
РОЛЬ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОЛИГОМЕННОРЕЕЙ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Д.С. Лысяк, Н.Н. Штель

Кафедра акушерства и гинекологии
Амурская государственная медицинская академия
ул. Горького, 95, Благовещенск, Россия, 675000

На основании общеклинического обследования, определения пролактина, тиреотропного и гонадотропных гормонов гипофиза, кортизола, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови 50 женщин репродуктивного возраста с нарушением менструальной функции по типу олигоменореи в пубертатном периоде и 15 – с нормальным менструальным циклом усовершенствована программа прегравидарной подготовки, заключающаяся в дифференцированном применении эстроген-гестагенов и гестагенов, что снижает частоту угрозы прерывания и плацентарной недостаточности у беременных, диагностированных по снижению уровня β -субъединицы хорионического гонадотропина и прогестерона в 11–12 нед., неконъюгированного эстриола, общего хорионического гонадотропина в 16–20 нед. и эхографическим признакам.

Ключевые слова: менструальная функция, пубертатный период, прегравидарная подготовка, гормоны, беременность.

Цель исследования заключалась в усовершенствовании программы прегравидарной подготовки у женщин репродуктивного возраста с нарушением менструальной функции по типу олигоменореи в пубертатном периоде для снижения осложнений беременности.

На первом этапе обследовано 50 женщин репродуктивного возраста с жалобами на неправильный ритм менструации с периода менархе (1-я группа, основная) и 15 с нормальным ритмом менструаций (2-я группа, контрольная). Из общего числа пациенток основной группы 31 планировала беременность, 13 обратились в связи с нарушением менструального цикла и 6 – с бесплодием от 2 до 6 лет, из них 5 – с первичным, 1 – с вторичным имела в анамнезе медицинский аборт в пубертатном периоде. Отсутствие самостоятельных менструаций до 3 месяцев отмечали 44, до 6 мес. – 6 пациенток. На втором этапе обследовано 46 беременных с олигоменореей в пубертатном периоде (I клиническая группа), в том числе 16 получили гормональную терапию при планировании беременности (подгруппа Ia), 30 беременности не планировали (подгруппа Ib) и 30 беременных с нормальным

менструальным циклом и течением беременности (II клиническая группа). Для уточнения диагноза всем пациенткам проведено клинико-лабораторное и функциональное обследование. Содержание гормонов ФСГ, ЛГ, пролактина (ПРЛ), тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола (К), эстрадиола (E_2), прогестерона (ПГ), дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием анализатора для иммуноферментных реакций АИФР-01 «Униплан» (Москва) и реагентов для определения гормонов. Первое исследование проводили при обращении на фоне задержки менструации, второе на 3–5-й день менструальноподобной реакции после проведения гестагеновой пробы. В качестве гестагена использовали дидрогестерон в форме таблетированного препарата Дюфастон по 10 мг 2 раза в день в течение 10 дней. У беременных содержание прогестерона (ПГ) и β -субъединицы хорионического гонадотропина (β -ХГ) исследовали в 11–12 нед., Эн и общего хорионического гонадотропина (ХГ) в 16–20 нед. Математическая обработка полученных данных производилась на персональном компьютере Intel Celeron 2800 (Япония) с помощью программы Microsoft Office Excel 2007 и пакета статистических программ Statistica 6,0. Итоговые результаты анализируемых показателей каждой выборки представлены в виде $M \pm \Delta$, где M – среднее арифметическое. Для нахождения искомым величин проводились промежуточные вычисления: ошибка среднего арифметического (m). Различие двух сравниваемых величин считалось достоверным, если вероятность их тождества была менее 5% ($p < 0,05$).

Из 50 пациенток 1-й группы 21 (42,0%) была обследована в пубертатном периоде в связи с нарушением ритма менструаций, у 5 (23,8%) диагностированы функциональные кисты яичников. Гормональное лечение получили 15 девушек, в том числе: 13 эстроген-гестагенами, 2 гестагенами продолжительностью 3–6 месяцев. Циклическую витаминотерапию в сочетании с иглорефлексотерапией получили 6 девушек.

Возраст пациенток 1-й группы составил $21,6 \pm 0,5$ год, 2-й – $23,4 \pm 1,0$ года ($p > 0,05$). Средний возраст менархе $13,7 \pm 0,2$ и $14,2 \pm 0,4$ года по группам соответственно ($p > 0,05$). Начало половой жизни с $17,9 \pm 0,3$ и $19,7 \pm 0,6$ лет ($p < 0,05$).

