

На правах рукописи

**ШТЕЛЬ
НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА**

**ПРОФИЛАКТИКА И ДИАГНОСТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ
СТАНОВЛЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва

2012

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Амурской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии
Лечебного факультета ГБОУ ВПО Амурская ГМА
Минздравсоцразвития России, д.м.н. **Тамара Сергеевна Быстрицкая**

Официальные оппоненты:

профессор кафедры семейной медицины
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздравсоцразвития России, д.м.н. **Клара Георгиевна Серебренникова**

профессор кафедры акушерства и гинекологии
Медицинского факультета ГБОУ ВПО РУДН
Минздравсоцразвития России, д.м.н. **Марина Борисовна Хамошина**

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится ”___”_____2012 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д212.203.01 в Российском университете дружбы народов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д.б.

С диссертационной работой можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул.Миклухо-Маклая, д.б).

Автореферат разослан ”___”_____2012 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Ирина Михайловна Ордянец

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность нарушений становления менструальной функции в общей популяции у девочек-подростков достигает 61% (Айламазян Э.К., 2007). Нарушения становления менструальной функции в связи с незрелостью нейроэндокринной регуляции, отмечаются с периода менархе и характеризуются недостаточной секрецией гонадотропинов, дисфункцией яичников и нарушением секреции эстрогенов (Кузнецова И.В., 2010; Николаева Л.Б., 2010; Toth B., 2007; Woolcock J.G., 2008).

Нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы являются одной из причин гиперплазии эндометрия, повышения проницаемости сосудистой стенки и растройствам кровоснабжения матки и яичников. Наряду с этим, имеет место несостоятельность нервно-рецепторного аппарата матки (Введенская Т.В., 2005; Серова О.Ф., 2011; Woolcock J.G., 2008).

Риск осложнений во время беременности и родов у женщин с нарушением становления менструальной функции значительно возрастает. Наиболее частыми осложнениями беременности являются угроза прерывания, гестоз и плацентарная недостаточность, родов – аномалии сократительной деятельности матки (Кудинова Е.Г., 2006; Marconi A.M., 2008; Ment L.R., 2008). Немаловажное значение в патогенезе осложнений имеет нарушение процессов имплантации и плацентации (Иванова Л.А., 2010; Стрижаков А.Н., 2011; Abramowicz J.S., 2008; Beinder E., 2008). Неполноценная инвазия трофобласта и ремоделирование спиральных артерий влияют на плацентарную перфузию, приводящую к развитию плацентарной недостаточности с ранних сроков беременности (Кирющенко П.А., 2010; Никифоровский Н.К., 2011; Roos S., 2009).

В исследованиях последних лет установлено, что в процессе эмбриогенеза и дифференцировки эмбриональных тканей имеют значение

факторы роста, так как они стимулируют эмбриональный и плацентарный васкуло- и ангиогенез (Павлов К.А., 2010; Погорелова Т.Н., 2010; Barcena A., 2010). Экспрессия PIGF характерна для раннего эмбрионального периода (Павлов К.А., 2010; Lattuada D., 2008; Roberts C.T., 2008).

У женщин с патологическим течением гестационного процесса в 92,5% случаев выявлено снижение содержания факторов роста плаценты с начала беременности и на протяжении всего периода гестации (Орлов А.В., 2006; Соколян А.В., 2009; Goldman-Wohl D., 2008). Клиническая манифестация плацентарной недостаточности с изменениями со стороны функциональных методов возникает через 4-5 недель после нарушения процессов клеточной регуляции и через 1-2 недели после изменения метаболизма плаценты (Евсеева З.П., 2009; Тарабрина Т.В., 2010; Макаров И.О., 2011).

В связи с увеличением частоты осложнений беременности и родов у женщин с нарушением становления менструальной функции исследования, направленные на изучение этиопатогенетических механизмов плацентарной недостаточности имеет теоретическое и практическое значение, это позволит совершенствовать методы ранней диагностики и профилактики плацентарной недостаточности у беременных с данной гинекологической патологией в пубертатном периоде.

Цель исследования

Усовершенствование профилактики и ранней диагностики плацентарной недостаточности у беременных женщин с нарушением становления менструальной функции на основании предложенного этиопатогенетического механизма ее формирования.

Задачи исследования

1. Изучить течение беременности, родов и перинатальные исходы у матерей с нарушением становления менструальной функции.
2. Исследовать содержание плацентарного фактора роста (PIGF), его рецептора (VEGFR-1) в сыворотке крови беременных с нарушением

становления менструальной функции и нормальным менструальным циклом для оценки значения их в развитии плацентарной недостаточности.

3. Изучить содержание плацентарных гормонов, протеинов в сыворотке крови беременных с нарушением становления менструальной функции и нормальным менструальным циклом, их взаимосвязи с PIGF и VEGFR-1.

4. Оценить состояние маточно-плацентарной и плодово-плацентарной гемодинамики у беременных с нарушением становления менструальной функции, как одного из этиопатогенетических факторов в развитии плацентарной недостаточности и ранней ее диагностики.

5. На основании установленной взаимосвязи между PIGF и VEGFR-1, плацентарных гормонов (ХГ и Эн) и протеинов (РАРР-А) у беременных с нарушением становления менструальной функции предложить механизм формирования плацентарной недостаточности.

