

© Лысяк Д.С., Быстрицкая Т.С., Салко И.Н., Стокоз К.Ю., 2019

УДК 618.3–02:618.17–008.8

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.47–50

Особенности течения беременности у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатном периоде

Д.С. Лысяк, Т.С. Быстрицкая, И.Н. Салко, К.Ю. Стокоз

Амурская государственная медицинская академия (675006, г. Благовещенск, ул. Горького, 95)

Цель: комплексная характеристика течения беременности у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатном периоде для индивидуального подхода к прегравидарной подготовке при планировании беременности и профилактики ее осложнений. **Материал и методы.** Выполнено проспективное обследование 160 беременных женщин: 120 из них имели нарушения менструальной функции в пубертатном периоде, у 40 был правильный ритм менструаций. Определялись уровни эстриола, прогестерона, плацентарного фактора роста (placental growth factor – PIGF) и рецептора 1 сосудисто-эндотелиального фактора роста в сыворотке крови. Ультразвуковое и доплеровское исследование кровотока в маточно-плацентарных и фетально-плацентарных сосудах проводили на 30–34-й и 36–40-й неделях беременности. **Результаты.** Угрожающий выкидыш на 11–14-й неделе гестации диагностирован у 41 женщины основной группы и у 3 женщин группы контроля. Отеки, протеинурия и гипертонические расстройства во время беременности в основной группе встречались в 2,8 раза чаще. Концентрация PIGF в сыворотке крови беременных основной группы была значимо ниже, чем в контроле. Самые низкие концентрации PIGF определялись у женщин, имевших в анамнезе пубертатные маточные кровотечения. Хроническая плацентарная недостаточность также чаще диагностировалась у представительниц основной группы. Относительный риск развития плацентарной недостаточности у женщин с нарушением менструальной функции в пубертатном периоде составил 1,53. **Заключение.** У женщин с поздним возрастом менархе плацентарная недостаточность обусловлена снижением концентрации эстриола и прогестерона в прегравидарном периоде, у женщин с пубертатными кровотечениями – снижением экспрессии PIGF и нарушениями ангиогенеза хориона с преждевременным созреванием его сосудов.

Ключевые слова: нарушения менструальной функции, патология беременности, плацентарная недостаточность.

В структуре гинекологической заболеваемости подростков 15–17 лет первое место занимают нарушения менструальной функции. При комплексном лечении и диспансерном наблюдении к окончанию пубертата регулярный менструальный цикл устанавливается в 80,5 % случаев [5]. У женщин с первичной олигоменореей в анамнезе обнаружена низкая концентрация прогестерона, у женщин с поздним возрастом менархе – эстриола. Нарушение репродуктивной функции в подобной ситуации обусловлено снижением способности эндометрия к имплантации яйцеклетки. Недостаточная толщина слизистой оболочки матки в период «окна имплантации» считается важным фактором риска осложнений беременности [1, 3, 5]. При неполноценном эндометрии возникают нарушения формирования сосудистой сети плаценты, в регуляции которых участвуют плацентарный фактор роста (placental growth factor – PIGF) и рецептор 1 сосудисто-эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor receptor 1 – VEGF-R1). Изменение равновесия между ними может обуславливать патологию плацентации [4, 8]. Нарушение инвазии трофобласта считается одной из причин угрожающего выкидыша и плацентарной недостаточности [4, 8, 12]. В литературе тем не менее имеются лишь единичные сообщения о течении беременности у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатном периоде [1].

Цель настоящего исследования заключалась в комплексной характеристике течения беременности у женщин с нарушениями менструальной функции

в пубертатном периоде для индивидуального подхода к прегравидарной подготовке при планировании беременности и профилактике ее осложнений.

