

УДК 618.39-079.6

**ЭНДОКРИННЫЕ ФАКТОРЫ
В ПАТОГЕНЕЗЕ РАННИХ
ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ**

Устинова Татьяна Александровна – канд. мед. наук
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар*

Являнская Валерия Валерьевна – канд. мед. наук
*ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар*

В статье проанализированы результаты обследования 258 женщин репродуктивного возраста с привычным выкидышем. В 75 % случаев выявлены нарушения лютеиновой фазы и гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита.

Ключевые слова: ПРИВЫЧНЫЙ ВЫКИДЫШ,
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЛЮТЕИНОВОЙ ФАЗЫ,
ГИПОТИРЕОЗ

UDC 618.39-079.6

**ENDOCRINE FACTORS
IN THE PATHOGENESIS OF EARLIER
PREGNANCY LOSS**

Ustinova Tatyana Alexandrovna – MD
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar*

Yavyanskaya Valeria Valerievna – MD
*SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar*

The article analyzes the results of survey of 258 reproductive age women with recurrent miscarriage. In 75 % of cases, luteal phase disorders and hypothyroidism were revealed as a result of autoimmune thyroiditis.

Key words: RECURRENT MISCARRIAGE,
LUTEAL PHASE INSUFFICIENCY,
HYPOTHYROIDISM

Введение

Невынашивание беременности – одна из важных проблем современного акушерства. По данным В. М. Сидельниковой (2013), после двух самопроизвольных выкидышей частота прерывания последующей беременности может достигать 25 %, после трех – 45 %. Привычным выкидышем считают наличие у женщины двух и более клинических потерь беременности в срок до 22 нед [1, 2, 20].

Причины привычного выкидыша: генетические (3–6 %), анатомические (10–16 %), инфекционно-воспалительные (10–15 %), эндокринные (12–15 %), аутоиммунные (до 15 %), тромбофилические (10 %). При отсутствии выявленных факторов выделяют идиопатический привычный выкидыш (15–50 %), к которому также относят аллоиммунный выкидыш (5–10 %) [1, 2, 9, 20].

Согласно современным представлениям об эндокринном звене патогенеза выкидыша в ранние сроки беременности ведущее значение имеют такие факторы, как недостаточность желтого тела, гиперандрогения, а также эндокринные нарушения – сахарный диабет или дисфункция щитовидной железы [4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 21, 22]. Ряд исследователей отмечают увеличение частоты самопроизвольного прерывания беременности у женщин с избыточной массой тела [3].

Среди причин, приводящих к невынашиванию беременности, часто регистрируют недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла, которая может быть вызвана рядом факторов – нарушениями центральных механизмов регуляции репродуктивной функции и периферическими изменениями гонад и эндометрия [14, 15]. Гиперандрогения, ассоциированная с синдромом поликистозных яичников и аденогенитальным синдромом, является основанием для формирования НЛФ и невынашивания беременности [12, 13, 17, 18, 19]. Нарушения центральных механизмов ре-

гуляции могут выражаться в различных формах яичниковой недостаточности, которую, по данным отдельных источников, регистрируют у 5,0–37,5 % женщин с привычным невынашиванием и бесплодием [10].

К факторам риска, приводящим к развитию нарушений центральной регуляции, относят нейроинфекции, хронические стрессы (физические и психические), прием определенных фармакологических средств [2]. Помимо непосредственного влияния на продукцию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) перечисленные факторы могут оказывать воздействие на синтез пролактина.

У женщин с гиперпролактинемией происходит сокращение лютеиновой фазы цикла вследствие недостаточности желтого тела, что приводит к нарушению цикла и невынашиванию беременности. Доказано, что пролактин поддерживает рецепторы ЛГ в гранулезных клетках даже при отсутствии рецепторов к ФСГ. При значительном повышении его уровня ингибируется продукция прогестерона [23]. Пролактин также модулирует продукцию андрогенов надпочечниками, что имеет особое значение у женщин с гиперандрогенией и невынашиванием беременности [23].

К механизмам центральной эндокринной регуляции, участвующим в формировании желтого тела и выработке прогестерона, относят тиреоидные гормоны. Манифестные формы гипер- и гипотиреоза [4, 5, 6, 7, 8, 9, 21, 22] ассоциированы с повышенной частотой привычного выкидыша.

