



Ю.Ю. Чеботарева, В.Г. Овсянников, М.Я. Хутиева

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ В ПОЗДНЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Ростовский государственный университет медицинский
Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер.Нахичеванский, 29.
E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru*

В обзоре литературы представлены данные о течении беременности и родов в позднем репродуктивном возрасте (ПРВ) (35-49 лет). Рассматриваются вопросы возрастных изменений женской репродуктивной системы, влияния сочетанной экстрагенитальной патологии на течение беременности и родов и дальнейшее развитие детей у пациенток данной возрастной группы. Подчеркивается необходимость прегравидарной подготовки и тщательного мониторинга во время беременности.

С помощью биологического моделирования можно подробно изучить патофизиологические механизмы развития акушерской патологии в ПРВ и разработать патогенетические способы коррекции.

Ключевые слова: поздний репродуктивный возраст, беременность, роды.

Ju.Ju. Chebotareva, V.G. Ovsjannikov, M. Ja. Chutieva

PATHOPHYSIOLOGICAL FEATURES OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN LATE REPRODUCTIVE AGE (LITERARY REVIEW)

*29 Nakhichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia.
E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru*

In the present literary review data about pregnancy and childbirth in women late reproductive age (35-49 years). The article considers the questions of the psychological status, age-related changes of the female reproductive system and combined extragenital pathologies on the course of pregnancy and childbirth and on a further development of children in patients of this age group.

The biological modeling of pathology of pregnancy and childbirth may be used to solve a number of fundamental and practical problems of modern obstetrics.

Keywords: late reproductive age, pregnancy, childbirth.



Беременные позднего репродуктивного возраста (ПРВ) (35-49 лет) относятся к группе повышенного риска в отношении акушерско-гинекологической патологии, среди них велик удельный вес первородящих, страдавших в анамнезе гинекологическими заболеваниями, невынашиванием беременности, первичным или вторичным бесплодием [1-4]. Однако в наши дни роды в возрасте старше 40 лет становятся объективной реальностью современного акушерства [5,6]. Возраст 42 года определен как критический для зачатия, хотя отклонения в ту и другую сторону могут быть существенными [1-4].

Женщины 40–50 лет составляют 30% от числа женщин репродуктивного возраста России, многие из них осуществляют активную профессиональную деятельность и решают вопросы семейно-брачных отношений. Хотя частота овуляций и половых контактов к 45 годам и старше урежается, однако у части женщин может повышаться сексуальность [1]. Среди беременных и родивших в возрасте старше 35 лет преобладают женщины, поздно вступившие в первый брак, вступившие в повторный брак, а также одинокие лица, решившие, создать неполную семью [8]. Беременность в позднем репродуктивном периоде редко бывает планируемой [9]. Нежелательная беременность у женщин старше 40 лет является значительным риском как для матери, так и для плода, и часто бывает психологически и социально неприемлема [10]. Однако большинство женщин ПРВ (85,8%) считают наличие детей обязательным условием для создания прочной семьи. При этом более половины из них (58,0%) хотели бы иметь двоих детей, 22,8% - одного ребенка и только 14,6% - троих детей и более [4]. Необходимо отметить, что в настоящее время основные причины обращений для восстановления фертильности в перименопаузе - гибель детей, поздний или повторный брак, бесплодие или невынашивание беременности, овариоэктомию в молодом возрасте, социально-экономические факторы. Использование методов вспомогательной репродукции (ЭКО и яйцеклетки донора) и популяризация их способствуют увеличению числа случаев экстракорпорального оплодотворения в ПРВ [10].

Считают, что беременность в ПРВ чаще патологическая, при этом индуцированная беременность протекает в I триместре более неблагоприятно по сравнению со спонтанно наступившей [7]. Во II и III триместрах течение индуцированной и спонтанно наступившей беременности существенно не отличаются, а по гестозу и анемии индуцированная беременность протекает более благоприятно [11,7]. Однако с возрастом частота акушерских осложнений увеличивается, независимо от того, наступило зачатие самостоятельно или с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [12].

