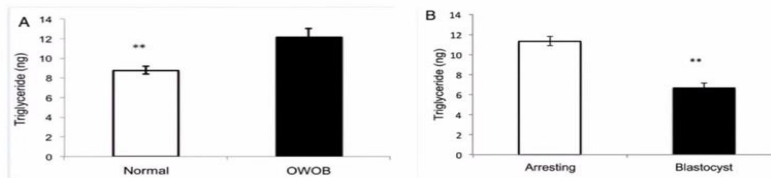
Рис. 7. Швидкість дроблення бластоцисти

Яйцеклітини, які були отримані у жінок з високим рівнем тригліцеридів ведуть до того, що ця яйцеклітина не може забезпечувати в подальшому розвиток ембріона (рис.8).

Негативний вплив тригліцеридів (ТГ) на ембріогенез

Ембріони жінок з $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$ містять вищий рівень ТГ

Ембріони, що зупинились в розвитку, містять вищий рівень ТГ



Christine Leary et al., Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1–11, 2014

Рис. 8. Вплив тригліцеридів на ембріогенез

Механізми порушення імплантації ембріона, зумовлені метаболічними змінами при СПКЯ

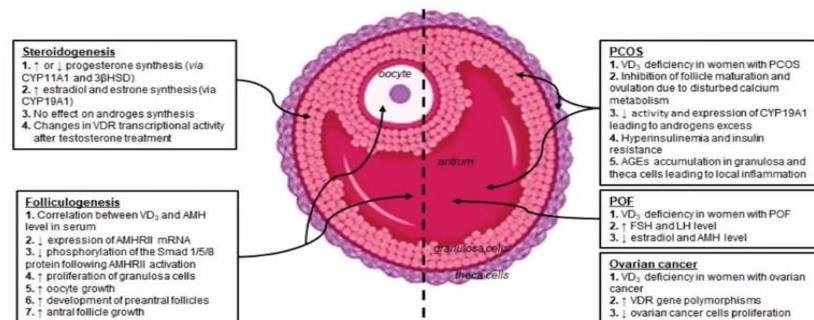
- Зміна дії стероїдних гормонів: естрогенових, прогестеронових, андрогенових рецепторів та коактиваторів стероїдних рецепторів;
- Ендометріальна рецептивність/децидуалізація (зниження НОХА10 експресії, $\alpha v \beta 3$ інтегринів and ІПФРЗП-1);
- Метаболізм глюкози (рецептори інсуліну, транспортери глюкози);
- Оксидативний стрес та запальна реакція ендометрію на фоні метаболічних змін є ключовою причиною порушення імплантації, що додатково зумовлює зміну міграції імунних клітин в ендометрій, в основному мNK;

Piltonen TT. PCOS endometrium. In: Simon C, Giudice LC, editors. The essential uterine handbook: current applications in clinical medicine. CRC Press; 2016.

Для вирішення репродуктивних порушень розпочинають з модифікації способу життя. Середземноморська дієта є оптимальною для пацієнтів з метаболічними розладами, проте є публікації про взаємозв'язок фертильності, рівня ртуті і особливостей харчування. Люди, які вживають більше морепродуктів мають вищий рівень ртуті в периферичній крові.

Встановлений взаємозв'язок між рівнем метаболіту віт. Д 25-ОН-D та рівнем АМГ у жінок віком ≥ 40 років, що дає можливість зробити висновок, що дефіцит 25-ОН-D може асоціюватись зі зниженням оваріального резерву в пізньому репродуктивному віці. (рис. 9)

Вплив вітаміну Д на репродуктивну систему



Małgorzata GRZESIAK, Physiol. Res. 69: 371-378, 2020

Вплив вітаміну Д на репродуктивну функцію

- Впливає на циклічність виділення гормонів гіпоталамо-гіпофізарної системи;
- Рецептори віт Д виявлені на клітинах гранульози – впливає на стероїдогенез, фолікулогенез;
- Клітини ендометрію містять рецептори до вітаміну Д – антипроліферативна дія, регуляція ангиогенезу в ендометрії;
- Системна імуномодулююча, протизапальна дія;

Rebeca L. Thomson. 2012

Рис. 9. Вплив вітаміну Д на репродуктивну систему



Рис. 10. Взаємозв'язок між фолатами та омега-3 ПНЖК

Як можна попередити невдалі спроби ЗІВ



Macklon N., ESHRE Good practice recommendations on RIF, 2022

В ДРТ ми маємо 3 сценарії: програмований, природний, стимульований цикли. Програмовані цикли у пацієток, у яких немає яйцеклітин при передчасній оваріальній недостатності з певними генетичними проблемами. 2 ситуація коли є своє жовте тіло і 3 ситуація, коли ми проводимо оваріальну стимуляцію і в нас є одночасно кілька жовтих тіл в правому і лівому яйнику і в це середовище потрапляє ембріон (рис.11).

