

© Д. С. Чистякова

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ГОРМОНАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ И ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

■ В работе представлены данные обследования женщин с привычным невынашиванием, выявлены частота и причины гормональной недостаточности яичников у женщин с данной патологией.

■ **Ключевые слова:** гормональная недостаточность яичников; привычное невынашивание беременности

Современные особенности демографической ситуации в России, характеризующиеся депопуляцией населения, ставят проблему невынашивания беременности в ряд важнейших медико-социальных задач, требующих всестороннего изучения и решения. Невынашиванием завершаются не менее чем 15 %, а по некоторым данным — 30 % беременностей [10, 12]. 75 % из них происходит в первом триместре [10].

Причины невынашивания беременности разнообразны: генетические, эндокринные, инфекционные, тромбофилические факторы, патология матки. Частота гормональной недостаточности яичников в структуре невынашивания, по данным разных авторов [6, 20, 21], значительно варьирует от 5 до 20 %. В подавляющем большинстве случаев у женщин с невынашиванием беременности наблюдается нормогонадотропная недостаточность яичников, проявляющаяся недостаточностью лютеиновой фазы (**НЛФ**) или чередованием ановуляции и НЛФ.

НЛФ наблюдается при дефиците массы тела, ожирении, хроническом воспалении придатков матки, наружном генитальном эндометриозе (**НГЭ**), синдроме поликистозных яичников и может приводить к невынашиванию беременности [2, 7, 8].

НГЭ в структуре гормональной недостаточности выявляется у 4,5 % больных [2], по другим данным достигая 84,5 % [1, 9]. Общеизвестна связь НГЭ и бесплодия, тогда как роль НГЭ в патогенезе невынашивания беременности является спорной. Так, по данным одних авторов [11, 13, 16], наличие эндометриоза не влияет на исход беременности. Напротив, в других работах [3] было показано, что даже после оперативного и медикаментозного лечения НГЭ частота осложнений беременности (угроза прерывания, самопроизвольный выкидыш) остается по-прежнему высокой. Невынашивание беременности в анамнезе имеют 21 % больных НГЭ [14].

Хронические воспалительные заболевания придатков матки не менее чем у 25–31 % женщин протекают с гормональной недостаточностью яичников [2, 4]. Дефицит массы тела у 12,5 % женщин является причиной нормогонадотропной недостаточности яичников [14]. Частота прерывания беременности в первом триместре беременности у больных ожирением достигает 40 % [15, 17, 22], что в три раза превышает частоту самопроизвольных выкидышей у женщин с нормальной массой тела. По другим данным [18], частота самопроизвольных выкидышей у женщин с анорексией или булимией не отличается от показателей здоровых беременных женщин.

Овариальная недостаточность сопутствует различным формам гиперандрогенемии, в том числе врожденной гиперплазии коры надпочечников. Неклассическая форма гиперплазии коры надпочечников выявляется у 8,4 % больных гормональной недостаточностью яичников [2]. Самопроизвольным выкидышем завершаются беременности у 25 % больных с неклассической формой гиперплазии коры надпочечников [5, 19].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о разнообразии причин и частоты встречаемости гормональной недостаточности яичников у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе.

Цель исследования состояла в выявлении гормональной недостаточности яичников и ее форм у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Материал и методы исследования

Обследованы женщины, соответствующие следующим критериям включения:

1. Возраст от 20 до 39 лет.
2. Привычное невынашивание в анамнезе (наличие двух и более самопроизвольных выкидышей в прошлом).

Критериями исключения из исследования являлись:

1. Тяжелая экстрагенитальная патология.
2. Наличие острых или обострение хронических генитальных или экстрагенитальных воспалительных заболеваний.

В исследование включены 52 небеременные женщины, соответствующие вышеперечисленным критериям. Возраст обследованных женщин колебался от 24 до 39 лет. Средний возраст составил $32,0 \pm 0,7$ года. Возраст менархе у обследованных женщин варьировал от 11 до 15 лет ($13,0 \pm 0,2$ года). Продолжительность менструального цикла колебалась от 28 до 90 дней.

Ультразвуковое исследование органов малого таза выполняли на 5–7 день менструального цикла.

Гормональное обследование проводили на 3–5 день (ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактин, эстрадиол) и 20–22 день менструального цикла (прогестерон). Содержание в сыворотке крови ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактина и прогестерона определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов «Алкор-Био» (Россия), эстрадиол — с помощью наборов Adaltis (Италия).