6. Разработать метод прогнозирования и ранней диагностики плацентарной недостаточности у беременных с нарушением становления менструальной функции.

Научная новизна

Впервые изучено содержание плацентарного фактора роста и его рецептора в сыворотке крови беременных женщин с нарушением становления менструальной функции. Установлено более низкое содержание плацентарного фактора роста и высокое его рецептора по отношению к содержанию у беременных женщин с нормальным менструальным циклом, что является одной из причин развития первичной плацентарной недостаточности и прогностическим тестом развития хронической плацентарной недостаточности.

Определен один из механизмов формирования плацентарной недостаточности у беременных женщин с нарушением становления менструальной функции, который заключается в снижении содержания плацентарного фактора роста, увеличении содержания его рецептора, уменьшении содержания плацентарных гормонов и протеина в сыворотке

крови, обратной корреляционной зависимости между содержанием рецептора и плацентарного фактора роста, которая достоверно слабее по сравнению с беременными женщинами, имеющими в анамнезе нормальный менструальный цикл.

Разработан метод прогнозирования и ранней диагностики плацентарной недостаточности у беременных женщин с нарушением становления менструальной функции по содержанию плацентарного фактора роста и его рецептора в сыворотке крови, что позволяет проводить раннюю диагностику плацентарной недостаточности и патогенетически обоснованную профилактику.

Практическая значимость

Разработан алгоритм профилактики и ранней диагностики плацентарной недостаточности у беременных с нарушением становления менструальной функции, основанный на оценке особенностей течения беременности и родов, мониторинге плацентарных гормонов, плацентарного фактора роста и его рецептора в сыворотке крови, эхографической плацентографии и состояния маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков.

Использование алгоритма позволит акушерам-гинекологам перинатальных центров, женских консультаций выделить беременных с нарушением становления менструальной функции в группу «риска» по развитию плацентарной недостаточности, проводить раннюю диагностику и профилактику плацентарной недостаточности согласно разработанных диагностических и прогностических критериев.

Положения, выносимые на защиту

1. Снижение содержания PlGF и увеличение VEGFR-1 в сыворотке крови у беременных женщин с нарушением становления менструальной функции, обратная мера зависимости между ними является одной из этиопатогенетических причин развития плацентарной недостаточности.

2. Механизм развития хронической плацентарной недостаточности у беременных женщин с нарушением становления менструальной функции

заключается в снижении содержания PlGF, плацентарных гормонов (β -ХГ, ПГ, ХГ, Эн, α -ФП) и протеинов (PAPP-A) в сыворотке крови, обратной корреляционной мере зависимости с VEGFR-1, которая сильнее, чем у беременных с нормальным менструальным циклом.

3. Этиологическим фактором в формировании плацентарной недостаточности у беременных женщин с нарушением становления менструальной функции является увеличение резистентности в маточно-плацентарных сосудах по отношению к женщинам с нормальным менструальным циклом.

4. По показателям PlGF и VEGFR-1, плацентарных гормонов в сыворотке крови у беременных женщин с нарушением становления менструальной функции с помощью дискриминантной функции можно диагностировать первичную плацентарную недостаточность и прогнозировать хроническую плацентарную недостаточность.

Апробация работы

Апробация состоялась на заседании центральной проблемной комиссии ГБОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия 18.04.2012 года. Основные положения диссертации доложены на: X, XI региональных научно-практических конференциях «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 2009, 2010); научном обществе акушеров-гинекологов Амурской области (Благовещенск, 2011), Дальневосточной научно-практической конференции с международным участием «Проблемы детской и подростковой гинекологии» (Хейхе, КНР 2010), VIII Российско-Китайском фармацевтическом форуме «Современные проблемы нанофармакологии» (Благовещенск, 2011), Дальневосточной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Благовещенск, 2012), III Международном медицинском конгрессе «Здравоохранение Российской Федерации, стран СНГ и Европы» (Москва, 2012).

Внедрение результатов исследования

Основные положения, выводы и практические рекомендации внедрены в практическую работу органов здравоохранения г.Благовещенска, учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Амурская ГМА.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 3 – в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных Высшей аттестационной комиссией.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего 156 источника на русском языке и 80 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 7 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для выполнения поставленных задач проспективное обследование проведено у 144 беременных женщин в сроки 6-12, 22-24 и 32-36 недель.

Клинические группы были сформированы на основании особенностей течения пубертатного периода: 114 беременных женщин с нарушением становления менструальной функции (основная группа) и 30 – с нормальным менструальным циклом (группа сравнения). В зависимости от характера нарушений беременные основной группы были разделены на следующие подгруппы: 1-ю подгруппу составили 65 беременных с поздним становлением менархе с 15-17 лет, 2-ю – 30 с олигоменореей и 3-ю – 19 с ДМК пубертатного периода.

При ретроспективном анализе 43 беременные женщины с нарушением становления менструальной функции были обследованы в пубертатном периоде в условиях детской поликлиники и отделения детской и подростковой

гинекологии, получили лечение и реабилитацию в амбулаторно-поликлинических условиях.

Критерии включения в подгруппы: 1-я подгруппа – возраст наступления менархе с 15 лет; 2-я – олигоменорея в пубертатном периоде, и неустановившийся менструальный цикл в течение одного года; 3-я – ДМК пубертатного периода.