Варіанти підтримки ЛФ в залежності від протоколу, в якому проводиться перенос ембріона



Рис. 11. Варіанти підтримки ЛФ

Рівні прогестерону в кожному варіанті різні.

Достатня концентрація прогестерону важлива як на рівні ендометрію, так і на рівні сироватки



Коли були проведені перші дослідження по визначенні кількості прогестерону по оваріальній вені, то вона в десятки разів перевищує перевищує концентрацію пргестерону в периферичній крові, тобто стало відомо, що жовте тіло утворює великі концентрації пргестерону.

Дози прогестерону при відсутності власного жовтого тіла представлені на рис. 14.

Варіанти прогестеронової підтримки ЛФ в кріопротоколі без жовтого тіла

Вид прогестерону (П)	Добова доза
Мікроіонізований П песарії/капсули	600 – 1000 мг
Мікроіонізований П Вагінальний гель	180-240 мг
Підшкірний П	50 мг
В/м"язевий П	100 мг
Дидрогестерон	30-40 мг

Labarta E, Rodríguez C, Progesterone Use In Assisted Reproductive Technology, Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2020

Рис. 14. Варіанти прогестеронової підтримки ЛФ в кріопротоколі без жовтого тіла

Але не всі з цим погоджувалися, були і публікації, що 1000 мг замало, можливо і 1200 мг мікроіонізованого прогестерону буде необхідно для

пацієнтів у яких немає жовтого тіла. Але якщо кожного дня вводити 1200 мг піхво прогестерону, то рН піхви зміниться в лужну сторону, на фоні чого зможуть активно розвиватись гарднерели та інші анаеробні мікроорганізми, які можуть призвести до розвитку бактеріального вагінозу. У 4 рази частіше бактеріальний вагіноз виявляється у пацієнок, які приймають вагінальну форму прогестерону [3].

Виявилось також, що шлях введення прогестерону визначає його концентрацію в ендометрії та сироватці (рис.15). Внутрішньом'язовий шлях введення прогестерону забезпечить нам гарний рівень його в сироватці крові, але локальний його рівень буде доволі низьким, натомість вагінальний його шлях введення буде забезпечувати гарні концентрації в ендометрії, але рівні сироватки будуть не завжди оптимальними.

Шлях введення прогестерону визначає його концентрацію в ендометрії та сироватці

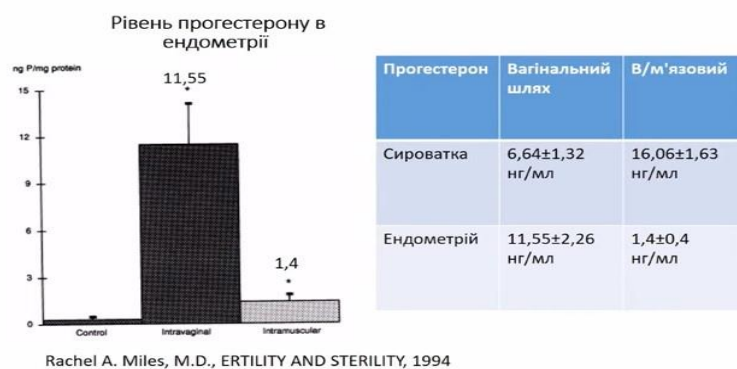


Рис. 15. Концентрація прогестерону в залежності від шляху його введення

Якщо обговорювати як змінюється добова концентрація прогестерону після ін'єкційних форм його введення, то ми будемо завжди спостерігати різкі пікові зростання і потім різке його спадання через кілька годин, що також не буде нас влаштовувати. (рис.16)

Рівень прогестерону сироватки крові у програмованих кріопротоколах при після введення ін'єкційних форм прогестерону

