

Прогностическое значение клинико-лабораторных показателей у женщин после репродуктивных потерь в анамнезе на этапе прекоцепционной подготовки

Росюк Е.А. – врач акушер-гинеколог МУ «Клинико-диагностический центр «Центр охраны репродуктивного здоровья», г. Екатеринбург
Обоскалова Т.А. – д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета ГОУ ВПО УГМА, г. Екатеринбург
Бейкин Я.Б. – д.м.н., проф., главный врач МУ «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург

Forecasting clinic-laboratory parameters of women after reproductive losses in the anamnesis at a stage a preconception preparation

Rosyuk E.A., Oboskalova T.A., Bejkin Y.B.

Резюме

Нами было обследовано 193 женщины, планирующих беременность, в возрасте от 20 до 35 лет. I группа – 92 пациентки с репродуктивными потерями в анамнезе в сроке до 22 недель гестации; II группа – 71 пациентка, планирующие беременность после благоприятного исхода первых родов. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин, планирующих первую беременность. Оценивался гормональный, инфекционный статус. Было установлено, что для прогнозирования невынашивания беременности на этапе прекоцепционной подготовки наиболее значимым является сочетание факторов: уровень эстрадиола ($p=0,018$), 17-ОН прогестерона ($p=0,00037$) и андростендиона ($p=0,008$) в крови на 3-5 день менструального цикла, наличие зарегистрированного брака ($p=0,02$), бесплодие в анамнезе ($p=0,002$). Нами установлена обратная зависимость между уровнем эстрадиола, наличием зарегистрированного брака, бесплодия в анамнезе и невынашиванием беременности. Зависимость между уровнем 17-ОН прогестерона, андростендиона и репродуктивными потерями – прямая.

Ключевые слова: невынашивание беременности, планирование беременности, прогноз.

Resume

Under our supervision there were 193 women of reproductive age from 20 to 35 years of age who were divided into 3 groups – 1-st group – 92 women in whom pregnancy interrupted till about 22 weeks, 2-nd group – 71 women who planned pregnancy 2-3 years after delivery, 3-rd group (control) – 30 practically healthy women who planned the first pregnancy without chronic gynecologic diseases. We estimated the infectious and hormonal status of all the women. It has been established, that for forecasting reproductive losses at a stage preconception preparations by the most significant the combination of factors are: a level of estradiol ($p=0,018$), a 17-OH - progesterone ($p=0,00037$) and a level of androstendione ($p=0,008$) in 3-5-th day of menstrual period, presence of the registered marriage ($p=0,02$), sterility in the anamnesis ($p=0,002$). We establish inverse relationship between a level of estradiol, presence of the registered marriage, sterility in the anamnesis and miscarriage. Dependence between a level of 17-OH-progesterone, androstendione and reproductive losses - a straight line.

Keywords: miscarriage, planning of pregnancy, forecasting.

В настоящее время во всём мире проводятся широкомасштабные исследования, направленные на изучение причин нарушения репродуктивной функции человека и разработку методов, восстанавливающих фертильность [1].

На уровень рождаемости, перинатальной и детской смертности влияет невынашивание беременности. По

данным МЗСР РФ (2005 год), ежегодно почти каждая пятая беременность завершается самопроизвольным выкидышем, что в сумме составляет 180 тысяч желанных, но не рождённых детей. В настоящее время нет тенденции к снижению уровня невынашивания и недонашивания беременности, что в условиях демографического кризиса приводит к недостаточному приросту населения страны [1,2].

Частота невынашивания в популяции составляет 20 % от числа всех диагностированных беременностей [1,2,3]. Большая часть самопроизвольных выкидышей (около 80 %) происходит в I триместре. Риск потери беременности после первого выкидыша составляет 13-17

Ответственный за ведение переписки -
Росюк Елена Александровна,
620075, г. Екатеринбург, ул. Первомайская 62-30,
сот.8 902 26 56 385,
elenakdc@yandex.ru

%, после двух предшествующих самопроизвольных прерываний риск потери желанной беременности возрастает более чем в два раза и составляет 36-38% [1]. У женщин, не имеющих детей и страдающих первичным привычным невынашиванием беременности, вероятность третьего самопроизвольного аборта составляет 40-45% [2].

Ситуацию осложняет ухудшающееся общее и репродуктивное здоровье женщин фертильного возраста, которые не способны выносить и родить здорового ребёнка [4]. Проблема аборт в России продолжает оставаться национальной. Из 10 беременностей 6 заканчиваются с прерыванием: 4 искусственных и 2 самопроизвольных аборта. По данным 2008 года на 100 родов приходится 73 аборта [1].