Материал и методы

Проведено проспективное обследование 160 беременных, из которых 120 имели нарушения менструальной функции в пубертатном периоде (основная группа) и у 40 был правильный ритм менструаций (контрольная группа). В основной группе выделено три подгруппы: 1) с первичной олигоменореей и своевременным менархе (n=40), 2) с поздним менархе (n=40) и 3) с пубертатными кровотечениями (n=40).

Базовое обследование в амбулаторных и стационарных условиях проводилось соответственно порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», утвержденному приказом МЗ РФ от 01.11.2012 г. № 572н. Определение гормонов – неконъюгированного эстриола (нЭ) и прогестерона и ангиогенных факторов роста PIGF и VEGF-R1 в сыворотке крови осуществлялось на иммуноферментном анализаторе АИФР-01 («Униплан», Россия). Эхографию и доплерометрическое исследование кровотока в маточно-плацентарных и плодово-плацентарных сосудах выполняли на 30–34-й и 36–40-й неделях гестации на ультразвуковом аппарате Voluson 730 Expert с доплерометрической приставкой (General Electric, США). Для определения степени гемодинамических нарушений функциональной системы «мать–плацента–плод» использовали классификацию, предложенную А.Н. Стрижаковым и др. [9]. Кардиотокографическое исследование плода

делали после 33-й недели беременности фетальным монитором Sonicaid Team (Oxford, Великобритания). Морфологическое исследование плацент проходило по общепринятой методике.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов статистических программ Microsoft Excel 2007 и Statistica 6. Вычислялись средние арифметические и их стандартные ошибки ($M \pm s$), медианы (Me) и интерквартильные интервалы ($Q_{25}-Q_{75}$), абсолютный и относительный риски и их 95 % доверительный интервал (ДИ). Зависимость между сопряженными величинами определяли с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Разницу считали значимой при уровне доверительной вероятности (p) $\leq 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст женщин основной и контрольной групп значимо не различался: $25,8 \pm 0,9$ и $24,3 \pm 0,5$ года. В основной группе 23 женщины (19,2 %) до планирования беременности принимали низкодозированные монофазные комбинированные оральные контрацептивы, 7 (5,8 %) – гестагены. Прегравидарную подготовку получили 72 женщины (60 %) в основной группе, половина из них – с применением гестагенов. В контрольной группе прегравидарную подготовку получили 16 человек (40 %). Экстрагенитальные заболевания в два раза чаще встречались в основной группе (75,8 % против 32,5 % в контроле). В 1-й подгруппе преобладали болезни мочевыделительной системы, в 3-й – хронический тонзиллит (по 22,5 % наблюдений). Болезни женских половых органов в анамнезе чаще встречались у беременных с первичной олигоменореей (46,7 % против 25 % в контроле). Превалировали невоспалительные поражения яичников (кисты), которые достоверно чаще диагностировались в 1-й подгруппе: 13 случаев (32,5 %) против 3 случаев (7,5 %) в 3-й подгруппе.

Первобеременные в основной и в контрольной группах составили 67,5 и 75 %, соответственно ($p > 0,05$). У женщин основной группы отмечены следующие неблагоприятные исходы первой беременности: самопроизвольный аборт (6,7 %), преждевременные роды (1,7 %), внематочная беременность (5,8 %) и несостоявшийся выкидыш (5 %). Осложнения беременности в основной группе регистрировались в три раза чаще, чем в контрольной: угрожающий выкидыш на 11–14-й неделе беременности – 41 случай (34,2 %) против 3 (7,5 %) в контроле; в том числе в 1-й подгруппе – 17, во 2-й подгруппе – 8 и в 3-й подгруппе – 16. Вызванные беременностью отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства встречались у женщин основной группы в 2,8 раза чаще (14,2 % против 5 % случаев в контроле). Достоверность различий в частоте отеков и гипертензивных расстройств у беременных основной и контрольной групп не установлена.

На 11–14-й неделе беременности у женщин 3-й подгруппы концентрация прогестерона была наиболее низкой. Уменьшение концентрации нЭ, служившей предиктором плацентарной дисфункции

и угрожающего выкидыша, отмечалось у беременных 2-й и 3-й подгрупп (табл. 1).

