

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Российская детская клиническая больница – филиал Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Российский университет медицины

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей

Состояние репродуктивного здоровья девушек-подростков, рожденных от матерей с преэклампсией

Т.С. Панасенко¹, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3}, А.А. Ромашова⁴

Адрес для переписки: Татьяна Сергеевна Панасенко, t012025@mail.ru

Для цитирования: Панасенко Т.С., Сибирская Е.В., Ромашова А.А. Состояние репродуктивного здоровья девушек-подростков, рожденных от матерей с преэклампсией. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (35): 40–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-35-40-44

Представлены данные о состоянии репродуктивного здоровья девушек-подростков, родившихся от матерей с преэклампсией. Проанализирована научная литература, посвященная половому развитию таких пациенток, гормональному статусу, особенностям менструальной функции и заболеваний репродуктивной системы. При анализе данных литературы выявлены различия, которые в перспективе могут приводить к ухудшению здоровья, снижению репродуктивного потенциала. В связи с этим необходима разработка комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: преэклампсия, репродуктивное здоровье, репродуктивная система, девушки-подростки, пубертатный период, менструальная функция, гипертензивные расстройства беременности, потомство

Введение

Пубертатный период является одним из критичных в становлении здоровья и репродуктивной функции девушек-подростков. Его течение обусловлено сложной и многоэтапной перестройкой во всех органах и системах. Отягощенное течение антенатального периода и родов вносит изменения в дальнейшее физическое, соматическое и половое развитие ребенка. При этом дебют патологии имеет отсроченный характер в пубертатном и репродуктивном периоде [1].

Приоритетом национальной политики в области здравоохранения Российской Федерации является поддержка научных исследований, направленных на защиту здоровья и репродуктивной функции девушек-подростков, улучшение их общесоматического здоровья, выявление групп риска и изучение этиологии гинекологических заболеваний данной группы пациенток, приводящих к нарушениям репродуктивной функции. Важно совершенствовать профилактические мероприятия по сохранению репродуктивного здоровья, что еще раз

подчеркивает значимость и актуальность данной проблемы [2].

Среди факторов риска в формировании здоровья ребенка особое место занимает осложненное течение беременности у матери в целом и преэклампсия в частности.

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное прогрессирующее осложнение течения беременности, диагностируемое после 20 недель беременности или в послеродовом периоде (до 42 дней). ПЭ характеризуется повышением уровня систолического артериального давления (АД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст., сопровождающимся протеинурией (≥ 300 мг/24 ч), отеками, а также полиорганной недостаточностью [3–5].

Частота встречаемости ПЭ составляет от 2 до 8% от всех беременностей [6]. ПЭ развивается под воздействием различных факторов [7, 8]. При этом в большинстве случаев ПЭ возникает у здоровых нерожавших женщин без очевидных факторов риска. В настоящее время абсолютная роль генетических и экологических факторов риска



развития ПЭ не доказана, но новые данные позволяют предположить, что на развитие ПЭ влияет генетическая предрасположенность [9]. Тем не менее выявлены факторы высокого и умеренного риска развития ПЭ [10]: первая беременность, возраст матери старше 35 лет, индекс массы тела более 30 кг/м², семейный анамнез ПЭ, социально-демографические характеристики (афроамериканская раса, низкий социально-экономический статус), анамнестические факторы (например, старшие дети имели низкую или недостаточную для их гестационного возраста массу тела при рождении), неблагоприятные исходы беременностей в анамнезе, интергенетический интервал более десяти лет [3].

Патогенез ПЭ обусловлен недостаточной инвазией цитотрофобласта и неполным ремоделированием структуры спиральных артерий, что впоследствии становится причиной снижения маточно-плацентарного кровотока и приводит к развитию ишемии плаценты.

Неадекватная плацентация и ишемия плацентарной ткани могут быть причиной выброса цитотоксических факторов, вызывающих эндотелиоз микроциркуляторного русла органов-мишеней. Как следствие – дисбаланс вазоактивных веществ и генерализованная вазоконстрикция.

Важную роль в патогенезе ПЭ играет воспалительная реакция, характеризующаяся активацией фагоцитов-макрофагов, гранулоцитов, эндотелиоцитов, тромбоцитов [11]. В результате активации макрофагов повышается уровень цитокинов, которые служат связующим звеном между иммунитетом, гемостазом, гемопоэзом, ангиогенезом и неспецифической резистентностью организма, а также индуцируют развитие различных патологических состояний [12].