У пациенток 1-й группы в структуре соматических заболеваний преобладали острые респираторные вирусные инфекции (80,0%), хронический тонзиллит и патология мочевой системы (по 10%), врожденный порок сердца (5,0%). Эутиреоидное увеличение щитовидной железы выявлено в 5 (10,0%) случаях. У 28 пациенток были гинекологические заболевания: эрозия шейки матки у 16, хронический сальпингоофорит у 5, все получили лечение.

Содержание ФСГ в сыворотке крови пациенток 1-й группы на фоне задержки менструации составило $5,43 \pm 0,45$ МЕ/л, при повторном исследовании с тенденцией к увеличению ($p > 0,05$), но было в пределах нормальных

значений (табл. 1). Отсутствие импульсной секреции ФСГ на 3–5-й день менструальноподобной реакции, возможно, обусловлено нарушением функциональной активности клеток гранулезной оболочки фолликулов [1; 5; 7; 8].

Таблица 1

**Содержание гипофизарных гормонов в сыворотке крови
на фоне задержки менструации и 3–5-й день менструальноподобной реакции**

Группа	ФСГ (МЕ/л)		ЛГ (МЕ/л)		ПРЛ (мМЕ/л)		ТТГ (МЕ/л)
	I	II	I	II	I	II	
1-я основная (n = 50)	6,03 ± ± 0,44	5,43 ± ± 0,45	5,12 ± 0,47 p _{I-II} < 0,05	7,98 ± ± 0,81	371,98 ± ± 25,35	340,36 ± ± 36,23	1,55 ± ± 0,17
2-я конт- рольная (n = 15)	5,52 ± ± 0,45	5,61 ± ± 0,59	7,73 ± 1,09 p ₁₋₂ < 0,01	5,86 ± ± 0,45 p ₁₋₂ < 0,05	325,40 ± ± 55,58	363,15 ± ± 34,88	1,32 ± ± 0,25

Примечание: I – на 3–5-й день менструальноподобной реакции, II – на фоне задержки менструации; p₁₋₂ – достоверность различий между группами; p_{I-II} – исходным и повторным исследованиями.

При определении уровня ЛГ на фоне менструальноподобной реакции отмечалось снижение относительно его уровня при задержке менструации ($p < 0,05$) и в I фазу менструального цикла у пациенток 2-й группы ($p < 0,01$). Более высокий уровень ЛГ на фоне задержки менструации ($7,98 \pm 0,81$ МЕ/л) по сравнению с уровнем его в контрольной группе во II фазу менструального цикла ($5,86 \pm 0,45$ МЕ/л) возможен за счет ановуляторных менструальных циклов у пациенток с олигоменореей. Тот факт, что индекс ЛГ/ФСГ на 3–5-й день менструальноподобной реакции уменьшился до 0,8 относительно исходного равного 1,5 свидетельствует об изменении гонадотропной стимуляции после гестагеновой пробы в сторону снижения выброса ЛГ и является одним из механизмов овуляции у пациенток с олигоменореей и наступления беременности [4; 6; 9].

Уровень ПРЛ в сыворотке крови пациенток 1-й группы при двукратном исследовании относительно уровня его во 2-й группе не отличался (табл. 1). При изучении содержания ТТГ в исследуемых группах различия также не выявлены ($p > 0,05$). Полученные результаты позволили исключить роль ПРЛ и ТТГ в патогенезе олигоменореи у обследуемых нами пациентов.

Уровень E₂ у пациенток 1-й группы при двукратном исследовании не отличался и был ниже (табл. 2), чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Низкий уровень ПГ ($5,91 \pm 0,78$ нмоль/л) на фоне задержки менструации относительно уровня его в контрольной группе ($59,15 \pm 6,91$ нмоль/л; $p < 0,001$) свидетельствует об ановуляторных циклах или гипофункции желтого тела. Состояние эндометрия и его адекватная прегравидарная трансформация необходимы для нормального развития беременности [1]. Регулятором мор-

фологических изменений в переимплантационном периоде является синтез яичниковых гормонов [2, 10].

Уровень кортизола в обеих группах при повторном исследовании в 1,4 раза выше по сравнению с уровнем его в I фазу нормального менструального цикла и на 3-5 день менструальноподобной реакции, но оставался в пределах контрольных значений (табл. 2). Мы полагаем, что это адаптационная реакция организма на фоне нарушения функции яичников у пациенток с олигоменореей. Более низкий уровень ДГЭА при повторном исследовании относительно уровня его в 1-й группе пациенток возможен за счет антиандрогенного эффекта дидрогестерона и не влияет на уровень ПГ [4].