Концентрация PlGF в сыворотке крови у женщин основной группы оказалась ниже, чем в контроле, а наиболее низкая концентрация зарегистрирована у женщин с пубертатными кровотечениями в анамнезе. В связи с большим интерквартильным интервалом концентрации PlGF достоверные различия у женщин 1-й и 2-й подгрупп по сравнению с контрольной группой не установлены. Достоверных различий в концентрации VEGF-R1 для основной и контрольной групп также не зарегистрировано (табл. 2). При корреляционном анализе между показателями PlGF и VEGF-R1 в контрольной группе продемонстрирована средняя обратная мера зависимости ($r = -0,601$, $p = 0,030$). У беременных с поздним менархе эта закономерность сохранялась ($r = -0,620$, $p = 0,006$), а у женщин с первичной олигоменореей и с пубертатными кровотечениями в анамнезе корреляционная зависимость между уровнями PlGF и VEGF-R1 не определялась.

При доплерометрическом исследовании кровотока в артериях функциональной системы «мать–плацента–плод» на 30–40-й неделе гестации нарушение маточно-плацентарного кровотока IA степени регистрировалось в пять раз чаще у беременных 3-й подгруппы по сравнению с подгруппами 1 и 2. Нарушение плодово-плацентарного кровотока IB степени возникло у одной женщины из 1-й подгруппы (табл. 3).

Хроническая плацентарная недостаточность на 30–34-й неделе гестации диагностирована у 8 женщин основной группы (6,7 %), а на 36–40-й неделе – у 71 женщины (59,2 %), в том числе компенсированная – в 65

Таблица 1

Концентрация плацентарных гормонов в сыворотке крови на 11–14-й неделе беременности

| Группа | Концентрация гормонов ($M \pm s$), нмоль/л | |
|--------------------|--|---------------------------------|
| | Прогестерон | нЭ |
| Контрольная (n=40) | 105,83 \pm 3,04 | 2,89 \pm 0,15 |
| Основная (n=120) | 96,37 \pm 3,31 | 2,27 \pm 0,12 ^a |
| Подгруппа | 1-я (n=40) | 98,82 \pm 4,91 |
| | 2-я (n=40) | 105,94 \pm 4,68 |
| | 3-я (n=40) | 72,33 \pm 7,34 ^{a-b} |
| | | 1,82 \pm 0,13 ^{a, b} |

^a Разница с контролем статистически значима.

^b Разница с 1-й подгруппой статистически значима.

^a Разница со 2-й подгруппой статистически значима.

Таблица 2

Концентрация ангиогенных факторов роста в сыворотке крови беременных женщин

| Группа | PlGF, пг/мл | | VEGF-R1, пг/мл | | |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|-----------------|-----------|
| | Me | $Q_{25}-Q_{75}$ | Me | $Q_{25}-Q_{75}$ | |
| Контрольная (n=30) | 81,44 | 39,00–103,55 | 1,70 | 1,50–1,80 | |
| Основная (n=90) | 46,42 ^a | 3,30–71,60 | 2,07 | 1,00–2,60 | |
| Подгруппа | 1-я (n=30) | 49,70 | 3,20–81,90 | 1,70 | 0,80–2,40 |
| | 2-я (n=30) | 51,11 | 4,50–64,30 | 2,11 | 0,90–2,60 |
| | 3-я (n=30) | 38,46 ^a | 3,15–67,65 | 2,39 | 1,30–2,70 |

^a Разница с контролем статистически значима.