Баланс про- и противовоспалительных цитокинов может быть ключевым моментом, обуславливающим впоследствии состояние здоровья ребенка.

Причинами генерализованной вазоконстрикции могут быть также избыточная продукция плодом ангиотензина II и вазопрессина, низкая активность ферментов, разрушающих эти пептиды, и дисбаланс между аминокептидазой А и плацентарной лейцин-аминопептидазой [13]. Для ПЭ характерен редуцированный рост плода [14].

Внедрение современных эффективных методов лечения в акушерскую и неонатологическую практику в последние десятилетия способствовало значительному увеличению числа девушек-подростков, рожденных от матерей с ПЭ и ее осложнениями [15]. Кроме того, данная патология лидирует среди причин преждевременных родов и инвалидизации детей, что обуславливает актуальность ее дальнейшего изучения в целях разработки диагностических и профилактических мер.

Цель – изучить долгосрочные последствия ПЭ на состояние репродуктивного здоровья у девушек-подростков.

Половое развитие

Сегодня исследователи особое внимание уделяют проблемам развития репродуктивной системы в антенатальном периоде, принципам и закономерностям ее становления при воздействии различных патологических факторов на течение беременности. Так, в литературе встречается термин «пренатальный след в репродуктивной системе», который предельно точно отражает значимость влияния ПЭ на формирование основы будущей патологии плода, новорожденного и дальнейшие этапы развития различных органов и систем организма [16]. Были изучены гормональные показатели и нейроэндокринные взаимодействия системы репродукции у детей, рожденных от матерей с физиологической беременностью и гипертензивными расстройствами. У женщин с ПЭ выявлены гормональные нарушения, в частности дисбаланс тиреотропно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной систем. Это может негативно сказываться на формировании репродуктивной системы потомства [17]. Установлено, что в эпифизе мозга, промежуточной и задней долях гипофиза плода в условиях ПЭ усиливается полиплоидизация клеток и интенсифицируются процессы массовой клеточной гибели. Наблюдается прямая корреляция между выраженностью этих процессов и степенью тяжести ПЭ [18].

В исследовании I.V. Alsnes и соавт. (2016) с участием 11-летних девочек показано значительное влияние ПЭ на уровень андрогенов [19]. Так, уровень тестостерона в группе девушек-подростков, рожденных от матерей с тяжелой ПЭ, был выше, чем у пациенток из группы с умеренной ПЭ. По сравнению с девочками, не подвергавшимися воздействию ПЭ, более высокая концентрация дегидроэпандростеронсульфата (ДГЭАС) обнаружена у девушек, внутриутробно перенесших легкую и умеренную ПЭ. Более низкие концентрации выявлены в группе пациенток, перенесших тяжелую ПЭ. Различная концентрация ДГЭАС (в зависимости от степени тяжести ПЭ) повлияла на сроки адренархе, что, вероятно, обусловлено различным андрогенным воздействием. В группе с тяжелой ПЭ и более низкими концентрациями ДГЭАС адренархе наступало относительно поздно, в то время как более ранние менархе и адренархе перед телархе [20] наблюдались у потомков женского пола, подвергшихся умеренной ПЭ, с потенциальным повышенным риском развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и гиперинсулинемии в более старшем возрасте [21].

Результаты исследования L.L.H. Lunddorf и соавт. (2020) продемонстрировали небольшое ускорение полового созревания у дочерей, рожденных от матерей с ПЭ. В то же время у дочерей, рожденных от матерей с гипертонией, некоторые этапы полового созревания, по-видимому, наступали раньше, чем у дочерей, рожденных от матерей с нормальным АД [22]. Тем не менее в одних исследованиях

ПЭ была связана с более ранним наступлением менархе [23, 24], в других влияния ПЭ на начало пубертатного периода не установлено [20, 25].

Репродуктивное здоровье

Функциональная целостность репродуктивной системы определяется прежде всего стабильностью менструального цикла. Его нарушение часто свидетельствует о дисбалансе в нейроэндокринной регуляции работы репродуктивной системы [26].