Таблица 2

Содержание стероидных гормонов в сыворотке крови на фоне задержки менструации и 3–5-й день менструальноподобной реакции

Группа	Эстрадиол (нмоль/л)		Прогестерон (нмоль/л)		Кортизол		ДГЭА (мкг/мл)	
	I	II	I	II	I	II	I	II
1-я основная (n = 50)	0,24 ± 0,05	0,26 ± 0,05	5,27 ± 0,87	5,91 ± 0,78	370,72 ± 57,70	458,28 ± 53,56	2,20 ± 0,17	2,50 ± 0,30
2-я контрольная (n = 15)	0,39 ± 0,15	0,54 ± 0,02 p ₁₋₂ < 0,001	7,30 ± 0,20	59,15 ± 6,91 p ₁₋₂ < 0,001	366,67 ± 56,08	541,14 ± 88,52	2,98 ± 0,22 p ₁₋₂ < 0,01	2,43 ± 0,25 p ₁₋₂ < 0,01

Примечание: I – на 3–5-й день менструальноподобной реакции, II – на фоне задержки менструации; p₁₋₂ – достоверность различий между группами; p_{I-II} – исходным и повторным исследованиями.

На основании комплексного обследования пациенток с олигоменореей, включающего определение гормонов в сыворотке крови, проводилась корректирующая терапия низкодозированными эстроген-гестагенами при снижении E₂ (n = 32), гестагенами – превышающих нормальные показатели (n = 5), циклическая витаминотерапия в сочетании с иглорефлексотерапией в трех случаях. Пациентки, планирующие беременность, получили 3 курса гормональной терапии. В течение года беременность наступила у 16 (43,2%) пациенток, у всех исключен инфекционный фактор. У 17 пациенток с выявленными половыми инфекциями в плане прегравидарной подготовки одновременно с гормональной проводилась этиотропная терапия. Пациенткам, обратившимся в связи с нарушением ритма менструаций, рекомендованы эстроген-гестагены до планируемой беременности.

При изучении клинического течения беременности в подгруппе Ia первая половина протекала без осложнений, в подгруппе Ib осложнилось угрозой прерывания (n = 27) и начавшимся выкидышем (n = 3). Мы изучили со-

держание гормонов для оценки эндокринной функции плаценты. Уровень β -ХГ в сыворотке крови беременных I клинической группы ниже по сравнению с уровнем его во II клинической группе ($p < 0,05$). В сравнительном аспекте по подгруппам уровень β -ХГ в подгруппе Ia выше относительно подгруппы Ib (табл. 3). У 23,3% беременных, не получивших прегравидарную подготовку, уровень β -ХГ ниже контрольных. Клинически у этих беременных диагностирована угроза прерывания ($n = 4$), и начавшийся выкидыш ($n = 3$). Аналогичная закономерность прослеживалась при определении уровня ПГ. Более низкий его уровень ($85,9 \pm 6,8$ нмоль/л) у беременных с угрозой прерывания (подгруппа Ib), при неосложненной беременности (подгруппа Ia) он выше ($90,9 \pm 4,2$ нмоль/л; $p < 0,05$). В связи с нарушением плацентации, снижается синтез β -ХГ в синцитиотрофобласте, который стимулирует синтез прогестерона желтым телом яичников на ранних сроках беременности [3].

Таблица 3

Содержание гормонов в сыворотке крови беременных женщин

Группа		11–12 недель		16–20 недель	
		ПГ нмоль/л	β -ХГ мЕг/мл	Эн нг/мл	ХГ мЕг/мл
I клиническая (n = 46)		$88,4 \pm 10,5$ $p_1 < 0,05$	23853 ± 10760 $p_1 < 0,05$	$2,3 \pm 0,9$ $p_1 < 0,05$	$34140 \pm 15657,5$ $p_1 < 0,05$
Подгруппа	Ia (n = 16)	$90,9 \pm 4,2$ $p_2 < 0,05$	27300 ± 8880 $p_2 < 0,05$	$2,6 \pm 0,8$	$35837 \pm 14890,8$ $p_2 < 0,05$
	Ib (n = 30)	$85,9 \pm 6,8$	$18786 \pm 8054,8$	$2,1 \pm 0,8$	$28724 \pm 11704,9$
II клиническая (n = 30)		$107,3 \pm 7,6$	$30917 \pm 7325,5$	$3,1 \pm 0,7$	$41053 \pm 13672,2$

Примечание: p_1 – достоверность различий между I и II клиническими группами; p_2 – Ia и Ib подгруппами.

В оценке течения раннего срока беременности мы сопоставили данные гормональных исследований с эхографическими признаками. Гипертонус миометрия визуализировался у всех беременных в Ib подгруппе. Субхориальная гематома малых размеров у трех (10%) беременных Ib подгруппы. Предлежание хориона выявлено в 18,6 и 43,3% в подгруппах соответственно. На основании комплексного обследования первичная плацентарная недостаточность диагностирована у 10 (13,3%) беременных Ib подгруппы, в подгруппе Ia она не выявлена.