Таблица 3

Степень гемодинамических нарушений в артериях функциональной системы «мать–плацента–плод»

| Группа | Степень нарушения кровотока | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|-----------------------------|-----|------|-----|------|---|----------------|------|------|-----|------|-----|-----|
| | 30–34-я неделя | | | | | | 36–40-я неделя | | | | | | |
| | IA | | IB | | II | | IA | | IB | | II | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | |
| Контрольная (n=40) | – | – | – | – | – | – | 2 | 5,0 | – | – | – | – | |
| Основная (n=120) | 7 | 5,8 | 1 | 0,8 | – | – | 15 | 12,5 | 5 | 4,2 | 1 | 0,8 | |
| Подгруппа | 1-я (n=40) | 1 | 2,5 | 1 | 2,5 | – | – | 6 | 15,0 | 2 | 5,0 | – | – |
| | 2-я (n=40) | 1 | 2,5 | – | – | – | – | 4 | 10,0 | 2 | 5,0 | – | – |
| | 3-я (n=40) | 5 | 12,5 | – | – | – | – | 5 | 12,5 | 1 | 2,5 | 1 | 2,5 |

и субкомпенсированная с задержкой роста плода 1-й степени – в 6 наблюдениях. Между подгруппами достоверные различия не установлены. В контрольной группе в эти сроки компенсированная хроническая плацентарная недостаточность диагностирована в 7 (17,5 %) и 8 (20 %) наблюдениях, соответственно.

При гистологическом исследовании плацент у женщин контрольной группы выявлены признаки физиологической инволюции в виде небольших кальцификатов и компенсаторно-приспособительных реакций. При хронической компенсированной плацентарной недостаточности изменения в плаценте характеризовались наличием ишемических инфарктов, неравномерным полнокровием ворсин, некрозом их эпителия с кровоизлияниями в межворсинчатое пространство и небольшим количеством незрелых ворсин. Отмечались признаки ангиоматоза, что свидетельствовало о выраженной компенсаторно-приспособительной реакции. При хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности изменения в плаценте проявлялись увеличением количества ишемических инфарктов, склерозом и патологической незрелостью ворсин, что свидетельствовало о преждевременном созревании плаценты, нарушении ее метаболической функции и ассоциировалось с задержкой роста плода.

На основании исследования разработан способ прогнозирования хронической плацентарной недостаточности [5]. Риск ее развития у беременных, имевших нарушения менструальной функции в пубертатном периоде и не получивших прегравидарную подготовку, составил 0,75. После прегравидарной подготовки он снизился до 0,49, абсолютная разность рисков составила 0,26. Относительный риск возникновения хронической плацентарной недостаточности составил 1,53 (95 % ДИ 1,16–2,06; $p=0,003$). Шансы на развитие хронической плацентарной недостаточности у беременных, имевших нарушения менструальной функции в пубертатном периоде и не получивших прегравидарную подготовку, оказались равны 3. После прегравидарной подготовки шансы снизились до 0,95. Отношение шансов составило 3,16 (95 % ДИ 1,42–7,06; $p=0,004$).

Обсуждение полученных данных

В структуре осложнений беременности у женщин с нарушениями менструальной функции в пубертатном периоде ведущим был угрожающий выкидыш

на раннем сроке гестации, встречавшийся достоверно чаще при первичной олигоменорее в анамнезе. Предиктором дисфункции плаценты и угрожающего выкидыша можно назвать снижение концентрации прогестерона и нЭ у беременных с пубертатными кровотечениями и поздним возрастом менархе. Этиологическим фактором угрожающего выкидыша служит снижение толщины эндометрия к предполагаемому периоду «окна имплантации» в связи с недостаточностью лютеиновой фазы цикла [5]. Применение гестагенов в период прегравидарной подготовки благоприятно влияло на течение беременности. Аналогичные результаты получены и другими исследователями [10].

Частота вызванных беременностью отеков и гипертензивных расстройств у женщин основной и контрольной групп достоверно не отличалась. Возможно, это обусловлено применением дидрогестерона в прегравидарный период и в ранние сроки беременности при угрожающем выкидыше. Известно, что этот аналог прогестерона играет положительную роль в процессе ремоделирования спиральных артерий [2, 4, 8, 10].