В литературных источниках последних лет подробно описан механизм взаимодействия тиреоидных гормонов с центральными механизмами стероидогенеза [6, 7, 8, 9, 21, 22] При дефиците тиреоидных гормонов происходит торможение циклической продукции тропных гормонов, что также приводит к угнетению функции яичников [21, 22]. Декомпенсированный сахарный диабет также часто является одной из эндокринных причин привычного выкидыша (до 10 % в структуре эндокринных факторов) [10]. Кроме того, в

ряде работ обсуждаются проблемы инсулинорезистентности, нарушения толерантности к глюкозе, более часто встречающиеся у пациенток с привычным выкидышем по сравнению с женщинами с физиологической беременностью [11, 24].

Цель исследования – изучение частоты и структуры эндокринных факторов привычного невынашивания беременности у женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов комплексного обследования 258 женщин репродуктивного возраста с привычным выкидышем в сроке до 22 нед беременности. Возраст обследованных пациенток – от 19 до 43 лет. Средний возраст составил $(34 \pm 3,8)$ года.

Критерии включения в исследование: женщины репродуктивного возраста, перенесшие в анамнезе два выкидыша и более в сроке до 22 нед беременности. Критерии исключения: отказ от проведения обследования, потеря беременности в сроке свыше 22 нед, возраст женщин моложе 18 лет и старше 45 лет, другие установленные причины невынашивания беременности (анатомические, генетические, инфекционно-воспалительные, тромбофилические, аутоиммунные).

Все пациентки были направлены из женской консультации в медицинское учреждение (эндокринологический центр поликлиники СКАЛ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (ККБ № 2)) к гинекологу-эндокринологу с жалобами на невынашивание двух беременностей и более. Всем пациенткам были проведены общеклиническое обследование (рост, масса тела, окружность талии, артериальное давление (АД), пульс) и гинекологическое исследование.

Лабораторное исследование пациенток включало: общий и биохимический анализ крови (билирубин общий, глюкоза, гликированный гемоглобин, общий белок, АСТ, АЛТ, железо, ферритин, холестерин общий, глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы (по показаниям)).

Исследование гормонального профиля (на третий день менструального цикла) включало определение: АТ-ТПО, ТТГ, Т4 свободного, пролактина, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, кортизола, антимюллерова гормона (АМГ), а также общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), индекса свободных андрогенов, 17ОН-прогестерона (при наличии признаков синдрома поликистозных яичников или клинических проявлений гиперандрогении (алопеция, акне, гирсутизм, олигоменорея, аменорея)).

На 21–22-й день цикла проводили исследование уровня прогестерона крови. Недостаточность лютеиновой фазы верифицировали при уровне прогестерона крови 3–10 нг/мл (9–30 нмоль/л) в трех циклах. Преждевременная недостаточность яичников была диагностирована при повышенном уровне фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в трех циклах и снижении уровня антимюллерова гормона ниже 1 нг/мл. Всем женщинам также проводили УЗИ органов малого таза и молочных желез на 5–7-й день цикла, микроскопию мазков, в том числе на онкоцитологию (РАР-тест).

Все пациентки (100 %) были осмотрены врачом-эндокринологом. Для уточнения диагноза по его рекомендации проводили дополнительные исследования (по показаниям): глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы, пробу с дексаметазоном (малую), УЗИ щитовидной железы, МРТ гипофиза с внутривенным контрастированием, КТ надпочечников, генетическое обследование (мутация гена CYP 21).

Соматический и репродуктивный анамнез был сопоставим у всех пациенток. У половины женщин (130) в анамнезе были роды и аборты. Нормальная масса тела (ИМТ – от 18,6 до 24,9 кг/м²) имели большинство пациенток – 201 (78 %). Избыточная масса тела и ожирение установлены у 57 (22 %) женщин.

Результаты исследования и обсуждение. Результаты комплексного обследования 258 пациенток в эндокринологическом центре поликлиники СКАЛ ККБ № 2 представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Частота эндокринных факторов привычного невынашивания беременности у женщин репродуктивного возраста ($n = 258$)

Показатель	Абс.	%
Гиперпролактинемия	3	1,16
Аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Гипотиреоз первичный	78	30,23
Сахарный диабет, декомпенсация	20	7,75
Недостаточность лютеиновой фазы	116	44,96
Гиперандрогения	23	8,93
Преждевременная недостаточность яичников	18	6,97
Нарушенная толерантность к глюкозе	0	0
Тиреотоксикоз	0	0