Критерии исключения: женщины с нейрообменно-эндокринным синдромом, синдромом поликистозных яичников, адено-генитальным синдромом.

Средний возраст менархе в основной группе $15,4 \pm 1,1$ лет, в группе сравнения $12,6 \pm 0,9$ лет ($p < 0,05$).

При обследовании беременных использовали общеклинические, лабораторные, функциональные и инструментальные методы исследования. Особое внимание уделялось характеру становления менструальной функции (возраст наступления менархе, характер менструальной функции), проведенному лечению и реабилитации в пубертатном периоде.

Материалом для исследования PIGF и VEGFR-1 служила венозная кровь, взятая у беременных в 8 часов утра натощак в сроки 10-14 и 16-20 недель. Содержание ПГ, PAPP-A и β -ХГ в крови исследовали в 11-12 недель, Эн, α -ФП и ХГ в 16-20 недель.

Идентификация PIGF и VEGFR-1 в сыворотке крови проводилась методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов фирмы «ELISA» и «Platinum ELISA» (Германия), прогестерона - ЗАО «НВО Иммунотех» (Москва), плацентарных и плодовых гормонов - ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Измерения проводили на анализаторе Anthos 2020 (Biochrom Италия) и АИФР-01 «Униплан» (Москва).

Динамическое эхографическое исследование проводили на ультразвуковом аппарате «LOGIQ 5 pro», «LOGIQ 400 pro» с доплерометрической приставкой (General Electric, США) с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков 4 и 7 МГц в 10-14; 21-24;

32-36 недели беременности. Основным параметром при доплерографическом исследовании явился индекс резистентности.

Математическая и статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ Microsoft Word, Microsoft Excel и пакета статистических программ «Statistica 6.0». Оценку статистической значимости различий при исследовании количественных показателей производили с использованием параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Значимость различий относительных показателей оценивали при помощи непараметрического критерия Пирсона χ^2 с поправкой на непрерывность, U-критерию Манна – Уитни и точного критерия Фишера. При анализе меры зависимости между показателями использовался ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия, как статистически значимые во всех случаях оценивали при $p < 0,05$. С использованием дискриминантного анализа определялась дискриминантная функция и выводилось дискриминантное уравнение.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст беременных основной группы составил $26,3 \pm 0,9$ лет, группы сравнения - $24,7 \pm 0,5$ лет ($p > 0,05$).

Из экстрагенитальных заболеваний у беременных с нарушением становления менструальной функции чаще (26,3%) выявлялся хронический пиелонефрит и НЦД по гипертоническому типу (18,4%). Отягощенный инфекционный анамнез (корь, краснуха, ветряная оспа, тонзиллит) отмечали 50% беременных.

Гинекологические заболевания в анамнезе в 2,9 раза чаще ($p < 0,001$) были у беременных с нарушением становления менструальной функции. В структуре заболеваний преобладали эрозия шейки матки (23,7%) и вагинит (13,2%). У 5,3% женщин было первичное бесплодие в течение 2 - 6 лет.

Повторнородящие встречались в 11,8 раз чаще ($p < 0,05$), чем в группе сравнения. У 9 (7,9%) беременных первая беременность закончилась

самопроизвольным и у 7 (6,1%) – несостоявшимся выкидышами в ранние сроки.

Частота осложнений настоящей беременности в основной группе составила 14,82‰, в группе сравнения – 5,00‰ ($p < 0,001$). Наиболее частые осложнения: угроза прерывания (28,1%), гестоз (28,9%) и ПН (52,6%), в том числе: первичная у 14,0%, вторичная у 52,6% беременных. Гестоз легкой степени диагностирован у 30 (26,3%), средней – у 3 (2,6%) беременных. У беременных с олигоменореей гестоз диагностирован в 2,0 раза чаще относительно беременных с поздним менархе и в 1,4 раза – с ДМК пубертатного периода.

У 108 (94,7%) беременных основной группы роды произошли в срок, у 6 (5,3%) – преждевременные. Роды через естественные родовые пути в обследуемых группах составили 65,8% и 90% ($p < 0,05$) соответственно. Продолжительность родов в обеих группах достоверно не отличалась и соответствовала продолжительности нормальных родов.

Осложнения в родах диагностированы у 37,3% рожениц в основной группе, в группе сравнения у 11,1% ($p < 0,01$). У 9 (12%) рожениц роды осложнились аномалиями родовой деятельности, из них у 7 первичной слабостью родовой деятельности и у двух – чрезмерной родовой деятельностью. Наиболее часто аномалии родовой деятельности диагностированы у рожениц с ДМК в пубертатном периоде ($p < 0,05$).

Операцией кесарево сечение родоразрешены 39 (34,2%) беременных, в подгруппах одинаково часто. Показаниями к оперативному родоразрешению были неэффективность родовозбуждения при преждевременном разрыве плодных оболочек при доношенной беременности (14,0%) и слабость родовой деятельности в связи с неэффективностью лечения (8,8%).

У матерей основной группы родилось 116 живых новорожденных, 108 доношенных и 8 недоношенных при дихориальной диамниотической двойне. В асфиксии средней степени тяжести родилось 8 (6,8%) новорожденных, из них 6 (5,3%) недоношенных. В группе сравнения родилось 30 доношенных

новорожденных в удовлетворительном состоянии. В структуре заболеваний новорожденных основной группы в раннем неонатальном периоде преобладали ишемия мозга гипоксического генеза (12,1%) и синдром дыхательных расстройств (4,3%), обусловленный недоношенностью и внутриутробной гипоксией.