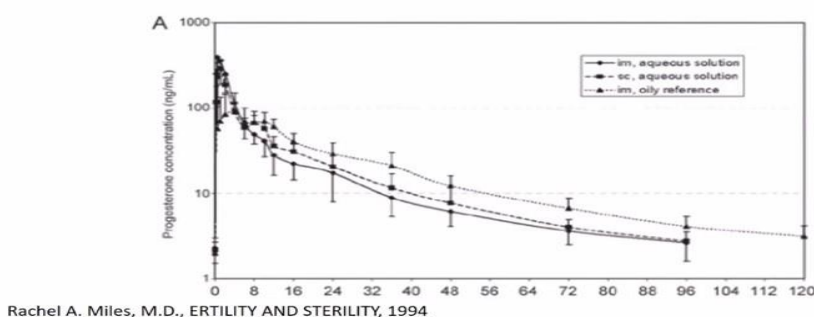


Рис. 16. Рівень прогестерону сироватки крові у програмованих кріопротоколах після введення ін'єкційних форм прогестерону

Недостатністю лютеїнової фази вважають ситуацію, коли рівень

прогестерону при одноразовому визначенні буде меншим ніж 10 нг/мл або якщо ми тричі визначимо рівень прогестерону і сума їх повинна бути не меншою ніж 30 нг/мл.

У 2017 р. Labarta E. проводила проспективне когортне дослідження з залученням 224 пацієнтів, де проводили перенос ембріона, що утворений з донорської яйцеклітини. Перенос ембріона проводився в циклі з відсутністю жовтого тіла. Підготовка ендометрію передбачала його нарощення естрогенами та призначення прогестерону вагінально в дозі 800 мг/добу (по 400 мг кожні 12 годин). ЗГТ тривала до 12 тижнів вагітності. В день проведення переносу ембріона проводили визначення прогестерону в сироватці крові. Залежно від рівня прогестерону оцінювали частоту прогресуючих вагітностей і частоту викиднів.

Було встановлено, що частота прогресуючих клінічних вагітностей була достовірно нижчою, а частота викиднів була достовірно вищою у групі пацієнтів, де рівень прогестерону склав на момент переносу менше ніж 9,2 нг/мл. Необхідно відмітити, що при зростанні рівня прогестерону ми не мали зниження частоти настання вагітностей (рис.17).

Частота прогресуючих клінічних вагітностей та викиднів залежно від рівня прогестерону в сироватці крові в день переносу ембріонів в програмах ЗІВ



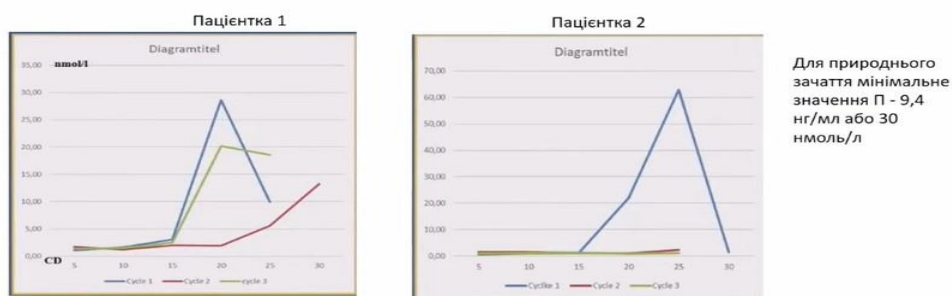
E. Labarta, Hum. Reprod. 2017

Рис. 17. Частота прогресуючих клінічних вагітностей та викиднів

Отже, результати проведених досліджень дозволяють нам зробити висновки, що значення прогестерону <9,2 нг/мл в день переносу ембріонів асоціюється з достовірним зниженням частоти прогресуючих клінічних вагітностей. У 25,1% пацієнтів, які приймали 800 мг/добу мікроіонізованого вагінального прогестерону було виявлено рівень прогестерону в сироватці крові <9,2 нг/мл в день проведення переносу ембріонів. І тоді до дози 800 мг/добу додали ще 25 мг ін'єкційного прогестерону в день переносу ембріона і тим самим збільшили частоту клінічних вагітностей і частоту живонароджень.