Группа женщин, планирующих беременность после репродуктивных потерь, заслуживает особого внимания. Медико-социальные исследования показали, что у 94% женщин невынашивание приводит к психическому и социальному дискомфорту, снижает социальную адаптацию, профессиональную активность, повышает частоту разводов [2].

Практически не вызывает сомнения тот факт, что исход беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе во многом определяется качеством и полнотой прегравидарной подготовки. Предлагается большое количество алгоритмов обследования и восстановительной терапии. Исследования последних лет направлены на усовершенствование методов диагностики причин репродуктивных потерь, разработку методов прогнозирования исхода беременности при сочетании нескольких этиопатогенетических механизмов прерывания беременности с последующим внедрением в практику наиболее эффективных схем прегравидарной подготовки [1,2,3,5].

Целью нашей работы являлась оценка прогностического значения клинико-лабораторных показателей у женщин после репродуктивных потерь в анамнезе на этапе преконцепционной подготовки.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи нами было проведено клинико-лабораторное обследование 193 женщин, планирующих беременность, в возрасте от 20 до 35 лет. Пациентки были подобраны методом случайной выборки, по мере обращения. I группа – 92 человека - женщины с репродуктивными потерями в анамнезе в сроке до 22 недель гестации, планирующие беременность не ранее, чем через 6 месяцев после потери беременности; II группа – 71 человек - женщины с благоприятным исходом первых родов, планирующих очередную беременность не ранее, чем через 2-3 года после родов. Критерии исключения из исследования: истинно-цервикальная недостаточность как причина прерывания беременности, наличие тяжёлой соматической патологии. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин, планирующих первую беременность, у которых исключены хронические соматические и гинекологические заболевания. Набор клинического материала осуществлялся на базе подразделения «Центр Охраны Репродуктив-

ного Здоровья» МУ «Клинико-диагностический центр» (МУ КДЦ). Все лабораторные исследования проводились на базе подразделения «Центр Лабораторной Диагностики» МУ «КДЦ», города Екатеринбурга (главный врач – д.м.н., проф. Я.Б. Бейкин).

Исследование гормонального статуса проводилось утром натощак в соответствии с фазой менструального цикла. На 3-5 день менструального цикла определялся уровень ТТГ, сТ4, эстрадиола, ФСГ, ЛГ, пролактина, тестостерона, ДГЭАс, 17-ОН прогестерона, андростендиона; на 20-24 день цикла определялся уровень прогестерона.

Для оценки инфекционного статуса проводилось бактериоскопическое исследование содержимого влагалища и цервикального канала. Диагностика инфекций, передаваемых половым путём (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз) осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Количественное определение *Ureaplasma urealyticum* и *Mycoplasma hominis* с определением чувствительности к антибиотикам по показаниям культуральным методом с использованием тест-систем *Mycoplasma IST - 2* фирмы BioMerieux (Франция); бактериологическое исследование отделяемого влагалища с определением чувствительности к антибиотикам.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью лицензионной программной системы Microsoft Office Excel 2007. Полученные результаты исследования были подвергнуты обработке общепринятыми методами вариационной статистики с вычислением средней арифметической и её стандартной ошибки ($M \pm m$). Достоверность полученных результатов определялась по парному критерию Стьюдента. Статистически достоверным считался коэффициент, уровень значимости которого был меньше 0,05 ($p < 0,05$). Для выяснения прогностического значения показателей использовался пошаговый регрессионный анализ (обратная пошаговая регрессия).

Результаты и их обсуждение

Средний возраст женщин, планирующих беременность после репродуктивных потерь в анамнезе, составил $29,1 \pm 3,94$ лет, женщин после родов – $30,1 \pm 3,6$ лет. В контрольной группе средний возраст женщин составил $25 \pm 2,16$ лет. Тенденции последних лет сводятся к тому, что в нашем современном обществе женщины начинают задумываться о планировании беременности после выполнения «социальных приоритетов»: образование, карьера, приобретение собственного жилья.

По количеству репродуктивных потерь женщин первой группы можно распределить следующим образом: один случай невынашивания беременности – 66 женщин (71,7%), два случая невынашивания беременности – 21 человек (22,8%), три случая – 5 пациенток (5,5%). Невынашивание беременности в первом триместре отмечалось у 78 пациенток (84,8%), во втором триместре – у 14 женщин (15,2%). Эти показатели соответствуют среднестатистическим [1,2].