У женщин с нарушением становления менструальной функции содержание PlGF в 10-14 недель в 1,9 раза, в 16-20 недель – в 1,5 раза ниже, чем в группе сравнения. При снижении содержания PlGF в сыворотке крови содержание свободного VEGFR-1 возрастало в 1,5 и в 1,7 раза в исследуемые сроки. Снижение PlGF в 10-14 недель ниже нормативных значений (<15,6 pg/мл) выявлено у 16 (53,3%), в 16-20 недель - у 8 (26,7%) беременных основной группы. У этих женщин течение беременности осложнилось развитием плацентарной недостаточности (табл. 1).

Таблица 1

Содержание фактора роста плаценты и его рецептора в сыворотке крови беременных обследуемых групп

Группа		PlGF pg/мл		VEGFR-1 ng/мл	
		10-14 недель	16-20 недель	10-14 недель	16-20 недель
Основная (n=10)		26,6±6,3	74,2±11,4	2,0±0,4	1,6±0,3
Подгруппа	1-я (n=10)	39,1±13,9	75,6±20,0	1,9±0,8	1,1±0,6
	2-я (n=10)	25,8±7,6	76,9±19,0	1,5±0,5	1,6±0,3
	3-я (n=10)	10,4±6,2 *	51,9±18,3	2,2±0,5	2,2±0,4 *
Сравнения (n=10)		49,8±13,9	113,1±23,5	1,3±0,4	0,9±0,3

П р и м е ч а н и е. * – уровень статистической значимости различий между 3-й подгруппой и группой сравнения $p < 0,01$.

У беременных с нарушением становления менструальной функции между содержанием PlGF и VEGFR-1 в 10-14 недель установлена обратная слабая мера зависимости ($r = -0,21$) в 16-20 недель она сильнее ($r = -0,35$, $p < 0,05$) у

беременных с нормальным менструальным циклом мера зависимости между этими показателями сильнее ($r = -0,48$ и $r = -0,52$, $p < 0,05$ соответственно).

В связи с выявленными особенностями в содержании PIGF и VEGFR-1 у беременных основной группы относительно группы сравнения, имеющих значение в процессах плацентации и развития плаценты, мы изучили содержание гормонов и протеинов в сыворотке крови, характеризующих ее эндокринную и белковообразовательную функции, с ранних сроков гестации.

Содержание β -ХГ у беременных основной группы составило $25822,4 \pm 2961,9$ мЕг/мл, ПГ - $88,9 \pm 4,7$ нмоль/л, что ниже относительно группы сравнения ($p < 0,001$). Более низкое содержание β -ХГ и ПГ в сыворотке крови выявлено у 16 (14,0%) беременных женщин основной группы, что оценивалось нами как диагностический критерий первичной ПН.

Содержание ХГ в сыворотке крови беременных основной группы составило $29021,7 \pm 1922,5$ мЕг/мл, Эн - $2,1 \pm 0,1$ нг/мл, что в 2 раза выше ($p < 0,001$), чем в группе сравнения. Снижение ХГ отмечалось у 10 беременных основной группы, Эн – у 5 беременных. У беременных с более низким содержанием ХГ и Эн в сыворотке крови при комплексном обследовании в 24-26 недель диагностирована хроническая ПН в компенсированной форме, что явилось показанием к проведению лечения.

При снижении содержания ХГ в сыворотке крови снижается синтез Эн, так как ХГ стимулирует синтез эстриола в плаценте (Трайкова М.О., 2006; Погорелова Т.Н., 2010). Мы изучили взаимосвязь между содержанием ХГ и Эн у беременных обследуемых групп установлена прямая положительная мера зависимости, которая у беременных с нарушением становления менструальной функции сильнее ($r = 0,25$), чем с нормальным менструальным циклом ($r = 0,20$; $p < 0,05$).

В связи с более высоким содержанием VEGFR-1 образуется комплекс с VEGF, который стимулирует формирование эндотелия сосудов, препятствует вскрытию спиральных артерий и формируется первичная плацентарная недостаточность (Орлов А.А., 2006; Тимохина Е.В., 2009).

В наших исследованиях у беременных с нарушением становления менструальной функции при увеличении содержания VEGFR-1 снижалось содержание ХГ ($r=-0,35$; $p<0,05$). Обратная мера зависимости между этими показателями более значима, чем в группе сравнения ($r=-0,28$; $p<0,05$), что позволяет предположить роль образующихся комплексов VEGFR-1 с VEGF в развитии ПН у беременных с нарушением становления менструальной функции.

При изучении белковообразовательной функции плаценты у беременных обследуемых групп и их взаимосвязи с PlGF получили следующие результаты. У беременных основной группы содержание PAPP-A в 1,5 раза ниже ($8249,3\pm 583,6$ ng/мл) относительно группы сравнения ($p<0,001$). В обеих группах между PAPP-A и PlGF установлена обратная мера зависимости, которая сильнее ($r=-0,46$; $p<0,05$) у беременных с нарушением становления менструальной функции. Следовательно, не исключается роль плацентарного фактора роста в синтезе протеинов в плаценте.