У ситуаціях з наявністю власного жовтого тіла кожний нормальний цикл відрізняється за рівнем прогестерону, що показано в однієї і ті ж жінки на рис.18. На представленому рисунку відображено, що кожний третій цикл ефективний по продукції прогестерону

Змінна функція жовтого тіла від циклу до циклу у жінок без ендокринної патології, з регулярним МЦ

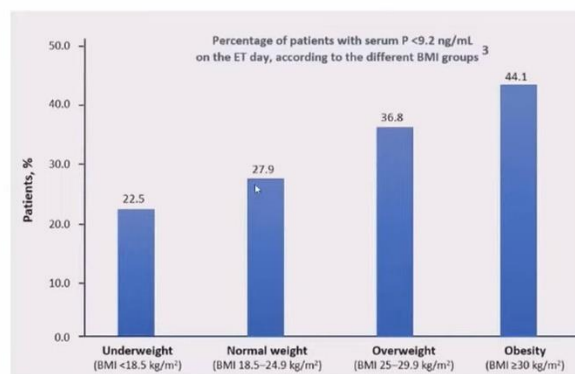


Bungun L et al., P. Humaiden IVIrma 2023

Рис. 18. Функція жовтого тіла у жінок зі регулярним МЦ

Дослідження проведене і опубліковане у журналі "Human Reproduction" у 2020 році показало, що у 37% пацієнтів з безпліддям спостерігався рівень прогестерону сироватки < 10 нг/мл. При концентрації прогестерону в сироватці крові нижче 10 нг/мл достовірно знижується частота вагітностей та живонароджень. Кожна друга жінка з ожирінням і кожна третя жінка з надмірним ІМТ буде мати низькі концентрації прогестерону, але і жінки з нормальною масою тіла і недостатньою масою тіла також можуть мати низькі концентрації прогестерону в сироватці крові в лютеїнову фазу. (рис.19).

Як часто спостерігається зниження сироваткового прогестерону у жінок з різним ІМТ



Labarta et al., 2021 Hum Reprod

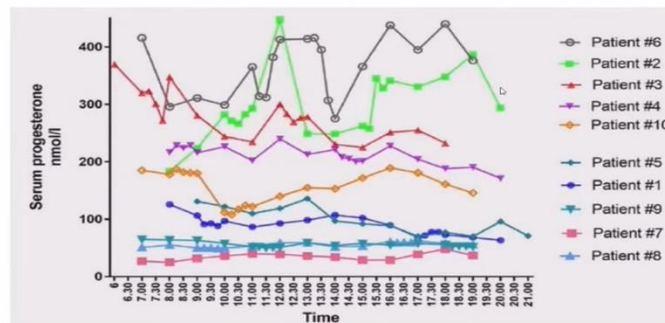
Рис. 19. Рівень сироваткового прогестерону і ІМТ

При нелактодомінуючій мікробіоті піхви достовірно частіше зустрічаються низькі рівні прогестерону сироватки крові після вагінального застосування мікроіонізованого прогестерону.

Раніше вважалось, що при наявності власного жовтого тіла при переносі ембріона в природньому циклі прогестеронова підтримка не потрібна. Зараз дослідження демонструють нам деякі протилежні висновки. Зокрема при додаванні прогестерону до 8 тижнів вагітності збільшується частота клінічних вагітностей, живонароджень, зменшується частота викиднів і мертвонароджень [4].

У 2018 році P. Humaiden представив ці дані на eshre, було проаналізовано рівень прогестерону в пацієнтів в середину лютеїнової фази, які пройшли оваріальну стимуляцію і їм переносили ембріон в свіжому циклі після проведеної стимуляції і ним було показано як протягом доби можуть змінюватись концентрації прогестерону, у деяких пацієнтів рівні прогестерону протягом доби є стабільно низькими, у інших пацієнтів ці концентрації протягом доби змінюються суттєво (рис.20).

Варіабельність концентрації сироваткового прогестерону протягом дня в ЛФ після оваріальної стимуляції в програмі ЗІВ



Thomson L, Humaiden P., Frontiers of Endocrinology, 2018

Рис. 20. Варіабельність концентрації сироваткового прогестерону після оваріальної стимуляції

У стимульованому циклі ми використовуємо хоріонічний гонадотропін, який на відміну від ЛГ має дуже високу спорідненість до рецепторів ЛГ і він дуже сильно стимулює стероїдогенез. Коли ми використовуємо в циклі стимуляції ХГ, то ми дуже збільшуємо концентрацію прогестерону, але цей прогестерон буде швидко падати (рис.20).

