

**О.В. Скачкова, Т.С. Быстрицкая,  
И.В. Жуковец**

ГБОУ ВПО «Амурская ГМА»  
Минздрава России  
г. Благовещенск

### **ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ДИСФУНКЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА**

Дисфункция гипоталамуса встречается у 17,6% женщин репродуктивного возраста и имеет тенденцию к росту [3].

При дисфункции гипоталамуса происходит нарушение развития фолликула, что является причиной хронической ановуляции, которая приводит к дефициту прогестерона. В результате не происходит полноценной перестройки эндометрия ввиду гипофункции желтого тела [2, 7]. Метаболические нарушения при дисфункции гипоталамуса приводят к снижению фибринолитической активности крови, гиперкоагуляции, что повышает тромбогенный потенциал. В случае наступления беременности патогенез осложнений связан с нарушением процессов имплантации и плацентации вследствие неполноценной инвазии трофобласта в спиральные артерии матки [1, 5, 9].

Осложнения беременности при дисфункции гипоталамуса встречаются в 84% случаев [6]. Привычное невынашивание беременности у женщин с данной патологией составляет 18%. Наиболее частыми осложнениями беременности являются угроза прерывания, преэклампсия и плацентар-

ная недостаточность (ПН). Дисфункция гипоталамуса является фактором высокого риска по перинатальной заболеваемости и смертности [2, 3].

В связи с этим целью исследования явилось изучение особенностей течения беременности и родов у женщин с дисфункцией гипоталамуса для профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведено комплексное обследование 106 беременных с дисфункцией гипоталамуса (основная группа). Группу сравнения составили 30 беременных женщин без эндокринной патологии.

В работе использовались клинические методы исследования: оценивалось состояние кожных покровов (наличие стрий, акне, гирсутизма, участков гиперпигментации), тип ожирения, наличие артериальной гипертензии.

В работе применялась классификация избыточной массы тела и ожирения у взрослых людей по индексу массы тела (ИМТ) до беременности (рекомендации ВОЗ, 1998). В основной группе выделены 4 подгруппы: 1-я – 30 женщин с избыточной массой тела; 2-я – 30, с ожирением I степени; 3-я – 30, с ожирением II степени и 4-я – 16, с ожирением III степени.

Содержание прогестерона исследовали в сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа с использованием набора «СтероидИФА-прогестерон-01».

Содержание  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГ), плазменного, ассоциированного с беременностью белка А (РАРР-А), проводилось с использованием наборов для твердофазного ИФА и тест-систем  $\beta$ -ХГ-ИФА и РАРР-А-ИФА ООО «Хема-Медика» (Россия).

Содержание хорионического гонадотропина (ХГ), альфа-фетопротеина (АФП) и неконъюгированного эстриола (нЕз) проводилось с использованием наборов для твердофазного ИФА и тест-систем ХГ-ИФА, АФП-ИФА и нЕз-ИФА ООО

#### **РЕЗЮМЕ**

В статье представлены результаты обследования 106 беременных с дисфункцией гипоталамуса (основная группа) и 30 без эндокринной патологии. В результате обследования выявлена значительная частота акушерской патологии, что обусловлено прогрессирующими нарушениями обменных процессов и развитием глубоких изменений в системе мать-плацента-плод.

**Ключевые слова:** дисфункция гипоталамуса, беременность, роды.

#### **PECULIARITIES OF PREGNANCY AND DELIVERY IN WOMEN WITH HYPOTHALAMIC DYSFUNCTION**

O.V. Skachkova, T.S. Bystritskaya, I.V. Zhukovets

#### **ABSTRACT**

The article presents the results of a survey of 106 pregnant women with hypothalamic dysfunction (main group) and 30 – without endocrine pathology (control group). According to the examination the occurrence of obstetric pathology turned out to be very high. It was conditioned by progressive disturbances of metabolic processes and the development of deep changes in the mother-placenta-fetus system.