По показаниям больным выполняли эндоскопическое обследование, включающее лапароскопию и/или гистероскопию с использованием стандартного комплекта аппаратуры фирмы Karl Storz, и гистологическое исследование эндометрия.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 6.0, Microsoft Excel и др.). Анализировались среднее арифметическое (M), ошибка среднего арифметического (m), частота ($M \pm m, \%$). Вероятность ошибки оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

У 46 ($88,5 \pm 4,4 \%$) обследованных женщин наблюдались самопроизвольные выкидыши только в первом триместре, у 6 ($11,5 \pm 4,4 \%$) — в первом и во втором триместре беременности. Средний срок прерывания беременности в первом триместре составил $7,0 \pm 0,4$ недели, во втором — $21,1 \pm 0,3$ недели. Несостоявшийся выкидыш наблюдался у 32 больных ($61,5 \pm 6,7 \%$). Во всех случаях неразвивающиеся беременности были в первом триместре, и в среднем их срок соответствовал $7,1 \pm 0,3$ недели. У 11 женщин в анамнезе были срочные роды, у 12 — искусственные аборты и у 4 женщин в анамнезе была внематочная (трубная) беременность. Неудачные попытки ЭКО были у 5 больных.

Хроническая экстрагенитальная патология имела у 15 ($28,8 \pm 6,3 \%$) больных: желчнокаменная болезнь и хронический холецистит — у 2, хронический пиелонефрит — у 5, хронический тонзиллит — у 3, хронический гастрит — у одной, хронический гастроуденит — у 2 и хронический бронхит — у 2 больных. У 6 женщин имелись данные за варикозную болезнь нижних конечностей. Аномалия Пельгера наблюдалась у одной больной, у восьми — дискинезия желчевыводящих путей. Миокардиодистрофия без признаков сердечной недостаточности имела у 3 женщин.

Патология щитовидной железы обнаружена у 11 ($21,2 \pm 5,7 \%$) больных. Аутоиммунный тиреоидит был у 7 женщин с привычным невынашиванием, у одной больной имелся компенсированный тироксином субклинический гипотиреоз. Диффузный нетоксический зоб был у 3 больных, узловой нетоксический зоб — у одной больной.

Неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников диагностирована у 2 женщин с привычным невынашиванием.

Индекс массы тела варьировал от 14,5 до 35 ($23,3 \pm 0,6$). Дефицит массы тела имелся у 2 женщин, ожирение I и II степени — у 12.

По результатам гормонального и ультразвукового обследования у 28 женщин выявлена гормональная недостаточность яичников и у 24 женщин — полноценный овуляторный менструальный цикл, что позволило в дальнейшем разделить больных на две группы: основную группу (женщины с гормональной недостаточностью яичников) и группу сравнения. Содержание прогестерона у больных основной группы составило $9,9 \pm 1,6$ нмоль/л, в группе сравнения — $48,3 \pm 2,7$ нмоль/л ($p < 0,001$).

Различий между основной группой и группой сравнения по среднему возрасту и возрасту менархе не было. Регулярный менструальный

Таблица 1

Результаты гормонального обследования у женщин с невынашиванием

Показатели	Группы, n = 52	Женщины с полноценным овуляторным циклом, М ± m	Женщины с гормональной недостаточностью яичников, М ± m
ФСГ, МЕ/л		6,9 ± 0,4	6,3 ± 0,4
ЛГ, МЕ/л		4,8 ± 0,5	6,0 ± 0,7
ТТГ, мМЕ/л		1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,2
Пролактин, мМЕ/л		376,1 ± 24,4	242,1 ± 37,2 **
Прогестерон, нмоль/л		48,3 ± 2,7	9,9 ± 1,6 ***
Эстрадиол, пмоль/л		275,8 ± 30,5	242,1 ± 14,6
** — p < 0,01; *** — p < 0,001			

цикл имелся у 19 (67,9 ± 8,8 %) женщин основной группы и у 23 (95,8 ± 4,1 %) женщин группы сравнения (p < 0,01). Опсоменорея наблюдалась у 7 больных и у одной больной соответственно. Олигоменорея имелась у 2 женщин с гормональной недостаточностью яичников. Полименорею имели 7 больных основной группы и 3 больных группы сравнения, алгоменорею — 6 и 3 женщины соответственно. Неудачные попытки ЭКО имелись у одной женщины с гормональной недостаточностью яичников и у 4 женщин с полноценным овуляторным циклом.