Среди нарушений менструального цикла у девушек-подростков доминирует олигоменорея (ОМ) (*oligomenorrhoea*; олиго- + греч. *мен* – месяц + *rhoia* – течение, истечение). ОМ предполагает нарушение менструального цикла: его длительность превышает 35 дней или частота менструаций меньше девяти в год, включая короткую длительность менструаций и их отсутствие от 35 дней до шести месяцев.

Согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), различают первичную ОМ (N91.3), вторичную (N91.4) и неуточненную (N91.5) [27].

Анализ анамнестических данных демонстрирует более частую встречаемость первичной ОМ в группе девушек-подростков, рожденных от матерей с ПЭ, по сравнению с пациентками с вторичной ОМ. Эти данные согласуются с данными современных исследователей, которые связывают формирование первичной ОМ с отклонениями от физиологического течения антенатального периода [28, 29].

В исследовании J.S. Charania и V.V. Salaskar (2014) также указывается на связь первичной ОМ с осложненным течением внутриутробного развития [30]. В свою очередь гипоестрогения, формирующаяся на фоне ОМ, влечет за собой снижение как синтеза, так и секреции пролактина опосредованно через подавление выработки дофамина. Дефицит прогестерона, возникающий вследствие ановуляции, способствует пролонгированной продукции лютеинизирующего гормона, тестостерона, развитию ранних признаков гиперандрогении. ОМ может являться одним из первых признаков развития СПКЯ и входит в симптомокомплекс фенотипов А, В, D у подростков [31].

Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода

При изучении медико-генетических аспектов аномальных маточных кровотечений пубертатного периода (АМК ПП) у девушек-подростков, рожденных от матерей с ПЭ, также подтверждена связь их развития с ПЭ, перенесенной матерями во время беременности. В исследовании Е.В. Сибирской и соавт. (2011) прослеживается корреляция между выявлением наследуемых мутаций в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR)

и развитием маточных кровотечений [32]. При замене цитозина (С) тимидином (Т) в позиции 677 формируется полиморфизм, обозначаемый как С677Т. В гомозиготном состоянии наличие этой мутации сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови, а также изменением соотношения протромботических и антипротромботических факторов в каскаде реакций гемостаза. В результате возникает предпосылка к формированию маточных кровотечений.

Установлено, что наличие мутации С677Т гена MTHFR у девушек с АМК ПП, рожденных от матерей с ПЭ, встречается в шесть раз чаще, чем у девочек с АМК ПП, рожденных в результате физиологически протекающих беременностей. При этом у здоровых девушек без АМК ПП в анамнезе и на момент обследования гетерозиготная мутация С677Т гена MTHFR выявлена лишь в одном наблюдении. Мутация С677Т гена MTHFR отсутствовала у матерей здоровых девушек и встречалась в 55% у матерей девушек с маточным кровотечением. Учитывая полученные данные, можно предположить, что наличие мутации С677Т гена MTHFR является потенциальным генетическим фактором, предрасполагающим к развитию маточного кровотечения [33].

Эндокринная система

Преэклампсия значительно увеличивает риск эндокринных заболеваний у потомства, в том числе ожирения. Показано, что частота госпитализаций по поводу эндокринной патологии и ожирения у детей, рожденных от матерей с ПЭ, выше по сравнению с детьми контрольной группы: 0,7 против 0,4%; $p < 0,001$ и 0,2 против 0,4%; $p < 0,001$ соответственно. Это демонстрирует линейную корреляцию с тяжестью ПЭ (0,7% при легкой ПЭ против 1,4% при тяжелой ПЭ; $p = 0,002$) [34].

На высокую распространенность ожирения у детей, рожденных от матерей с ПЭ, также указано в метаанализе G. Keller и соавт. (2003) (относительный риск 1,45; 95%-ный доверительный интервал 1,19–1,78). Исследователи отметили связь с более высоким средним систолическим и диастолическим АД в пубертатном периоде. В метаанализе подчеркивается, что ПЭ может быть связана с развитием центрального ожирения, гипертонии и сахарного диабета 2-го типа у потомства в более позднем возрасте [35].