Эхографические признаки первичной ПН визуализированы у 50% беременных с нарушением становления менструальной функции в виде предлежания хориона (43,9%) и ретрохориальной гематомы небольших размеров (6,1%). У 18 (15,9%) беременных женщин в 24-26 недель визуализированы признаки хронической ПН в виде изменения структуры и утолщения плаценты. Эхографические признаки хронической ПН в 32-36 недель визуализированы у 44 (38,6%) беременных, преобладали изменения структуры плаценты. У 4 (3,5%) беременных при эхографической фетометрии выявлена задержка роста плода I степени.

При изучении маточной гемодинамики и оценки ее значимости в развитии ПН у беременных с нарушением становления менструальной функции получены следующие данные (табл. 2). ИР в маточных артериях у беременных выше, чем в группе сравнения ($p<0,001$). При анализе резистентности маточных артерий у беременных обследуемых подгрупп наиболее высокая при ДМК пубертатного периода.

Состояние гемодинамики в маточных артериях и в артерии пуповины у беременных женщин обследуемых групп в 32 – 34 недели

Группа		Индекс резистентности (усл. ед.)		
		маточная артерия справа	маточная артерия слева	артерия пуповины
Основная (n=114)		0,54±0,01 ***	0,56±0,01 ***	0,66±0,01 ***
Подгруппа	1-я (n=65)	0,49±0,01 ◇◇◇	0,51±0,01◇◇◇	0,63±0,01 ◇
	2-я (n=30)	0,55±0,01	0,59±0,01	0,67±0,01
	3-я (n=19)	0,57±0,01●●●	0,59±0,01●●●	0,69±0,01 ●●
Сравнения (n=30)		0,49±0,01	0,49±0,01	0,55±0,01

Примечание. ◇,◆ – p<0,05; ●, ■ – p<0,01;***, ◇◇◇, ●●●, ■■■ – p<0,001.

* - уровень статистической значимости различий между основной группой и группой сравнения; подгруппами ◇ - 1-й и 2-й, • - 1-й и 3-й.

У 33 (28,9%) беременных основной группы присоединился гестоз. Для оценки роли гестоза в развитии ПН у беременных с нарушением становления менструальной функции мы выделили 2 подгруппы: I,а – без признаков гестоза (n=81) и I,б - с диагностированным гестозом (n=33). ИР в маточных артериях у беременных с гестозом выше (p<0,001) относительно беременных без гестоза. Но у беременных I,а подгруппы ИР в маточных артериях выше, чем в группе сравнения (p<0,05), что обусловлено более высокой резистентностью маточных артерий у беременных женщин с нарушением становления менструальной функции.

Одним из этиопатогенетических звеньев развития гестоза является эндотелиоз сосудов эндометрия, который развивается при неполноценной инвазии цитотрофобласта (Рыбин М.В., 2007; Самойлова И.С., 2008).

Из 33 беременных с гестозом у 6 (18,2%) была диагностирована первичная ПН. Возможно, что неполноценная инвазия трофобласта в связи с нарушением ремоделирования в спиральных артериях матки имела значение в

развитии первичной ПН, гестоза и хронической ПН, диагностированной у 60 (52,6%) беременных с нарушением становления менструальной функции.

Нарушение плодово-плацентарной гемодинамики выявлено у 4 (3,5%) беременных основной группы. ИР в артериях пуповины в основной группе выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Наиболее высокая резистентность в артерии пуповины у беременных с ДМК пубертатного периода. ИР у беременных с гестозом выше, чем у беременных без признаков гестоза ($p < 0,05$). Заслуживает внимание тот факт, что ИР в артерии пуповины в подгруппе без признаков гестоза был выше, относительно группы сравнения ($p < 0,05$). В этой подгруппе у 40 (49,4%) была диагностирована хроническая ПН, у 10 (12,3%) из них предшествовала первичная ПН.

На основании выявленных нами достоверных различий в содержании факторов роста, плацентарных гормонов и протеинов, маточно-плацентарной и плодово-плацентарной гемодинамики у беременных женщин с нарушением становления менструальной функции по сравнению с беременными, имеющими нормальный менструальный цикл, мы предложили один из патогенетических механизмов формирования плацентарной недостаточности (рис).

Нарушения становления менструальной функции характеризуются недостаточной секрецией гонадотропинов и нарушением функции яичников в виде ановуляторных менструальных циклов и их дисфункции, что является причиной гиперплазии эндометрия или несоответствия эндометрия фазе менструального цикла (Уварова Е.В., 2005; Гуркин Ю.А., 2009). При гиперпластических процессах эндометрия увеличивается содержание VEGF (Орлов А.В., 2005; Никитина Л.А., 2007; Lattuada D., 2008). Снижение рецептивности эндометрия является одной из причин недостаточно подготовленного окна имплантации (Гафурова Ф.А., 2005; Батурина Н.В., 2010). В наших исследованиях установлено снижение содержания PlGF, гормональной и белковообразовательной функции цитотрофобласта и его участие в процессах имплантации. При снижении PlGF выявлены высокие показатели содержания свободного VEGFR-1. При повышенном содержании

VEGF и VEGFR-1 между ними образуются комплексы, которые способствуют формированию эластомышечным компонентам сосудов, и препятствуют вскрытию спиральных артерий, что приводит к увеличению резистентности маточных артерий.