После 40 лет резко возрастает риск материнской смертности: в возрасте 40–49 лет он в 4 раза выше, чем в 20–29 лет [13]. Показатель перинатальной смертности удваивается при увеличении возраста матери в 2 раза [14]. По данным выборочных исследований, здоровье женщин позднего репродуктивного возраста и перименопаузы значительно нарушено предыдущим периодом и современными условиями жизни [15,16].

Беременность и роды протекают на фоне экстре-

мальной патологии, которая регистрируется в 60% случаев, причем у 2/3 пациенток эта патология имеет хронический характер [17, 5]. Данный контингент пациенток относится к группе риска по ишемической болезни сердца, инфарктам, которые могут развиваться во время беременности и родов, в послеродовом периоде или спустя несколько лет [7, 18].

Беременность в ПРВ способствует возникновению высокого риска невынашивания, гестационного диабета, врожденных аномалий развития плода, фетоплацентарной недостаточности, послеродовых кровотечений, гестозов, рождению детей с низкой массой тела [14, 6].

Женщины ПРВ и периода перименопаузы при желании родить ребенка должны планировать беременность заблаговременно, так как они относятся к группе пациенток, у которых непланируемая беременность может привести к неблагоприятным последствиям: аборту, появлению и прогрессированию сопутствующей патологии, инвалидизации, ухудшению качества жизни и повышению риска репродуктивных потерь, материнской и перинатальной смертности [1, 19]. Необходимо тщательный мониторинг на протяжении всей беременности [7].

Возрастные преобразования параллельно затрагивают как гормонопродуцирующие, так и опорные ткани яичника, вызывая в архитектонике этого органа определенную структурную дезорганизацию. Проблема преждевременного истощения овариального резерва, а также возможность возобновления запаса герминовых клеток в постнатальном периоде является актуальной в настоящее время в связи с тем, что многие женщины ПРВ сталкиваются с ситуацией невозможности зачатия [7]. Разработаны два диагностических подхода к оценке овариального резерва: пассивный и функциональный. Пассивный подход предполагает использование гормональных методов исследования гонадотропинов и половых гормонов, что косвенно дает возможность оценить функциональную активность репродуктивной системы. Инструментальный метод позволяет визуализировать архитектуру яичника, наличие фолликулярного аппарата, оценить динамику его развития, что является более точным и значимым. Согласно мнению ряда исследователей, подсчет числа антральных фолликулов является наиболее точным методом оценки овариального резерва. В настоящее время обсуждается роль биопсии яичников как метода определения овариального резерва. Исследователи полагают, что уменьшение абсолютного количества герминативных элементов, исчезновение части гормонопродуцирующих структур яичника сопровождается определенной внутриорганной компенсаторной реакцией сохранившихся элементов, в частности, происходит увеличение тека-ткани как в развивающихся фолликулах, так и в атретических телах [20].

В настоящее время остаются практически неизученными механизмы невынашивания, преждевременных родов, гестозов, связанные с эндокринным статусом при поздней беременности (ПБ), а также влияние катехоламинов и других моноаминов на течение беременности в ПРВ [21-24].

Установлено, что нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы осуществляется гипоталамо-гипофизарной системой, нейроэндокринные свя-