Искусственный аборт в анамнезе был у 5 больных основной группы и 7 больных группы сравнения, родами завершились беременности у 4 и 7 женщин соответственно. Самопроизвольное прерывание беременности только в первом триместре имелось у 25 (89,3 ± 5,8 %) больных с гормональной недостаточностью яичников и у 21 (87,5 ± 6,8 %) больной с полноценным овуляторным циклом, самопроизвольный выкидыш во втором триместре был у 3 больных основной группы и у 3 больных группы сравнения соответственно.

Лактореи не было выявлено ни у одной больной. Гирсутизм легкой степени обнаружен у 3 больных основной группы, в том числе у 2 женщин с неклассической формой врожденной гиперплазии коры надпочечников и у 2 женщин группы сравнения. Ожирение I и II степени имели 9 женщин, дефицит массы тела — 2 женщины основной группы.

Различий по содержанию ФСГ, ЛГ, ТТГ и эстрадиола в крови женщин основной и группы сравнения получено не было (табл. 1). Содержание пролактина у женщин с гормональной недостаточностью яичников было ниже (242,1 ± 37,2 мМЕ/л), чем у женщин группы сравнения (376,1 ± 24,4 мМЕ/л, p < 0,01).

У всех больных основной группы выявлена нормогонадотропная недостаточность яичников. Уровень прогестерона у 12 (23,1 ± 5,8 %) больных

соответствовал НЛФ (17,6 ± 1,4 нмоль/л), у 16 (30,8 ± 6,4 %) — ановуляции (3,4 ± 0,9 нмоль/л).

Во время диагностической лапароскопии гинекологическая патология выявлена у 37 (71,2 ± 6,3 %) женщин с невынашиванием. НГЭ диагностирован у 59,6 ± 6,9 % больных, хронический двухсторонний аднексит — у 9,6 ± 4,1 %, киста желтого тела или эндометриодная киста — у 5,8 ± 3,2 % больных. Миоматозные узлы имелись у 23,1 ± 5,8 % женщин. У больных с гормональной недостаточностью яичников гинекологическая патология, по данным эндоскопического обследования, выявлялась чаще, чем у больных группы сравнения, что представлено в табл. 2. Среди выявленной патологии у больных основной группы чаще диагностировался НГЭ. Преобладающим по частоте являлась 2-я степень распространенности как среди основной группы, так и среди больных группы сравнения. Обращает на себя внимание, что распространенные формы НГЭ выявлены только среди больных с гормональной недостаточностью яичников. Среди 31 больной с НГЭ у 19 женщин (61,3 ± 8,7 %) имелась гормональная недостаточность яичников. У 11 (57,9 ± 11,3 %) из них, по данным гормонального обследования, выявлено чередование ановуляции и НЛФ, а у 8 (42,1 ± 11,3 %) больных — НЛФ.

Кисты яичников обнаружены у 3 больных. В основной группе у одной женщины выявлена эндометриодная киста, у одной — сочетание кисты желтого тела и хронического двухстороннего аднексита. В группе сравнения киста желтого тела яичника диагностирована у одной больной.

Хроническое двухстороннее воспаление придатков матки подтверждено у 5 женщин с привычным невынашиванием. Только у одной больной хронический аднексит сочетался с НГЭ, у остальных больных хроническое воспаление придатков матки явилось изолированной патологией. У 4 женщин с хроническим аднекситом имелась гормональная недостаточность яичников.

Таблица 2

Состояние эндометрия у женщин с невынашиванием (М ± m, %)

Показатели \ Группы	Женщины с полноценным овуляторным циклом, n = 24	Женщины с гормональной недостаточностью яичников, n = 28
Нормальный эндометрий, соответствующий фазе цикла	9 (37,5 ± 9,9 %)	4 (14,3 ± 6,6 %)
Гиперпластические процессы эндометрия:	6 (25,0 ± 8,8 %)	15 (53,6 ± 9,4 %) *
• Железистая гиперплазия эндометрия	0	9 (32,1 ± 8,8 %) **
• Полип эндометрия	6 (25,0 ± 8,8 %)	6 (21,4 ± 7,8 %)
* — p < 0,05; ** — p < 0,01		

Миома матки диагностирована у 12 женщин с невынашиванием беременности: у 8 женщин с гормональной недостаточностью яичников и у 4 женщин с полноценным овуляторным циклом. Субсерозная локализация узлов обнаружена у 5 женщин, у 3 — субсерозно-интрамуральная, у 4 больных — интрамуральное расположение миоматозных узлов и у одной больной — множественная миома матки. Наибольший размер миоматозных узлов не превышал 5 см, во всех случаях признаков нарушения питания узлов не было выявлено.