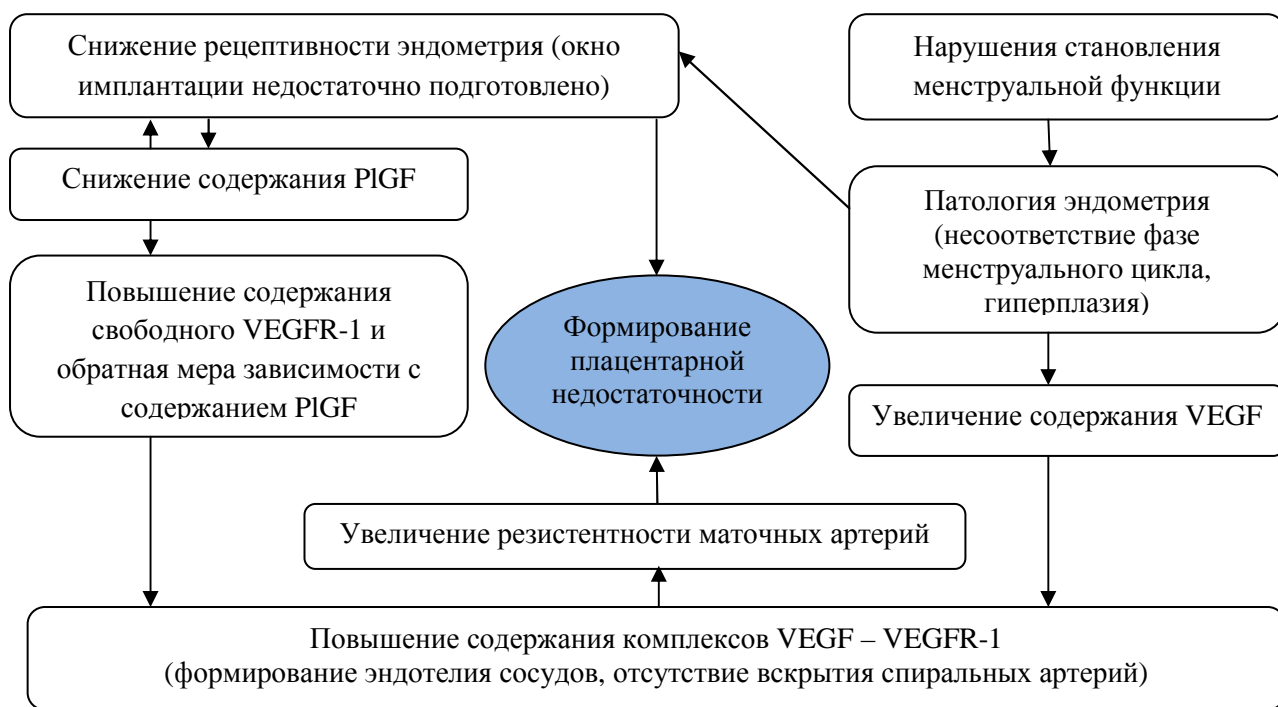


Рис. Патогенетический механизм формирования плацентарной недостаточности у беременных с нарушением становления менструальной функции.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с нарушением становления менструальной функции беременность чаще, чем при нормальном менструальном цикле, осложняется угрозой прерывания (28,1%), гестозом (28,9%) и плацентарной недостаточностью (52,6%), роды – аномалиями родовой деятельности (12%). Частота заболеваний новорожденных в раннем неонатальном периоде увеличивается, в структуре заболеваний преобладают ишемия мозга гипоксического генеза (12,1%) и синдром дыхательных расстройств (4,3%).

2. Содержание PIGF в сыворотке крови беременных с нарушением становления менструальной функции в 1,8 раз ниже, VEGFR-1 в 1,5 раза выше по сравнению с беременными, имеющими нормальный менструальный цикл. Между PIGF и VEGFR-1 установлена обратная мера зависимости, которая слабее, чем у беременных с нормальным менструальным циклом ($p < 0,05$).

3. Содержание гормонов β -ХГ, ПГ, Эп и плацентарных протеинов: α -ФП и PAPP-A в сыворотке крови беременных с нарушением становления менструальной функции по сравнению с беременными, имеющими нормальный менструальный цикл ниже, но соответствует нормативным значениям для данного срока беременности. У беременных с ДМК различия более значимы, чем у беременных с поздним менархе и олигоменореей в пубертатном периоде ($p < 0,05$).

4. Значения ИР в маточных артериях и в артериях пуповины у беременных с нарушением становления менструальной функции в 22-24 и 32-36 недель выше по отношению к беременным с нормальным менструальным циклом ($p < 0,05$), наиболее высоки они у беременных с ДМК и олигоменореей в пубертатном периоде.

5. Установлена обратная корреляционная взаимосвязь между PIGF и VEGFR-1, PIGF и PAPP-A, VEGFR-1 и ХГ, которая слабее у беременных с нарушением становления менструальной функции по сравнению с беременными, имеющими нормальный менструальный цикл ($p < 0,05$), что

является предиктором нарушения плацентации и этиопатогенетическим механизмом формирования ПН.