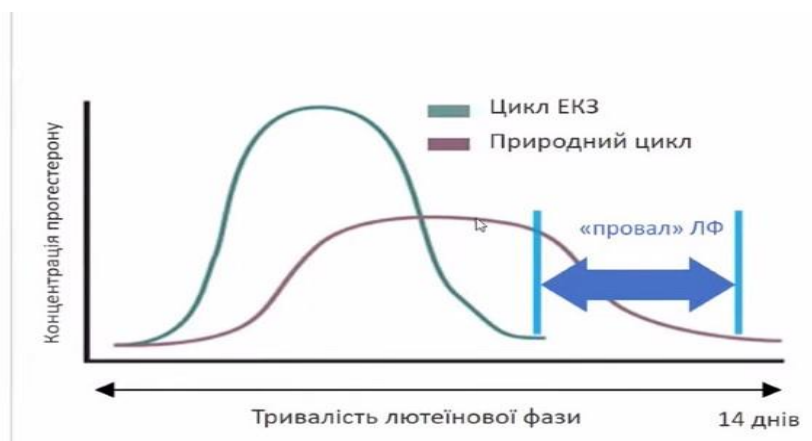
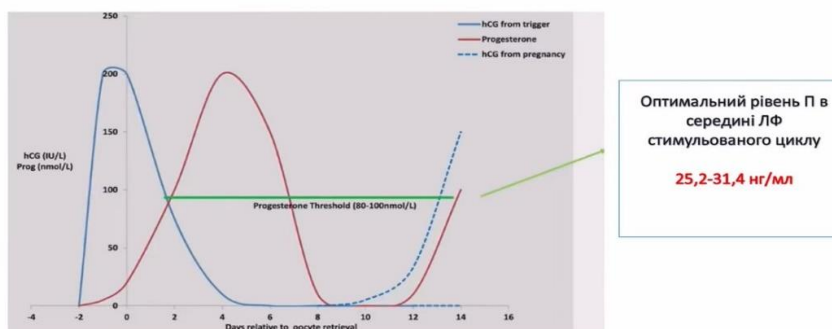


Рис. 20. Концентрації прогестерону у природньому циклі і ЕКЗ

Оптимальний рівень прогестерону в середині лютеїнової фази стимульованого циклу на думку світових експертів повинен бути вищим, ніж у природньому циклі і на думку 25,2-31,4 нг/мл (рис.21), а на думку Humaidena P. оптимальний рівень прогестерону в середині лютеїнової фази стимульованого циклу >43,2 нг/мл (150 нмоль/л).

Стимульовані цикли вимагають вищих концентрацій прогестерону у сироватці крові, ніж природні та цикли без жовтого тіла



Andersen et al, RBM Online, 2015

Рис. 21. Рівень прогестерону у стимульованих циклах

Високі концентрації прогестерону пояснюються в першу чергу тим, що ми повинні врегулювати високі концентрації естрогену, які ми маємо під час стимуляції. Якщо в природньому циклі на піку овуляції ми можемо досягти до 600 нг/мл естрадіолу, то в стимульованому циклі ми можемо досягти 1500-2000 нг/мл, а відтак нам потрібно більше прогестерону для вирівнювання концентрації естрадіолу.

Але рівень прогестерону – це не є крайня точка з якою ми все вирішили. Ми повинні пам'ятати, що прогестеронорезистентність супроводжує ряд станів (рис.22).

Причини прогестеронрезистентності



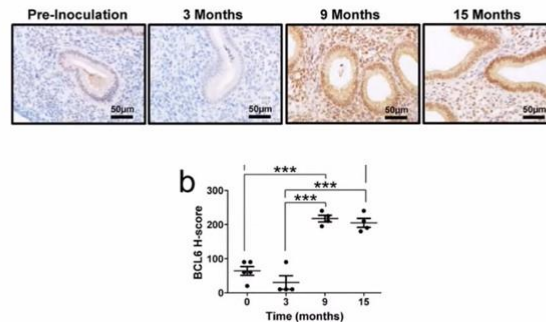
Рис. 22. Причини прогестеронрезистентності

Robert Casper Канадський експерт у 2019 році опублікував цікаві дані і пропонував оцінити дію прогестерону оцінивши товщину співвідношень товщини ендометрію на момент початку прийому прогестерону і через 6-7 днів його застосування. Якщо прогестерон діє через свої рецептори і концентрація його достатня, то ми будемо спостерігати таке явище як компактизація ендометрію, і чим вона вища, тим вищий відсоток настання клінічних вагітностей.