зи - химическими медиаторами: моноаминами, аминокислотами и нейропептидами. Аминокислоты и моноамины (ацетилхолин, серотонин, катехоламины) расцениваются как быстродействующие нейротрансмиттеры. Нейропептиды (ГнРГ, ТРГ, кортикотропин-релизинггормон - КРГ) действуют медленно, но более длительно. Катехоламины оказывают тормозящий эффект на ГнРГ [24]. ГнРГ продуцируется предимплантационным эмбрионом и эпителием маточных труб и регулирует (аутокринным и паракринным путем) процессы оплодотворения, раннего развития и имплантации эмбриона в период развития «окна имплантации» в эндометрии, содержащим рецепторы к ГнРГ [22]. Рецептивность эндометрия контролируется стероидами [25]. Имплантация бластоцисты включает 2 этапа: адгезию и децидуализацию стромы эндометрия [26]. После адгезии начинается стадия инвазии трофобласта (8 день имплантации). С помощью металлопротеазы трофобласт проникает между клетками в строму. Инсулиноподобный фактор роста (ИПФР) - важнейший фактор роста трофобласта. Для успешной имплантации важен баланс между Th1 и Th2 ответами, при этом избыточная продукция провоспалительных цитокинов нарушает инвазию трофобласта и задерживает развитие плаценты [26]. Диагностика ранней плацентарной недостаточности (РПН) у беременных ПРВ с экстрагенитальной патологией является одной из кардинальных проблем практического здравоохранения [27-30].

Стероидогенез при беременности - это единая гормональная система «мать-плацента-плод», которая работает на взаимодействии органов матери и плода, включая в себя плаценту, кору надпочечников плода, печень плода (источник холестерина в крови плода, содержит 16 α -гидроксилазу), кору надпочечников матери (продуцирует ДЭА, кортизол), печень матери (источник холестерина, предшественника прогестерона) [31, 21-24]. Исследование гормональных параметров при беременности в ПРП имеет важное значение.

Большое внимание уделяется прогестерону (Pr) в роли сохранения беременности и в процессе родов. Антагонистом действия Pr является кортизол (К), который конкурирует с Pr в регуляции гена КРГ [32]. Кортизол блокирует активность простагландиндегидрогеназы (PGDH) в плаценте и хорионе, усиливая секрецию простагландинов. Действие кортизола на активность PGDH может быть устранено применением Pr, благодаря конкурентному действию последнего с рецепторами глюкокортикоидов [33]. Однако некоторые авторы отмечают снижение кортизола при гестозах [34].

КРГ образуется в синцитиотрофобласте, при этом синтез ингибируется прогестероном, оксидом азота, а стимулируется катехоламинами, глюкокортикоидами, гипоксией [35]. Гены КРГ есть в плаценте, децидуальной оболочке. Не только стресс плода, но и матери сопровождается повышением КРГ, что приводит к риску преждевременных родов [36]. Однако полагают, что в процессе беременности КРГ может действовать и как релаксант [37].

Отмечено, что пептидные гормоны гипофиза (ПРЛ)

и плаценты (ПЛ) играют регуляторную роль в функционировании фето-плацентарной системы, а стероиды фетоплацентарной системы (ДЭАС, E₃, E₂, кортизол) по принципу обратной связи регулируют синтез пролактина и плацентарного лактогена [21-24].

Роль катехоламинов в формировании позднего гестоза не вызывает сомнений [38-40]. Некоторые авторы отметили повышенный уровень адреналина, норадреналина, ангиотензина II при гестозе и показали, что использовании транскраниальной электростимуляции в комплексном лечении гестоза ограничивают чрезмерный рост адренотропного гормона, повышают сниженный при гестозе уровень кортизола. Однако вопросы регуляции катехоламинов при ПБ остаются нерешенными [34].

В пременопаузе в гормональном статусе происходят определенные изменения, связанные с увеличением гонадотропинов, при отсутствии стимуляции сероидогенеза в яичниках, преобладает атрезия фолликулов, усиливается апоптоз [20]. Поэтому изучение эндокринных аспектов течения беременности в ПРВ на фоне измененного возрастного гормонального статуса представляется актуальным.

Вышеизложенные теоретические механизмы развития осложненного течения беременности легли в основу планируемой нами экспериментальной части работы

Моделирование акушерской патологии практически не применяется. Считают, что гестоз - прерогатива человека, у животных гестоз не встречается [38]. При этом в некоторых современных исследованиях отражены экспериментальные модели нарушения микроциркуляции плаценты крыс, однако в них не отражен поздний репродуктивный период (ПРП). Модели развития ранней плацентарной недостаточности на фоне воздействия глюкокортикоидов (антагонисты прогестерона и активаторы PGDH, повышения КРГ), катехоламинов (ингибиторы ГнРГ) остаются практически не изученными.