**Key words:** hypothalamic dysfunction, pregnancy, delivery.

**Таблица 1. Частота и структура осложнений беременности**

| Группа                |      | Нозологическая форма |                 |              |                |         |
|-----------------------|------|----------------------|-----------------|--------------|----------------|---------|
|                       |      | угроза прерывания    | рвота беременны | преэклампсия | хроническая ПН | ХВУГ    |
| Основная (n=106)      | абс. | 42                   | 44              | 71           | 87             | 106     |
|                       | %    | 39,6 Δ               | 41,5 Δ          | 67,0 Δ       | 82,1 Δ         | 100,0 Δ |
| Подгруппа: 1-я (n=30) | абс. | 10                   | 12              | 15           | 19             | 30      |
|                       | %    | 33,3 ▲               | 40,0            | 50,0         | 63,3           | 100,0   |
| 2-я (n=30)            | абс. | 12                   | 12              | 18           | 22             | 30      |
|                       | %    | 40,0                 | 40,0            | 60,0         | 73,3           | 100,0   |
| 3-я (n=30)            | абс. | 12                   | 14              | 22           | 30             | 30      |
|                       | %    | 40,0                 | 46,7            | 73,3         | 100,0 ◊        | 100,0   |
| 4-я (n=16)            | абс. | 8                    | 6               | 16           | 16             | 16      |
|                       | %    | 50,0                 | 37,5            | 100,0 □      | 100,0 ◆        | 100,0   |
| Сравнения (n=30)      | абс. | 4                    | 4               | 3            | 6              | 6       |
|                       | %    | 13,3                 | 13,3            | 10,0         | 20,0           | 20,0    |

**Примечание:** Δ – достоверность различий между основной группой и группой сравнения; □ – 4-й и 1-й, 2-й, 3-й; ◊ – 3-й и 1-й, 2-й; ◆ – 4-й и 1-й, 2-й; ▲ – 1-й и 2-й, 3-й, 4-й подгруппами; Δ, ▲, ◊, ◆, □, ■ –  $p < 0,001$ .

«Хема-Медика» (Россия).

Ультразвуковая эхография проводилась в скрининговые сроки беременности и по показаниям с помощью аппарата Portable isinear ultrasound scanner MFD с доплерометрической приставкой SIM 5000 Plus (Япония).

Допплерография сосудов маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока проводилась в сроке 32–38 недель беременности.

Кардиотокографическое исследование проводили всем беременным на аппарате «Феталгард – 2000» (Япония) непрямым способом с ручной и компьютерной обработкой кардиотахограмм по общепринятой методике в третьем триместре с применением функциональной пробы (нестрессовый тест).

Полученные результаты обработаны с помощью программы Statistica for Windows 6.0 с вычислением средней арифметической величины, средней ошибки средней арифметической и достоверной разницы между показателями с учетом доверительной вероятности по критерию Стьюдента-Фишера.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Частота осложнений беременности в основной группе составила 343,4 на 100 случаев, в груп-

пе сравнения – 77% ( $p < 0,001$ ). Наиболее частые осложнения следующие: хроническая ПН, рвота беременных и преэклампсия, угроза прерывания (табл. 1). У беременных с ожирением III степени осложнения составили 406,3% на 100 случаев, что в 1,4 раза чаще относительно беременных с избыточной массой тела ( $p < 0,001$ ).

Первичная ПН диагностирована у 22 (20,8%) беременных основной группы по клиническим данным, результатам исследования плацентарных гормонов ( $\beta$ -ХГ, прогестерон) и ультразвуковых маркеров в 10-14 недель беременности. Клинические симптомы первичной плацентарной недостаточности проявлялись во всех случаях угрожающим абортom. При эхографическом исследовании в 12 случаях отмечался гипертонус миометрия, в 8 – визуализировалась ретрохориальная гематома небольших размеров, из них в 5 случаях было предлежание хориона. В группе сравнения первичная ПН не встречалась.

У 87 (82,1%) беременных основной группы диагностирована хроническая ПН, что в 4 раза выше относительно группы сравнения ( $p < 0,05$ ). В 65 случаях хроническая ПН была в компенсированной форме. Из 76 беременных с ожирением у 22 (28,9%) хроническая ПН встречалась в субком-

**Таблица 2. Уровень  $\beta$ -ХГ и прогестерона в сыворотке крови беременных в первом триместре**

| Группа                | $\beta$ -ХГ (ММЕ/мл) | Прогестерон (нмоль/л)          |
|-----------------------|----------------------|--------------------------------|
| Основная (n=106)      | 54,8±5,42 **         | 60,7±2,86 ***                  |
| Подгруппа: 1-я (n=30) | 69,4±8,95            | 77,6±6,25                      |
| 2-я (n=30)            | 56,2±11,82           | 60,6±4,56 O                    |
| 3-я (n=30)            | 54,3±10,51           | 52,7±3,31                      |
| 4-я (n=16)            | 32,7±9,35 $\Delta$   | 44,2±2,14 $\Delta\Delta\Delta$ |
| Сравнения (n=30)      | 78,4±9,86            | 115,0±6,87                     |

**Примечание:** \* – достоверность различий между основной группой и группой сравнения; O – 1-й и 2-й;  $\square$  – 1-й и 3-й;  $\Delta$  – 1-й и 4-й подгруппами;  $\Delta$ , O, \* –  $p < 0,05$ ;  $\square$ ,  $\Delta\Delta$ , \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*,  $\Delta\Delta\Delta$  –  $p < 0,001$ .