D. Henley и соавт. (2016) продемонстрировали снижение концентрации общего и свободного кортизола у матерей с ПЭ [36]. Исследователи изучили влияние ПЭ на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) у детей-подростков. В результате были выявлены случаи гиперкортицизма, что скорее всего вызвано адаптивной активацией ГГНС плода к пониженному уровню материнского кортизола. Уровни общего кортизола плазмы, свободного кортизола, адренкортикотропного гормона



и систолического АД были выше у детей при беременности, протекавшей с ПЭ, по сравнению с детьми контрольной группы. В долгосрочной перспективе подобная активация надпочечников может быть связана с развитием гипертензии, метаболической дисфункцией и нервно-психическими заболеваниями у детей.

Таким образом, можно предположить, что пренатальное воздействие ПЭ способно вызывать изменения в эндокринной системе потомства, влияя на распространенность ожирения и активность надпочечников.

Заключение

Аntenатальный период развития в значительной степени определяет адаптивные и репродуктивные возможности потомства в последующие периоды жизни. Осложненное течение внутриутробного развития служит неблагоприятным

преморбидным фоном для формирования нарушений здоровья в целом и репродуктивной системы в частности. Девушки-подростки, рожденные от матерей с ПЭ, имеют ряд особенностей в течении пубертатного периода, что в дальнейшем может приводить к снижению их репродуктивного потенциала. В связи с этим необходимы диспансерное наблюдение с применением скрининговых методов для выявления групп риска, четкая стандартизация диагностики и лечения гинекологических заболеваний детского и подросткового возраста, прегравидарной подготовки и профилактики гипертензивных расстройств у потомства. Тем не менее следует отметить, что научные данные об особенностях пубертатного развития девушек-подростков, рожденных от матерей с ПЭ, ограничены.

Авторы заявляют об отсутствии финансирования и конфликта интересов.

Литература

1. Малышкина А.И., Батрак Н.В., Фомина М.М. и др. Репродуктивное здоровье девочек-подростков, рожденных недоношенными: новые возможности прогнозирования. Гинекология. 2022; 24 (3): 193–197.
2. Десятилетие детства. Совершенствование государственной политики в сфере защиты детства. Материалы парламентских слушаний. М., 2018.
3. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet. Gynecol. 2020; 135 (6): e237–e260.
4. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2021.
5. Kuehn V.M. Rising prepregnancy hypertension, preeclampsia disparities raise alarm. Circulation. 2021; 143 (7): 753–754.
6. Sutton E.F., Gemmel M., Powers R.W. Nitric oxide signaling in pregnancy and preeclampsia. Nitric Oxide. 2020; 95: 55–62.
7. Bartsch E., Medcalf K.E., Park A.L., Ray J.G.; High Risk of Preeclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. BMJ. 2016; 353: i1753.
8. Zhang J.J., Ma X.X., Hao L., et al. A systematic review and meta-analysis of outcomes of pregnancy in CKD and CKD outcomes in pregnancy. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015; 10 (11): 1964–1978.
9. Williams P.J., Broughton Pipkin F. The genetics of preeclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2011; 25 (4): 405–417.
10. Henderson J.T., Whitlock E.P., O'Connor E., et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann. Intern. Med. 2014; 160 (10): 695–703.
11. Medeiros L., Peraçoli J., Bannwart-Castro C., et al. Monocytes from pregnant women with pre-eclampsia are polarized to a M1 phenotype. Am. J. Reprod. Immunol. 2014; 72 (1): 5–13.
12. Роголева Т.Е., Белокриницкая И.Н. Значение системной воспалительной реакции в формировании перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных от матерей с гестозами. Дальневосточный медицинский журнал. 2008; 2: 67–69.
13. Mizutani S., Mizutani E. New insights into the role of sex steroid hormones in pregnancy: possible therapeutic approach by sex steroid hormones for the treatment of both preeclampsia and preterm labor. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2015; 123 (3): 159–164.
14. Powe C.E., Ecker J., Rana S. Preeclampsia and the risk of large-for-gestational-age. Am. J. Obstet. Gynecol. 2011; 204 (5): 425e1–425e5.
15. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Плеханова Е.Р. и др. Современные проблемы преждевременных родов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010; 10 (3): 52–59.
16. Елгина С.И., Никулина Е.Н. «Перинатальный след» в репродуктивной системе у девушек-подростков, рожденных недоношенными. Мать и дитя в Кузбассе. 2018; 2: 26–31.