Можно отметить высокий процент медицинских абортов в обеих группах: 34,78% (32 человека) в первой; во второй - 29,6% (21 человек) до родов и 43,06% (31 че-

ловек) - всего. Большинство пациенток перенесли эту операцию однократно: 75 % (24 человека) из первой группы и 58 % (18 человек) - из второй. Для группы женщин после родов характерно то, что они в большем проценте случаев сделали медицинский аборт два и более раз. Так, два искусственных аборта перенесли 18,75 % (6 женщин) из первой группы и 22,6 % (7 женщин) из второй; три медицинских аборта сделали 6,25 % (2 пациентки) первой группы и 9,7 % (3 человека) из второй; в группе женщин после родов 6,5 % (2 женщины) перенесли операцию по прерыванию беременности четырежды, и одна пациентка сделала медицинский аборт 12 (!) раз. Известно, что искусственный аборт в анамнезе в 3,7 раза увеличивает риск развития хронической фетоплацентарной недостаточности, приводящей к уменьшению маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровообращения, ограничению газообмена в фетоплацентарном комплексе [1].

При анализе осложнений после прерывания беременности выявлен высокий процент метроэндометритов после медицинского аборта в группе женщин с невынашиванием беременности – 25 % (8 человек), во второй группе – 12,9 % (4 человека). Механизм повреждающего действия аборта на эндометрий состоит в следующем: торможение процессов пролиферации эндометрия приво-

дит к развитию очаговой гиперплазии и гипоплазии эндометрия, что влечёт за собой нарушения рецепторного аппарата и отсутствие адекватной реакции на гормоны [6].

Структура гинекологической заболеваемости в двух группах представлена в Таблице 1. В группе женщин после родов достоверно чаще ($p=0,033$) встречается бесплодие в анамнезе – 26,76 % (19 человек) по сравнению с группой женщин, планирующих беременность после репродуктивных потерь в анамнезе – 13 % (12 человек). Мы связываем это с тем, что в клинику с целью планирования беременности после первых родов чаще обращаются женщины, у которых ранее имелись те или иные нарушения репродуктивного здоровья.

Нарушения менструального цикла чаще встречались в группе женщин с невынашиванием беременности – в 40,22 % случаев (37 человек), чем в группе женщин после родов – в 26,76 % случаев (19 человек), но эти данные не достоверны ($p=0,07$).

В группе женщин с невынашиванием беременности уровень прогестерона и эстрадиола достоверно ниже, чем у женщин после благоприятного исхода первых родов, а уровень ФСГ – достоверно выше (Таблица 2). Гипоэстрогенния на этапе селекции доминантного фолликула ведёт к замедлению темпов развития пресовуляторно-

Таблица 1. Структура гинекологической заболеваемости у женщин, планирующих беременность

Показатель	1-я группа, абс.	1-я группа, %	2-я группа, абс.	2-я группа, %	p
Число наблюдений	92	92	71	71	
Нарушение менструального цикла	37	40	19	26,76	0,07
Хронический аднексит	17	18,48	13	18,3	0,978
Миома матки	6	6,5	2	2,82	0,257
Пороки развития репродуктивной системы	3	3,26	0	0	0,082
Эндометриоз	3	3,26	1	1,4	0,429
Бесплодие	12	13	19	26,76	0,033*
СПКЯ	3	3,26	2	2,82	0,87

Примечание. * - $p < 0,05$

Таблица 2. Характеристика гормонального статуса женщин, планирующих беременность

Показатель	1-я группа (M±m)	2-я группа (M±m)	p
Число наблюдений	92	71	
ТТГ	1,58±0,67	1,6±0,77	0,8157
cT ₂	15,5±2,19	14,61±2,67	0,0244*
ФСГ	6,21±1,62	5,6±1,99	0,025*
ЛГ	7,13±3,52	6,26±3,78	0,1344
Пролактин	242,09±76,73	278,44±111,49	0,0205*
Тестостерон	2,3±0,89	2,39±0,98	0,5526
ДГ ^α Ac	7±2,45	6,5±2,24	0,1906
17-ОН прогестерон	1,82±0,71	1,42±0,7	0,0004*
Андростендион	4,65±1,93	3,89±1,4	0,0045*
Прогестерон	32,87±23,61	40,28±22,44	0,0427*
Эстрадиол	291,37±188,72	363,59±180,98	0,0147*

Примечание. * - $p < 0,05$

го фолликула, преждевременной индукции мейоза, внутрифолликулярному перезреванию и дегенерации ооцита, к снижению овуляторного пика ЛГ. Снижение секреции эстрадиола и образование неполноценного фолликула приводят к неполноценной продукции прогестерона и отсутствию должной секреторной трансформации эндометрия. В этих условиях оплодотворение возможно, но оптимальных условий для развития беременности нет, и она прерывается [2].