У беременных контрольной группы и у женщин с поздним менархе установлена обратная корреляционная зависимость между уровнями PIGF и VEGF-R1 в сыворотке крови. Отсутствие корреляционной связи между этими факторами ангиогенеза у беременных с первичной олигоменореей и пубертатными кровотечениями в анамнезе свидетельствовало о возможном нарушении системы плацентарного ангиогенеза в период активного образования капилляров в ворсинчатом дереве. Согласно данным литературы, в период интенсивного органогенеза эмбриона и плода в первом триместре беременности происходит быстрый рост капиллярной сети ворсин плаценты, что необходимо для гемохориального обмена [7]. Нарушение процессов ангиогенеза у женщин 1-й и 3-й подгрупп ассоциировалось с угрожающим выкидышем в 42,5 и 40 % случаев, соответственно, что совпадает с данными, полученными другими авторами [6, 11, 13]. О нарушениях ангиогенеза в последах свидетельствуют и их морфологические характеристики (признаки хорангиоматоза, склероз и патологическая незрелость ворсин).

Выводы

Особенностями течения беременности у женщин, имевших нарушения менструальной функции в пубертатном периоде, можно назвать угрожающий

выкидыш, вызванные беременностью протеинурию и гипертензивные расстройства, а также хроническую плацентарную недостаточность.

Плацентарная недостаточность возникает у 59,2 % беременных, имевших нарушения менструальной функции в пубертатном периоде. Механизмы ее развития заключаются в снижении концентрации нЭ и прогестерона у женщин с поздним возрастом менархе, прогестерона – у женщин с пубертатными кровотечениями, а также в понижении экспрессии PlGF и нарушениях ангиогенеза в ворсинах плаценты с их преждевременным созреванием.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых 2018 г. (МД–4758.2018.7).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

- Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А. Терапия маточных кровотечений пубертатного периода с точки зрения доказательной медицины // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014. Т. 58, № 5. С. 17–21.
Adamyan L.V., Sibirskaya E.V., Bogdanova E.A. Uterine bleeding treatment of puberty in the context of evidence-based medicine // Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2014. Vol. 58, No. 5. P. 17–21.
- Александрова Н.В., Баев О.Р. Ранние этапы становления системы мать–плацента–плод // Акушерство и гинекология. 2011. № 8. С. 4–10.
Aleksandrova N.V., Bayev O.R. Early stages of formation of the mother-placenta-fetus system // Obstetrics and Gynecology. 2011. No. 8. P. 4–10.
- Быстрицкая Т.С., Штель Н.Н., Лысяк Д.С. Прогнозирование плацентарной недостаточности у беременных с нарушением становления менструальной функции в пубертатном периоде // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2011. № 42. С. 55–59.
Bystritskaya T.S., Shtel N.N., Lysyak D.S. Prediction of placental insufficiency at pregnancy in women with disorders of menstrual function formation at puberty // Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2011. No. 42. P. 55–59.
- Зиганшина М.М., Кречетова Л.В., Ванько Л.В. [и др.]. Про- и антиангиогенные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть I. Особенности содержания про- и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности // Акушерство и гинекология. 2012. № 3. С. 14–19.
Ziganshina M.M., Krechetova L.V., Vanko L.V. [et al.]. Pro and antiangiogenic factors in the pathogenesis of early pregnancy losses. Part 1. The specific features of pro and antiangiogenic serum factors in early pregnancy // Obstetrics and Gynecology. 2012. No. 3. P. 14–19.
- Лысяк Д.С. Репродуктивное здоровье женщин, имевших нарушения менструальной функции в пубертатном периоде: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2017. 44 с.
Lysyak D.S. Reproductive health in women with menstrual dysfunction in puberty: Author. dis. ... MD. Chelyabinsk, 2017. 44 p.
- Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю. [и др.]. Роль ангиогенных факторов роста в патогенезе преэклампсии и плацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. 2014. № 12. С. 64–70.
Makarov O.V., Volkova E.V., Lysyuk E.Yu. et al. Role of angiogenic growth factors in the pathogenesis of preeclampsia and placental insufficiency // Obstetrics and Gynecology. 2014. No. 12. P. 64–70.
- Милованов А.П., Ерофеева Л.М., Золотухина И.А. [и др.]. Морфогенез плаценты человека в I триместре беременности // Морфология. 2011. Т. 139, № 2. С. 72–76.
Milovanov A.P., Yerofeyeva L.M., Zolotukhina I.A. [et al.]. Morphogenesis of human placenta in the first trimester of gestation // Morphology. 2011. Vol. 139, No. 2. P. 72–76.
- Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль сосудистого эндотелиального фактора роста // Акушерство и гинекология. 2011. № 3. С. 11–16.
Pavlov K.A., Dubova E.A., Shchegolev A.I. Fetoplacental angiogenesis during normal pregnancy: a role of vascular endothelial growth factor // Obstetrics and Gynecology. 2011. No. 3. P. 11–16.
- Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. [и др.]. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13, № 3. С. 5–12.
Strizhakov A.N., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S. [et al.]. Standardization of diagnosis and clinical classification of chronic placental insufficiency // Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2014. Vol. 13, No. 3. P. 5–12.
- Achache H., Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation // Hum. Reprod. Update. 2006. Vol. 12, No. 6. P. 731–746.
- Burton G.J., Charnock-Jones D.S., Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta // Reproduction. 2009. Vol. 138, No. 6. P. 895–902.
- Ment L.R., Vohr B.R. Preterm birth and the developing // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7, No. 5. P. 378–379.
- Triunfo S., Lobmaier S., Parra-Saavedra M. [et al.]. Angiogenic factors at diagnosis of late-onset small-for-gestational age and histological placental underperfusion // Placenta. 2014. Vol. 35, No. 6. P. 398–403.