Разноречивость патогенетических аспектов, отсутствие адекватных прогностических маркеров развития патологии беременности в позднем репродуктивном периоде требует дальнейшего изучения. Подобные исследования могут способствовать расширению представлений о патогенетических механизмах патологии беременности в позднем репродуктивном периоде, определить негативные предикторы осложнений, сформировать группы риска и разработать принципы профилактики возможных осложнений беременности в ПРВ.

Таким образом, женщины позднего репродуктивного возраста и периода перименопаузы прежде всего относятся к группе риска по возникновению осложнений беременности, составляют группу риска по материнской и перинатальной смертности. Это определенная когорта беременных, для которой следует создать специальную программу по охране репродуктивного здоровья. Все вышеперечисленное делает актуальным проведение данного исследования



ЛИТЕРАТУРА

- Кулаков В.И., Серов В.Н., Барашнев Ю.И. Руководство по безопасному материнству: М., 1998. - 531 с.
- Фролова О.Г. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы и репродуктивного здоровья // Акушерство и гинекология. - 2005. - № 1. - С. 3 - 6.
- Акопян А.Н., Межевитина Е.А., Бебнева Т.Н., Назарова Н.М. Поздний репродуктивный период, перименопауза и гормональная контрацепция. Опыт применения препарата Новинет // Гинекология. - Том 09. - N 2. - 2007.
- Киселев А.М. Медико-социальная характеристика репродуктивного поведения женщин позднего фертильного возраста // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. - 2010. - №2. - С.41-47.
- Подзолкова Н. М., Назарова С.В., Доскин В. А. и соавт. Беременность и роды у женщин старше 40 лет – объективная реальность современного акушерства // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – том 1, №10. - 2011. - с.44-50.
- Khoshnood B., Leridon H. Impact of maternal age on fecundity and women's and children's health. J Gynecology, Obstetrics and Reproduction (Paris) 2008; 37(8): 733-47.
- Назаренко Т.А. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы / Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишиева.-М.МЕДпресс-информ, 2010.-208 с.
- Бодрова В.В. Репродуктивное здоровье женщин в России (по результатам исследований, проведенных в Перми, Екатеринбург и Ивановской области в 1996 и 1999 г.г.)/ В.В. Бодрова, Х. Голдберг // Социология медицины. - 2002. - № 1.- С. 21-32.
- Forrest J.D. Epidemiology of unintended pregnancy and contraceptive use. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1485-9.
- Бебнева Т.Н. Применение Эскапела – средства для экстренной контрацепции у женщин в различные возрастные периоды. Основы консультирования // Русский медицинский журнал. - 2007. - №2. - С. 134.
- Мишиева Н.Г. Лечение бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2008. - N 8(5). - С. 51-56.
- Sauer M.V. et al. Oocyte donation to women of advanced reproductive age: pregnancy results and obstetrical outcomes in patients 45 years and older // Hum.Reprod. - 1996.-Vol.11,N11.-P.2540-2543.
- Гусева Е.В., Филипов О.С. Особенности материнской смертности женщин старшего репродуктивного возраста в Российской Федерации // Проблемы репродукции. Специальный выпуск. - 2009. - С. 12-15.
- Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. - М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011.-88с.
- Merki-Feld GS. Contraception in perimenopause. The Umsch 2000; 57 (10): 613-6.
- Taneerpanichskul S, Dusitsin N. Contraception in perimenopause. J Med Assoc Thai 2003; 86 (2): S140-4.
- Simchen M.J. et al. Pregnancy outcome after age 50 // Obstet. Gynecol. - 2006.- Vol.108,N5.-P.1084-1088.
- Grawford B.S., Davis J., Harrigill K. Uterin artery atherosclerotic disease. Histologic features and clinical correlation. Obstetrics and Gynecology 1997; 90: 210-5.