Сочетание НГЭ и миомы матки обнаружено у 9 женщин. Миоматозные узлы располагались субсерозно у 5 больных, у двух — интрамурально, у одной — субсерозно-интрамурально, у одной больной имела множественная миома матки. У 7 женщин с сочетанием миомы матки и НГЭ диагностирована гормональная недостаточность яичников. Сочетание НГЭ и субсерозной миомы матки с аденомиозом наблюдалось у 3 женщин. У всех этих женщин выявлена гормональная недостаточность яичников, проявлявшаяся чередованием ановуляции и НЛФ.

Во время диагностической гистероскопии патология (внутриматочные синехии, аномалия развития полового аппарата, аденомиоз) выявлена у 26,9 ± 6,1 % больных. Аденомиоз выявлен у 10 больных (19,2 ± 5,5 %) с невынашиванием и наблюдался чаще у женщин с гормональной недостаточностью яичников. Обращает на себя внимание также более частое сочетание аденомиоза и НГЭ у женщин с гормональной недостаточностью яичников.

В результате гистологического исследования только у 13 женщин (25,0 ± 6,0 %) с невынашиванием обнаружен нормальный, соответствующий фазе цикла эндометрий (табл. 2). Гиперпластические процессы эндометрия выявлены у трети женщин с невынашиванием, из них у 9 диагностирована гиперплазия эндометрия, у 12 женщин — полип эндометрия.

У женщин с полноценным овуляторным циклом чаще наблюдался нормальный, соответствующий фазе менструального цикла эндометрий.

Сочетание гиперпластических процессов эндометрия и НГЭ имелось у 8 женщин основной группы и у 2 женщин группы сравнения: у 3 женщин при НГЭ 1-й степени, у 4 женщин — 2 степени, у 3 женщин — 4-й степени распространенности. Более частое (p < 0,05) сочетание гиперпластических процессов эндометрия и эндометриоза наблюдалось у женщин основной группы (28,6 ± 8,5 % против 8,3 ± 5,6 %).

Среди женщин основной группы выявлены следующие причины гормональной недостаточности яичников: дефицит массы тела — у 2 больных, ожирение — у 9, неклассическая форма гиперплазии коры надпочечников — у 2, хронический аднексит — у 4, НГЭ — у 21 больной. У 9 больных наблюдалось сочетание нескольких факторов.

Таким образом, гормональное и эндоскопическое обследование позволяет выявить наличие и форму гормональной недостаточности яичников у женщин с привычным невынашиванием, что открывает перспективы для адекватного лечения и подготовки к последующей беременности.

Заключение

Гормональная недостаточность яичников выявляется у 53,8 ± 6,9 % женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе и проявляется у 23,1 ± 5,8 % больных НЛФ, у 30,7 ± 6,4 % — чередованием ановуляции и НЛФ. Основными причинами нормогонадотропной недостаточности яичников у больных с привычным невынашиванием беременности являются НГЭ (75,0 ± 6,0 %), ожирение (32,1 ± 6,5 %) и хронический аднексит (14,3 ± 4,9 %).

Гиперпластические процессы эндометрия (гиперплазия эндометрия, полип эндометрия) выявляются у 40,4 ± 6,6 % женщин с гормональной недостаточностью яичников и привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Комплексное (гормональное, ультразвуковое и эндоскопическое) обследование женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе позволяет выявить наличие и форму гормональной недостаточности яичников.