пенсированной форме. При ожирении II-III степеней хроническая ПН встречалась в 1,6 раз чаще, чем при избыточной массе тела. У 8 беременных по клиническим и эхографическим данным диагностирована задержка роста плода; в 3-й и 4-й подгруппах в 2 раза чаще, чем во 2-й. Признаки хронической внутриутробной гипоксии (ХВУГ) по кардиотахографии, ультразвуковой фетометрии и доплерографии сосудов маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков отмечались у всех беременных основной группы, в группе сравнения – в 5 раз реже ( $p < 0,001$ ).

В связи с высокой частотой осложнений беременности в основной группе изучили эндокринную функцию трофобласта по показателям  $\beta$ -ХГ и прогестерона в сыворотке крови и фетоплацентарной системы по нЕЗ. Изучение содержания плацентарных белков (АФП и РАРР-А) в сыворотке крови беременных использовано в качестве маркера пороков развития плода и дополнительного метода оценки белковообразующей функции плаценты как одного из признаков ПН. Полученные данные оценивались на основании статистических различий с аналогичными у беременных группы сравнения.

Снижение АФП ( $\leq 0,5$  МоМ) выявлено у 10 беременных, у 8 из них выявлена достоверная инсулинорезистентность (индекс Саго  $\leq 0,33$ ), в 3-х случаях диагностирован гестационный сахарный диабет.

У 28,3% беременных основной группы в первом триместре выявлено снижение  $\beta$ -ХГ (табл. 2) и чаще (17,0%) при ожирении II и III степеней. С увеличением ИМТ отмечалось снижение прогестерона в сыворотке крови. В 15–18 недель беременности уровень ХГ был выше ( $p < 0,001$ ), нЕЗ – ниже ( $p < 0,05$ ) по сравнению с беременными группы сравнения и прямо пропорционален степени ожирения (табл. 3). Согласно данным литературы гиперинсулинемия подавляет секрецию гликоделина и протеина-1, связывающих инсули-

ноподобные факторы роста в эндометрии, которые необходимы для нормальной имплантации blastocysts [1, 8]. Один из механизмов невынашивания беременности при ожирении заключается в снижении активности переносчиков глюкозы в эндометрии и наличии гиперинсулинемии [3, 11].

Угроза прерывания беременности в первом триместре диагностирована в 39,4% случаев. При анализе клинического течения беременности выявлено, что в основной группе рецидив угрозы прерывания

беременности приходился на 20-24 недели. Возможной причиной является ПН, ранние признаки которой были диагностированы по снижению содержания ХГ и нЕЗ в сыворотке крови и ультразвуковой эхографии.

Рвота беременных основной группы встречалась в 3 раза чаще (41,5%), чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Имеются данные, что при дисфункции гипоталамуса и врожденной недостаточности нейроэндокринной регуляции происходит раздражение трофотропных зон гипоталамуса и ствола мозга, что имеет значение в патогенезе рвоты беременных [2].

У беременных основной группы преэклампсия диагностирована в 67% случаев, в группе сравнения – в 10% случаев ( $p < 0,001$ ). Легкая преэклампсия отмечалась у 28 (39,4%), средней тяжести – у 35 (49,3%) и тяжелая преэклампсия – у 8 (11,3%) беременных. Причиной развития преэклампсии при дисфункции гипоталамуса является эндотелиопатия вследствие гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии [5]. В эндотелиоцитах активируется фермент протеинкиназа-С, который способствует увеличению проницаемости клеточных мембран и нарушению эндотелий-зависимой релаксации сосудов [1, 10].

У 51,9% беременных основной группы к сроку родов шейка матки характеризовалась как недостаточно «зрелая», в группе сравнения – у 3 (10%;  $p < 0,001$ ). У 100 (94,3%) беременных основной группы роды произошли в срок, у 6 (5,7%) они были преждевременными. В 12 (11,3%) случаях в родах отмечался патологический прелиминарный период, который расценивался как первичная слабость родовой деятельности. Общая продолжительность родов в основной группе составила 10 ч. 47 мин.  $\pm$  42 мин., в группе сравнения – 8 ч. 10 мин.  $\pm$  38 мин. ( $p < 0,05$ ).