- Сичинава Л.Г., Панина О.Б. и др. Течение беременности и родов у женщин различных возрастных групп // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2009.-т. 8, №5.- С. 40-44.
- Зенкина В.Г., Каредина В.С., Солодкова О.А., Михайлов А.О. Оценка овариального резерва у женщин в позднем репродуктивном периоде // Успехи современного естествознания. - 2010.-№4.-С.85-86.
- Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии/ В.М. Сидельникова.-М.:МЕДпрессинформ, 2007.-352с.
- Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. - 536 с.
- Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности.- М.:Триада X, 2005.- 303 с.
- Сидельникова В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. - М.: ГЭОТАР- Медиа, 2006. - 447 с.
- Nikas G. Endometrial receptivity: change in cell-surface morphology // Sem. Reproductive Med. - 2000. - Vol. 18(3). - P.343-349.
- Kierszenbaum A.L. Decidualization and implantation: embryouterine bioinformatics at work // Med. Reprod. Devel. - 2001. Vol. 59(2).- P.159-167.
- Поморцев А.В., Астафьева О.В., Кривоносова Н.В. Ультразвуковые маркеры невынашивания в первом триместре беременности // Охрана здоровья матери и ребенка: материалы 5-го Российского научного форума 2003 (Москва, ЦДХ, 20-23 мая 2003 года).-М., 2003.-С.231-232.
- Аржанова О.Н., Павлова Н.Г., Зайнулина М.С., А.В. Колобов. Плацентарная недостаточность: Учебно-методическое пособие / Под ред. Э. К. Айламазяна. - СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. - 32 с.
- Аржанова О.Н. и соавт. Экспрессия биогенных аминов при плацентарной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней. - 2006. - №1. -С.44-49.
- Аржанова О.Н. и соавт. Влияние артериальной гипертензии на фетоплацентарный комплекс // Вестник Санкт-Петербургского университета. - 2007. - Вып.2. -С.116-118.
- Diczfalusy E. Endocrine function of the human fetus and placenta // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1974. - Vol.119. - P.419-433.
- Karalis K., Goodwin G., Majzoub J.A. Cortisol blockade of progesterone: a possible molecular mechanism involved in the initiation of human labor // Nat. Med. - 1996.- Vol.2.- P.556-560.
- Patel F.A., Clifton V.L., Chwalisz K., Challis J.R. Steroid regulation of prostaglandin dehydrogenase activity and expression in human term placenta and choriondecidua in relation to labor // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1999.- Vol.84. -P.291-299.
- Вчерашнюк С.П., Каде А.Х. Динамика уровня некоторых гормонов при использовании ТЭС-терапии в комплексном лечении гестоза // Кубанский научный медицинский вестник. - 2011.-№2.-С. 21-23.
- Jones S. A., Challis J.R.G. Steroid, corticotrophin-releasing hormone, ACTH and prostaglandin interactions in amnion and placenta of early pregnancy in man // J. Endocrinol. - 1990. - Vol.125. -P. 153-159.
- Hobel C. J., Dunkel - Schetter C.S., Roesch S.C. et al. Maternal plasma corticotrophin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks, gestation in pregnancies ending in preterm delivery // Am. J. Obstet. Gynecol. - 1999.- Vol. 180. - P.257-263.
- Challis J.R.G. Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm // Endocrinol. Rev. - 2000.- Vol.21 (5). - P.514-550.
- Айламазян Э. К. Акушерство: Учебник для мед. вузов. - СПб.: изд-во «Спец. лит-ра», 1998. -С. 75.
- Мозговая Е. В. Медикаментозная терапия и профилактика гестоза: Метод. реком./Е. В. Мозговая, О. Н. Аржанова; ред. Э. К. Айламазян. -СПб.: изд-во Н-Л, 2008. -С. 5-6.
- Белокриницкая Т. Е. и соав. Роль вазоактивных веществ в формировании фетоплацентарной системы у пациенток с гестозами // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. -2006. -Т. 5. № 1. -С. 56-60.

ПОСТУПИЛА 12.05.2013