Брюс Леслі у 2017 році опублікував перші дані про надмірну експресію фактору BCL-6, це такий В-клітинний фактор лімфоми-6 призводить до явища прогестеронрезистентності. На тваринних моделях було показано, що така

тривала експресія сприяє розвитку ендометріозу, формуванню локальної гіперестрогенії, розвитку прогестеронрезистентності (рис.23). Ці стани потрібно лікувати з використання агоністів гонадотропінрилізінг гормонів, які знімуть шар прогестеронрезистентності і тоді використання прогестерону в подальшому може стати ефективним

Гиперактивация BCL-6 веде до прогестеронрезистентності, сприяє розвитку ендометріозу

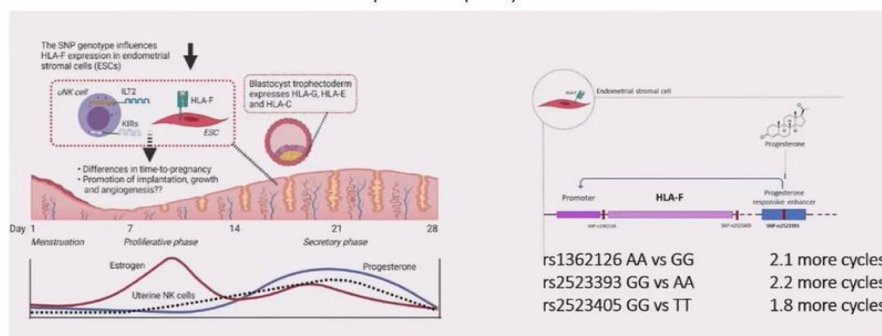


Yoo J-Y, Kim TH et al.. Sci Rep 2017

Рис. 23. Вплив BCL на прогестеронрезистентність

D. Alecsandru в Малайзії на конгресі у 2023 році представила оновлені дані складної комунікації ембріона з ендометрієм, прогестерон бере активну в цьому участь і він не просто запускає 237 генів, відкриваючи “вікно імплантації”, а й створює складні умови комунікації і експресії такого фактора як HLA-F на клітинах ендометріальної строми і якщо прогестерон не подіє через певні рецептори, які його активує, то ми не будемо мати відповідної імунної відповіді, а все звелось до генетики, що існують певні генетичні поліморфізми, які є несприятливими, незважаючи на те, що у деяких пацієнтів ми будемо мати дуже гарні рівні прогестерону в сироватці крові, але ми будемо мати порушену імплантацію через складні взаємодії, які на сьогодні визначаються лише на генетичному рівні (рис.24).

Додаткові генетичні поліморфізми, що відповідають за дію прогестерону



D. Alecsandru, IVIRMA Congress, Malaga 2023

Рис. 24. Додаткові генетичні поліморфізми, які відповідають за дію прогестерону

Список використаних джерел:

[1] Markin L, Fartushok T, Mrochko Y, Pidhirnyj Y. (2022) MANAGEMENT OF PREGNANT

- WOMEN WITH COVID-19 - OWN EXPERIENCE. Georgian Medical News, (323):38-47. PMID: 35271469.
- [2] Fartushok T.V., Semenyna H.B., Starykovich A.V. (2021) INFLUENCE OF LEPTIN ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF OBESITY AND CONCOMITANT DISEASES. MODERN ASPECTS OF MODERNIZATION OF SCIENCE IN UKRAINE: STATUS, PROBLEMS, DEVELOPMENT TRENDS, 103-105.
- [3] Семенина. Г.Б., Фартушок Т.В., Старинович А.В. (2021) Вміст лептину у сироватці крові вагітних жінок з ожирінням у III триместрі вагітності. Міжнародний науковий журнал "Грааль науки", (1): 449-453. DOI 10.36074/grail-of-science.19.02.2021.095.
- [4] Yurchyshyn O.M., Komissarova O.S., Fartushok T.V., Palytsia L.M., Lokai B.A. (2020) Cardiovascular system indicators in the primary school-aged children during the adaptation to educational loads in the region with iodine efficiency. World of Medicine and Biology, (71):149-153. DOI 10.26724/2079-8334-2020-1-71-149-153.