17. Елгина С.И. Репродуктивная система новорожденных девочек. Успехи современного естествознания. 2005; 9: 84–86.
18. Яковцова А.Ф., Губина-Вакулик Г.И., Кихтенко Е.В. и др. Влияние ОПГ – гестоза матери на полиплоидность ядер клеток гипофиза. Медицина сегодня и завтра. 2006; 2: 8–10.
19. Alsnes I.V., Janszky I., Åsvold B.O., et al. Maternal preeclampsia and androgens in the offspring around puberty: a follow-up study. PloS One, 2016; 11 (12), e0167714.
20. Ogland B., Nilsen S.T., Forman M.R., Vatten L.J. Pubertal development in daughters of women with pre-eclampsia. Arch. Dis. Child. 2011; 96 (8): 740–743.
21. Idkowiak J., Lavery G.G., Dhir V., et al. Premature adrenarche: Novel lessons from early onset androgen excess. Eur. J. Endocrinol. 2011; 165 (2): 189–207.
22. Lunddorf L.L.H., Brix N., Ernst A., et al. Hypertensive disorders in pregnancy and timing of pubertal development in daughters and sons. Hum. Reprod. 2020, 35 (9): 2124–2133.
23. Vatten L., Romundstad P.R., Holmen T.L., et al. Intrauterine exposure to preeclampsia and adolescent blood pressure, body size, and age at menarche in female offspring. Obstet. Gynecol. 2003; 101 (3): 529–533.
24. D'Aloisio A.A., Deroo L.A., Baird D.D., et al. Prenatal and infant exposures and age at menarche. Epidemiology. 2013; 24 (2): 277–284.
25. Ros H.S., Lichtenstein P., Ekblom A., Cnattingius S. Tall or short? Twenty years after preeclampsia exposure in utero: comparisons of final height, body mass index, waist-to-hip ratio, and age at menarche among women, exposed and unexposed to preeclampsia during fetal life. Pediatr. Res. 2001; 49 (6): 763–769.
26. Уварова Е.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья современных девочек России. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2006; 4: 10–16.
27. Аменорея и олигоменорея. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2021.
28. Елесина И.Г. Особенности нейроэндокринной регуляции менструальной функции у девушек-подростков с олигоменореей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2017.
29. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. М.: Медицинское информационное агентство, 2009.
30. Charania, J.S., Salaskar V.V. Disorder of sexual development in menstrual dysfunction. J. Obstet. Gynaecol. India. 2014; 63 (3): 190–193.
31. Чеботарева Ю.Ю., Петров Ю.А. Роль стрессорных факторов в генезе олигоменореи у несовершеннолетних. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021; 17 (4): 89–98.
32. Сибирская Е.В. Маточное кровотечение пубертатного периода: медико-генетические аспекты клиники, диагностики, лечения и профилактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
33. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Логинова О.Н. и др. Генетические аспекты маточных кровотечений пубертатного периода. Проблемы репродукции. 2016; 22 (5): 86–92.
34. Davidesko S., Nahum Sacks K., Friger M., et al. Prenatal exposure to preeclampsia as a risk factor for long-term endocrine morbidity of the offspring. Hypertens. Pregnancy. 2021; 40 (1): 21–28.
35. Keller G., Zimmer G., Mall G., et al. Nephron number in patients with primary hypertension. 2003; 348.
36. Henley D., Brown S., Pennell C., et al. Evidence for central hypercortisolism and elevated blood pressure in adolescent offspring of mothers with pre-eclampsia. Clin. Endocrinol. 2016; 85 (40): 583–589.

Reproductive Health of Adolescent Girls Born to Mothers with Preeclampsia

T.S. Panasenko¹, Ye.V. Sibirskaia, PhD, Prof.^{1,2,3}, A.A. Romashova⁴

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² Russian Children's Clinical Hospital – a Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ Russian University of Medicine

⁴ National Medical Research Center for Children's Health

Contact person: Tatiana S. Panasenko, t012025@mail.ru

This review presents data on the course of puberty in adolescent girls born to mothers with preeclampsia. The scientific literature devoted to their sexual development, hormonal status, features of menstrual function and reproductive system disorders was analyzed. The literature indicates that there are differences in the course of puberty in this patient group, which may lead to future loss of fertility and necessitate the development of a series of therapeutic and preventive measures.

Keywords: preeclampsia, reproductive health, reproductive system, adolescent girls, puberty, menstrual function, hypertensive disorders of pregnancy, offspring