У женщин первой группы достоверно выше уровень 17-ОН прогестерона, андростендиона (Таблица 2). В результате дефицита фермента 21-гидроксилазы (наиболее частая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников) происходит увеличение уровня 17-ОН прогестерона в женском организме. Избыток 17-ОН прогестерона может превращаться в андростендион. При стёртых формах этого заболевания ярких проявлений виртилизации может и не быть, а избыток андрогенов проявляется только в стрессовых ситуациях. Беременность может наступить самостоятельно, но часто прерывается в сроки 7-8 недель, но возможно прерывание и в более поздние сроки (критические периоды беременности – 20-24 и 28 недель) [2]. Более высокий уровень пролактина у женщин II группы может быть связан с недавним завершением лактации.

Уровень заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путём выше в группе женщин с невынашиванием беременности по сравнению с пациентками, планирующими беременность после благоприятного исхода первых родов, но эти данные не достоверны. *Ureaplasma urealyticum* методом ПЦР выявлена у 44 пациенток первой группы (47,83 %), в титре более 10 4 подтверждена у 23 женщин (25 %). Во второй группе *Ureaplasma urealyticum* методом ПЦР обнаружена у 27 женщин (38,03 %), в титре более 10 4 подтверждена у 16 пациенток (22,54 %). *Mycoplasma hominis* в первой группе методом ПЦР выявлена у 13 женщин (14,13 %), во второй – у 5 женщин (7,04 %). После количественного определения *Mycoplasma hominis* в титре более 10 4 подтвердилась у 10 пациенток первой группы (10,87 %) и у 4 женщин из второй группы (5,63 %). *Chlamydia trachomatis* в группе женщин с репродуктивными потерями в анамнезе встречалась с частотой 5,43 % (5 человек), в группе женщин после родов – 5,63 % (4 человека).

На основании полученных в ходе исследования результатов нами была произведена оценка значимости каждого статистически достоверного показателя в про-

гнозировании развития невынашивания беременности. В качестве зависимой переменной был принят исход беременности (прерывание беременности), в качестве значимо связанных независимых переменных (предикторов) было использовано 12 показателей (качественных и количественных), таких как: уровень гормонов крови (сТ4, ФСГ, пролактин, прогестерон, эстрадиол, 17-ОН прогестерон, андростендион); индекс массы тела; бесплодие в анамнезе; нахождение в зарегистрированном браке; нормоценоз влагалища по данным бактериологического посева; наличие условно-патогенной микрофлоры во влагалище по данным бактериологического посева. Для проверки значимости отдельных коэффициентов регрессии использовался t-критерий. Значимость уравнения регрессии проверялась по F-критерию.

Пошаговый множественный регрессионный анализ показал, что наиболее значимыми для исхода беременности являются показатели: 17-ОН прогестерон ($p=0,00037$), андростендион ($p=0,008$), эстрадиол ($p=0,018$), нахождение в зарегистрированном браке ($p=0,02$), бесплодие в анамнезе ($p=0,002$). Причём связь между благоприятным исходом беременности и показателями уровня эстрадиола в крови, наличием зарегистрированного брака, бесплодием – положительная; связь с уровнями 17-ОН прогестерона и андростендиона – отрицательная.

Выводы

1. Для женщин с невынашиванием беременности в анамнезе характерны нарушения в системе гипоталамус – гипофиз – яичники и матка в сочетании с гиперандрогенией;
2. Для женщин с невынашиванием беременности характерны стёртые формы гиперандрогении, которые можно выявить лишь с использованием функциональных проб;
3. Нами не выявлено достоверных различий в уровне заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путём, в группе женщин с невынашиванием беременности и в группе женщин после благоприятного исхода первых родов;
4. Для прогнозирования невынашивания беременности на этапе пресконцепционной подготовки наиболее значимыми являются уровень эстрадиола на 3-5 день менструального цикла, наличие зарегистрированного брака и бесплодие в анамнезе; уровень 17-ОН прогестерона и андростендиона в крови на 3-5 день менструального цикла.■

Литература:

1. Радвинский В.Е., Дьячкова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 200 с.
2. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. М.: МЕДпресс-информ, 2009; 352 с.
3. Мельникова С.Е., Гаджиева Т.С. и др. Невынашивание беременности: Учебное пособие. Санкт-Петербург, 2006. 72 с.
4. Гилязутдинова З.Ш., Тухватуллина Л.М. Невынашивание беременности при анатомических и функциональных нарушениях репродуктивной системы: практическое руководство для врачей. М.: Медлитература, 2008; 239 с.
5. Тирекая Ю.И. Неразвивающаяся беременность на фоне герпетической инфекции: вопросы патогенеза, диагностики, профилактики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук Омск, 2008; 22 с.
6. Краснополяский В.И., Мельник Т.Н., Серова О.Ф. Безопасный аборт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 48 с.