Частота осложнений в родах в основной группе составила 112,3 (на 100 случаев), в группе сравнения 13,3% ( $p < 0,001$ ); в сравнительном аспекте по

**Таблица 3. Уровень ХГ и нЕз в сыворотке крови беременных во втором триместре**

| Группа                | ХГ (МЕ\л)      | нЕз (нг\мл) |
|-----------------------|----------------|-------------|
| Основная (n=106)      | 36100±2710 *** | 3,58±0,2 *  |
| Подгруппа: 1-я (n=30) | 23900±2510     | 4,27±0,5    |
| 2-я (n=30)            | 32400±3230 O   | 3,62±0,3    |
| 3-я (n=30)            | 43100±5720 □□  | 3,28±0,3    |
| 4-я (n=16)            | 52500±9020 ΔΔ  | 2,80±0,3 Δ  |
| Сравнения (n=30)      | 24840±1780     | 4,87±0,6    |

**Примечание:** \* – достоверность различий между основной группой и группой сравнения; O – 1-й и 2-й; □ – 1-й и 3-й; Δ – 1-й и 4-й подгруппами; Δ, O, \* –  $p < 0,05$ ; □□, ΔΔ –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

подгруппам в 4-й подгруппе составила 125%, в 1-й – 96,7% ( $p < 0,001$ ). Нарушения родовой деятельности матки диагностированы у 45,3% рожениц, преждевременный разрыв плодных оболочек – у 34,9%. Операцией кесарева сечения родоразрешены 34 (32,1%) беременные. Показания к оперативному родоразрешению: первичная слабость и гипертонические некоординированные сокращения матки при отсутствии эффекта от лечения, послеоперационный рубец на матке после предшествующего кесарева сечения и «незрелая» шейка матки, тяжелая преэклампсия.

Замедленное созревание шейки матки при дисфункции гипоталамуса является результатом выраженной неравномерной гипертрофии мышечных клеток, нарушения их структурной организации, в результате чего утрачивается способность к нормальным сокращениям матки и формируются инволютивно-пролиферативные процессы в миометрии [4].

#### **Заключение**

Таким образом, у женщин с дисфункцией гипоталамуса частота осложнений беременности и родов увеличивалась соответственно степени ожирения. На основании клинических данных, снижения уровня β-ХГ и прогестерона у 20,8% женщин с дисфункцией гипоталамуса беременность осложнилась первичной ПН. Более низкий уровень нЕз относительно группы сравнения свидетельствует о начальных признаках хронической ПН.

#### **Литература**

1. Макацария А.Д. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 480 с.
2. Прилепская В.Н.. Патогенетические аспекты ожирения и нарушения репродуктивной функции женщины / В.Н. Прилепская, Е.В. Цалла-

гова. // Акуш. и гинек. 2008. №5. С. 51–55.

3. Серов В.Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы / В.Н. Серов. // Акуш. и гинек. 2006. № Приложение. С. 9–10.

4. Скачкова О.В. Диагностика и профилактика метаболических нарушений у новорожденных девочек, родившихся с дисфункцией гипоталамуса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.В. Скачкова. Челябинск, 2009. 20 с.

5. Сметник В.П. Значение жировой ткани в формировании гормонального статуса у женщин / В.П. Сметник. // Эффективная фармакотерапия в акуш. и гинек. 2010. №4. С. 6–13.

6. Терещенко И.В. Течение беременности и родов при ожирении различного генеза / И.В. Терещенко, Л.Ю. Панова. // Акуш.

и гинек. 2009. №1. С. 23–25.

7. Bruun J.M., Nielsen C.B., Pedersen S.B. et al. Estrogen reduced proinflammatory cytokines in rodent adipose tissue: studies in vivo and in vitro. // *Horm. Metab. Res.* 2005. Vol.35, №3. P. 142–146.

8. Daskalakis G., Papantoniou N., Mesogitis S. Fetal loss rate in women with false-positive second trimester serum biochemical screening. // *J. Perinat. Med.* 2006. Vol. 29 (Suppl.1). P. 57–58.

9. Joyner J.M., Hutley L.J., Cameron D.P. Estrogen receptors in human preadipocytes // *Endocrine.* 2001. Vol. 15, №2. P. 225–230.

10. Karelis A.D., St-Pierre D.H., Conus F. et al. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol.89. P. 2569–2575.

11. Wax J.R., Lopes A.M., Benn P.A. Unexplained elevated midtrimester maternal serum levels of alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, or low unconjugated estriol: recurrence risk and association with adverse perinatal outcome. // *J. Matern. Fetal Med.* 2005. Vol. 9. P.161–164.

#### **Координаты для связи**

Скачкова Ольга Владимировна, кандидат мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО АГМА МР. E-mail: doc-8o11@rambler.ru

Быстрицкая Тамара Сергеевна, профессор, доктор мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО АГМА МР. E-mail: bystritskaya@mail.ru

Жуковец Ирина Валентиновна, кандидат мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, декан лечебного факультета ГБОУ ВПО АГМА МР.

Почтовый адрес ГБОУ ВПО «Амурская ГМА» Минздрава России: 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.