6. Эффективность диагностики первичной ПН у женщин с нарушениями становления менструальной функции 92%, прогнозирования хронической ПН 71%, что имеет значение в проведении патогенетически обоснованной профилактики и лечения этого осложнения у беременных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У беременных с нарушением становления менструальной функции в пубертатном периоде целесообразно использовать метод прогнозирования хронической плацентарной недостаточности на основании клинических параметров и уровня PlGF и VEGFR-1.

2. Прогнозирование развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с поздним становлением менархе по показателям содержания ПГ, β -ХГ и эхографического измерения расстояния от нижнего края плаценты до внутреннего зева (РПл) с помощью дискриминантного уравнения:

$$D = 0.000231 \cdot \beta\text{-ХГ (мЕг/мл)} - 0.465 \cdot \text{ПГ (нмоль/л)} + 16.145 \cdot \text{РПл (см)},$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением 3,16. При достижении значения D меньше, чем 3,16 можно прогнозировать хроническую плацентарную недостаточность у беременных с поздним становлением менархе, при D больше или равного 3,16 прогнозируется физиологическое течение беременности. Эффективность прогнозирования составила 69%.

3. Прогнозирование развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с олигоменореей в пубертатном периоде с помощью дискриминантного уравнения:

$$D = 0.001592 \cdot \beta\text{-ХГ (мЕг/мл)} + 0.244 \cdot \text{ПГ (нмоль/л)},$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением 58,41. При достижении значения D меньше, чем 58,41 можно прогнозировать хроническую плацентарную недостаточность у беременных с олигоменореей в пубертатном

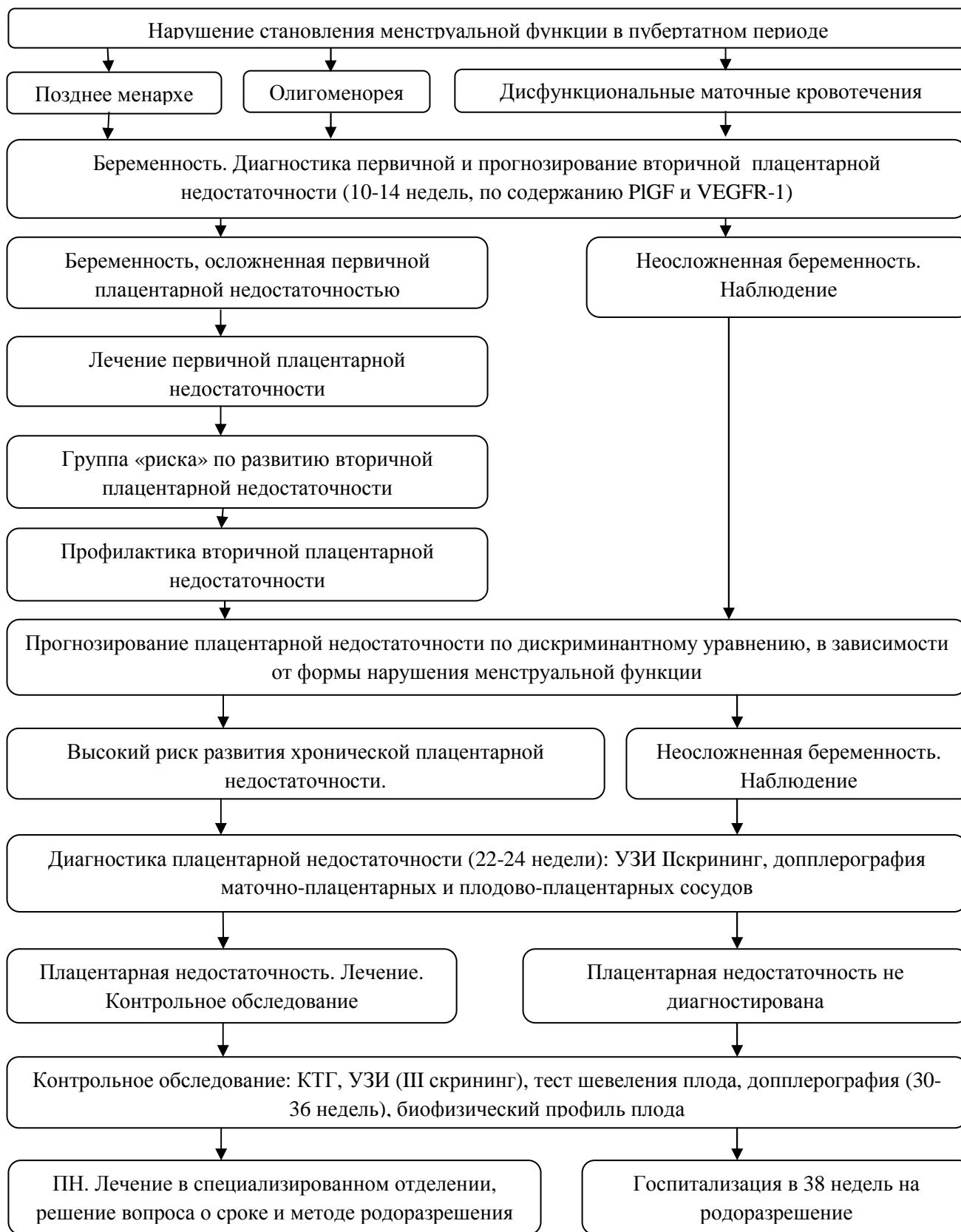
периоде, при D больше или равного 58,41 прогнозируется физиологическое течение беременности. Эффективность прогнозирования составила 71%.