Литература

1. Абашова Е. И. Наружный генитальный эндометриоз и гормональная недостаточность яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1997. — 42 с.
2. Айламазян Э. К. Патогенез нормогонадотропной ановуляции / Айламазян Э. К., Потин В. В., Свечникова Ф. А., Ни-аури Д. А. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1994. — № 1. — С. 46–55.
3. Боровкова Л. В. Особенности клинического течения беременности и родов, морфологическая картина последа у женщин, пролеченных ранее по поводу наружного генитального эндометриоза / Боровкова Л. В., Качалина Т. С., Панова Т. В., Сумина Т. В. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2004. — Т. 4, № 4. — С. 33–38.
4. Каганова М. А. Патологоиммунологические аспекты развития хронического сальпингоофорита и пути их коррекции / Каганова М. А., Линева О. И., Шатунова Е. П. // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14, № 18. — С. 1301–1304.
5. Комаров Е. К. Формы надпочечниковой гиперандрогении и значение корригирующей терапии в восстановлении нарушений репродуктивной функции у женщин / Комаров Е. К., Беспалова Т. П. // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1997. — № 3. — С. 106–109.
6. Кошелева Н. Г. Санкт-Петербургский центр профилактики и лечения невынашивания беременности. Итоги научной и практической деятельности / Кошелева Н. Г., Плужникова Т. А. // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2002. — Т. LI, Вып. 2. — С. 84–88.
7. Михнина Е. А. Гормональная функция яичников и рецепция эстрадиола и прогестерона эндометрием у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1995. — 40 с.
8. Орлова О. О. Особенности течения и исхода беременности, наступившей в результате лечения ановуляции и лютеиновой недостаточности у больных с гипофункцией яичников / Орлова О. О., Земченкова И. Г. // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины: мат. XXIII науч. сессии НИИАГ / под ред. Э. К. Айламазяна. — СПб, 1994. — С. 171–173.
9. Рулев В. В. Эндометриоз и гормональная функция яичников / Рулев В. В., Абашова Е. И. // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя»: тез. докл. — М.: МЕДИ Экспо, 2004. — С. 461.
10. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В. М. — М.: Триада-X, 2005. — 304 с.
11. Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women / Matorras R., Rodríguez F., Gutierrez de Terán G. [et al.] // European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology. — 1998. — Vol. 77, N 1. — P. 101–105.
12. Estimates of human fertility and pregnancy loss / Zinaman M., Clegg E., Brown C. [et al.] // Fertility and Sterility. — 1996. — Vol. 65, N 3. — P. 503–510.
13. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial // Human Reproduction. — 1999. — Vol. 14, N 5. — P. 1332–1334.
14. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis / Sinaii N., Cleary S. D., Ballweg M. L. [et al.] // Human Reproduction. — 2002. — Vol. 17, N 10. — P. 2715–2724.
15. Lashen H. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study / Lashen H., Fear K., Sturdee D. W. // Human Reproduction. — 2004. — Vol. 19, N 7. — P. 1644–1646.
16. Marcoux S. Laparoscopic Surgery in Infertile Women with Minimal or Mild Endometriosis / Marcoux S., Maheux R., Bérubé S. // The New England journal of medicine. — 1997. — Vol. 337, N 4. — P. 217–222.
17. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation / Bellver J., Rossal L. P., Bosch E. [et al.] // Fertility and Sterility. — 2003. — Vol. 79, N 5. — P. 1136–1140.
18. Pregnancy: outcome and impact on symptomatology in a cohort of eating-disordered women / Blais M. A., Becker A. E., Burwell R. A. [et al.] // The International Journal of Eating Disorders. — 2000. — Vol. 27, N 2. — P. 140–149.
19. Reproductive Outcome of Women with 21-Hydroxylase-Deficient Nonclassic Adrenal Hyperplasia / Moran C., Azziz R., Weintrob N. [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 2006. — Vol. 91, N 9. — P. 3451–3456.
20. Stephenson M. D. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples / Stephenson M. D. // Fertility and Sterility. — 1996. — Vol. 66, N 1. — P. 24–29.
21. Stray-Pedersen B. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion / Stray-Pedersen B., Stray-Pedersen S. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 1984. — Vol. 148, N 2. — P. 140–146.
22. Wang J. X. Obesity Increases the Risk of Spontaneous Abortion during Infertility Treatment / Wang J. X., Davies M. J., Norman R. J. // Obesity Research. — 2002. — Vol. 10. — P. 551–554.

Статья представлена М. А. Тарасовой
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

OVARY INSUFFICIENCY AND RECURRENT MISCARRIAGE

Chistyakova D. S.

■ **Summary:** In work the given inspections of women with recurrent miscarriage are presented, revealed frequency and the reasons of ovary insufficiency at women with the given pathology.

■ **Key words:** ovary insufficiency; recurrent miscarriage