Все беременные с угрозой прерывания и начавшимся выкидышем получили терапию, включающую гестагены (утрожестан или дюфастон), фолиевую кислоту, антигипоксанты (α -токоферола ацетат). При начавшемся выкидыше в комплексную терапию включали препараты транексамовой кислоты. Беременные с первичной плацентарной недостаточностью составили группу риска по развитию вторичной плацентарной недостаточности. Мы

изучили течение беременности у них до 20 нед. Угрожающий поздний самопроизвольный выкидыш диагностирован у 3,3% беременных подгруппы Ia и у 40% подгруппы Ib ($p < 0,01$). При определении уровня плацентарных гормонов получены следующие результаты (см. табл. 3). В I клинической группе уровень Эн в 1,8 раза ниже по сравнению с уровнем его во II клинической группе ($p < 0,05$). Уровень Эн ниже контрольных значений выявлен у одной (3,3%) беременной подгруппы Ib, в подгруппе Ia был в пределах нормы. О снижении эндокринной функции плаценты у беременных I клинической группы свидетельствовало более низкое значение ХГ по сравнению с II клинической группой ($p < 0,05$). Характерно, что уровень ХГ, как один из маркеров плацентарной недостаточности, в подгруппе Ia приближался к контрольным значениям ($p > 0,05$). У беременных подгруппы Ib он ниже, по сравнению с уровнем во II клинической группе, но соответствовал нижней границе нормы для данного срока беременности.

Выводы. Таким образом, у женщин репродуктивного возраста с нарушением менструальной функции по типу олигоменореи в пубертатном периоде отмечаются функциональные нарушения гипофизарно-яичниковой системы. Корректирующая гормональная терапия в программе прегравидарной подготовки, проводимая дифференцированно в зависимости от уровней ФСГ, ЛГ, E_2 и ПГ в сыворотке крови, уменьшает риск угрозы прерывания беременности, особенно в ранние сроки и развития плацентарной недостаточности. В связи с исходной гипофункцией желтого тела имеются показания для применения гестагенов в первом триместре беременности. У беременных с олигоменореей в пубертатном периоде, получивших прегравидарную подготовку на этапе планирования беременности, уровень ПГ и β -ХГ, Эн и ХГ выше по сравнению с беременными, не получившими прегравидарную подготовку, что является одним из критериев нормального течения первой половины беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипов М.С., Засядкина Н.Э., Жаркин Н.А. Прегравидарная подготовка эндометрия при невынашивании беременности (научный обзор) // Вестник РУДН. Сер. «Медицина, акушерство и гинекология». – 2009. – № 6. – С. 85–91.
2. Боярский К.Ю. Молекулярные основы фолликулогенеза. Часть I. От первичных половых клеток до антральных фолликулов (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 12. – № 4. – С. 26–36.
3. Быстрицкая Т.С. Плацентарная недостаточность. – Благовещенск, 2010.
4. Григоренко Ю.П., Уварова Е.В. Обоснование эффективности пробы с гестагенсодержащими препаратами в алгоритме обследования подростков с олиго- и аменореей // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2010. – № 3. – С. 29–34.
5. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология: Руководство для врачей. – М., 2009.
6. Рук-во по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М., 2006.

7. Радзинский В.Е. Руководство к практическим занятиям по гинекологии. – М., 2007.
8. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Оразмурадов А.А. Женская консультация. – 2-е изд. – Петрозаводск, 2007.
9. Сеидова Л.А., Яворовская К.А. Молекулярно-биологические основы регуляции имплантации // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9. – № 3. – С. 79–83.

THE ROLE OF PREGRAVIDARY PREPARATION IN PROPHYLAXIS OF PREGNANCY COMPLICATIONS WITH CHILDBEARING AGE WOMEN WITH OLIGOMENORRHEA IN PUBERTY

D.S. Lysyak, N.N. Shtel

Chair of Obstetrics and Gynecology
The Amur State Medical Academy
Gorky Str., 95, Blagoveschensk, Russia, 675000

50 reproductive age women with oligomenorrhea in puberty and 15 women with normal menstrual cycle were examined. Objective examination and definition of prolactin, gonadotropic and thyrotropic hormones of hypophysis, cortisol, estradiol and progesterone were made. For the reason of the results pregravidary preparation program was advanced. This program included differentiated usage of estrogen-gestagen drugs and pure gestagen drugs. Such preparation led to decrease frequency of abortion risk and placental insufficiency, which were diagnosed by definition of decreasing choriogonadotropin β -subunit level in 11–12 weeks, unconjugated estriol and common choriogonadotropin level in 16–20 weeks, and, also, echographic signs.

Keywords: menstrual function, puberty, pregravid preparation, hormones, pregnancy.