Поступила в редакцию 06.02.2019.

FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY IN WOMEN WITH MENSTRUAL DYSFUNCTION IN PUBERTY

D.S. Lysyak, T.S. Bystritskaya, I.N. Salko, K.Yu. Stokoz
Amur State Medical Academy (95 Gorkogo St. Blagoveshchensk 675006 Russian Federation)

Objective: is a complex analysis of the course of pregnancy in women with menstrual dysfunction in puberty for an individual approach to periconceptional supplementation when planning the pregnancy and prevention of complications.

Methods: We performed a prospective examination of 160 pregnant women: 120 of them had menstrual dysfunction in puberty, 40 of them had a regular menstrual cycle. We determined level of estradiol, progesterone, placental growth factor (PlGF) and vascular endothelial growth factor receptor 1 in blood serum. Women was run ultrasound and doppler examination of the blood flow in uteroplacental and fetal placental vessels on the 30th–34th and on the 36th–40th weeks of pregnancy.

Results: Threatened miscarriage on the 11th–14th week of gestation was diagnosed in 41 women of the main group, and in 3 women of the control group. Swellings, proteinuria and hypertensive disorders occurred more often in the main groups by 2.8 times. Concentration of PlGF in blood serum of pregnant women of the main group was significantly lower than in the control group. The lowest concentration of PlGF was detected in women who had pre-existing pubertal uterine bleedings. Chronic placental insufficiency was more often diagnosed in women of the main group as well. Relative risk of placental insufficiency development was 1.53 in women with menstrual dysfunction in puberty.

Conclusions: Placental insufficiency in women with late age at menarche is caused by reduction of estradiol and progesterone level in periconceptional period, in women with pubertal bleedings is caused by decrease of PlGF expression and disorders of chorion angiogenesis with advanced maturation of its vessels.

Keywords: menstrual dysfunction, pregnancy failure, placental insufficiency.