4. Прогнозирование развития хронической плацентарной недостаточности у беременных с дисфункциональными маточными кровотечениями в пубертатном периоде с помощью дискриминантного уравнения:

$$D = 0.00065 \cdot \beta\text{-ХГ (мЕг/мл)},$$

где D – дискриминантная функция с граничным значением 12,0. При достижении значения D меньше, чем 12,0 можно прогнозировать хроническую плацентарную недостаточность у беременных с дисфункциональными маточными кровотечениями в пубертатном периоде, при D больше или равного 12,0 прогнозируется физиологическое течение беременности. Эффективность прогнозирования составила 66%.

АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЕМ СТАНОВЛЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ



Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

публикации в изданиях, рекомендованных ВАК России:

1. Штель Н.Н., Лысяк Д.С. Беременность, роды и состояние новорожденных у женщин с нарушением становления системы репродукции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – Благовещенск, 2011. – Вып. 41. – С. 62-65.
2. Быстрицкая Т.С., Штель Н.Н., Лысяк Д.С. Прогнозирование плацентарной недостаточности у беременных с нарушением становления менструальной функции в пубертатном периоде // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – Благовещенск, 2011. – Вып. 42. – С. 55-59.
3. Лысяк Д.С., Штель Н.Н. Роль прегравидарной подготовки женщин репродуктивного возраста с олигоменореей в пубертатном периоде в профилактике осложнений беременности // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия медицина. Акушерство и гинекология. – Москва, 2011. – №5. – С. 236-242.

публикации в иных изданиях:

1. Shulzhenko E.V., Mirlas E.M., Zarichkaya E.N., Shtel N.N., Utkina T.V. Uterine neck pathology with juvenile uterine bleedings // The 6th Russia and China Pharmaceutical Forum «Modern problems of pharmacology, pharmacognosies, pharmaceuticals». – Blagoveshchensk, 2009. – P. 183-184.
2. Штель Н.Н. Беременность и роды у женщин с нарушением становления менструальной функции // Материалы XI региональной научно-практической конференции «Молодежь XXI века: Шаг в будущее». – Благовещенск, 2010. – С. 176-177.
3. Штель Н.Н. Фетоплацентарная недостаточность у беременных с нарушением становления менструальной функции в пубертатном периоде // Материалы дальневосточной научно – практической конференции с международным участием «Проблемы детской и подростковой гинекологии». – Благовещенск, 2010. – С. 71-73.

4. Штель Н.Н., Зарицкая Э.Н., Галенчик С.А. Планирование и течение беременности ранних сроков у женщин с нарушением ритма менструации в пубертатном периоде // Вестник Амурской областной больницы. – Благовещенск, 2011. – №40. – С. 16.

5. Штель Н.Н. Течение раннего срока беременности у женщин с нарушением становления менструальной функции в пубертатном периоде // Вестник Российского государственного медицинского университета. VI Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. – Москва, 2011. – Специальный выпуск №1. – С. 33.

6. Штель Н.Н. Течение родов у женщин с нарушением становления менструальной функции в пубертатном периоде // Вестник Российского государственного медицинского университета. V Международная конференция молодых ученых «Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии». – Москва, 2011. – Специальный выпуск №2. – С. 189-190.

7. Shtel N.N. State of newborns from mothers with violation of the formation of reproduction system // The 8th Russia and China Pharmaceutical Forum «Modern Problems of Nanopharmacology». – Blagoveshchensk, 2011. – P. 106-107.

8. Штель Н.Н. Беременность и роды у женщин с поздним менархе // Материалы дальневосточной научно – практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – Благовещенск, 2012. – С. 166-170.

патенты:

1. Шульженко Е.В., Быстрицкая Т.С., Жуковец И.В., Киселева Г.Г., Мирлас Е.М., Зарицкая Э.Н., Штель Н.Н. Способ выделения вариантов клинических форм ювенильных маточных кровотечений по данным электроэнцефалографии // Патент № 2401060 от 24 февраля 2009г.

2. Штель Н.Н., Быстрицкая Т.С., Лысяк Д.С. Способ прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных женщин с нарушением становления менструальной функции в пубертатном периоде по содержанию фактора роста и его рецептора в сыворотке крови // Приоритетная справка на изобретение № 2011150443 от 14 декабря 2011г.

3. Штель Н.Н., Быстрицкая Т.С., Лысяк Д.С. Способ прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных женщин с поздним менархе с помощью метода дискриминантного анализа // Приоритетная справка на изобретение № 2012113509 от 10 апреля 2012г.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

РАРР-А	– протеин, ассоциированный с беременностью
PlGF	– плацентарный фактор роста
VEGF	– фактор роста эндотелия сосудов
VEGFR-1	– рецептор плацентарного фактора роста
α -ФП	– альфа-фетопроtein
β -ХГ	– β -субъединица хорионического гонадотропина
ДМК	– дисфункциональные маточные кровотечения
ЗРП	– задержка роста плода
ИР	– индекс резистентности
НЦД	– нейроциркуляторная дистония
ПГ	– прогестерон
ПН	– плацентарная недостаточность
ХВУГ	– хроническая внутриутробная гипоксия
ХГ	– хорионический гонадотропин
Эн	– неконъюгированный эстриол