Согласно результатам проведенного исследования распространенными эндокринными причинами привычной потери беременности в сроке до 22 нед были недостаточность лютеиновой фазы и гипотиреоз (субклинический и манифестный) в исходе аутоиммунного тиреоидита, которые составили три четверти (194; 75 %) всех случаев привычного выкидыша. Около 43-х случаев (17 %) привычной потери беременности были обусловлены гиперандрогенией, связанной с синдромом поликистозных яичников и врожденной дисфункцией коры надпочечников, а также декомпенсированным сахарным диабетом I и II типа. Преждевременная недостаточность яичников (гипергонадотропная дисфункция яичников) – наиболее распространенная причина потери беременности в 18 случаях (7 %). Гиперпролактинемия практически не влияла на частоту привычного выкидыша (1 %). Результаты исследований показали, что нарушенная толерантность к глюкозе и тиреотоксикоз не являлись причинами привычного выкидыша ни в одном случае.

Выводы

Таким образом, установлены наиболее распространенные эндокринные причины привычной потери беременности в раннем сроке: недостаточность лютеиновой фазы, гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита, гиперандрогения и декомпенсированный сахарный диабет. Своевременная и

адекватная коррекция эндокринопатий у пациенток с привычным выкидышем на прегравидарном этапе гарантирует успешное протекание беременности.

Список литературы

1. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group / A. M. Kolte, L. A. Bernardi, O. B. Christiansen, S. Quenby, R. G. Farquharson, M. Goddijn et al. // *Hum Reprod.* – 2015; 30(3):495–8.
2. Consecutive or non-consecutive recurrent miscarriage: is there any difference in carrier status? / E. van den Boogaard, S. P. Kaandorp, M. T. M. Franssen, B. W. J. Mol, N. J. Leschot, C. H. Wouters et al. // *Hum Reprod.* – 2010; 25(6):1411–4.
3. The effect of body mass index on the outcome of pregnancy in women with recurrent miscarriage / W. Lo, R. Rai, A. Hameed, S. R. Brailsford, A. A. Al-Ghamdi, L. J. Regan // *Family Community Med.* – 2012; 19(3):167–71.
4. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence / S. Thangaratinam, A. Tan, E. Knox, M.D. Kilby, J. Franklyn, A. Coomarasamy // *BMJ.* – 2011; 342:d2616.
5. Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage / C. Ticconi, E. Giuliani, M. Veglia, A. Pietropolli, E. Piccione, N. Di Simone // *Am J Reprod Immunol.* – 2011; 66(6):452–945.
6. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction / R. Vissenberg, V. D. Manders, S. Mastenbroek, E. Fliers, G. B. Afink, C. Ris-Stalpers et al. // *Hum Reprod Update.* – 21(3):378–87.
7. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure / J. Anselmo, D. Cao, T. Karrierson, R. E. Weiss, S. Refetoff // *JAMA.* – 2004; 292(6):691–5.
8. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review / van den E. Boogaard, R. Vissenberg, J. A. Land, van M. Wely, van der J. A. M. Post, M. Goddijn et al. // *Hum Reprod Update.* – 17(5):605–19.
9. Ke R.W. Endocrine basis for recurrent pregnancy loss / R.W. Ke // *Obstet Gynecol Clin. North Am.* – 2014; 41(1):103–12.
10. Effect of implementation of a preconception counselling resource for women with diabetes: A population based study / V. A. Holmes, L. L. Hamill, F. A. Alderdice, M. Spence, R. Harper, C. C. Patterson et al. // *Prim Care Diabetes.* – 2017; 11(1):37–45.
11. Beta-cell dysfunction and abnormal glucose metabolism among non-diabetic women with recurrent miscarriages / A. E. Edugbe, B. James, U. A. Akunaeziri, C. O. Egbodo, C. L. Imoh, A. S. Ajen et al. // *Arch Gynecol Obstet.* – 2020; 301(2):559–64.
12. High serum luteinizing hormone and testosterone concentrations do not predict pregnancy outcome in women with recurrent miscarriage / L. G. Nardo, R. Rai, M. Backos, S. El-Gaddal, L. Regan // *Fertil Steril.* – 2002; 77(2):348–52.
13. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage--a reappraisal / R. Rai, M. Backos, F. Rushworth, L. Regan // *Hum Reprod.* – 2000; 15(3):612–5.
14. Shah D. Luteal insufficiency in first trimester / D. Shah, N. Nagarajan // *Indian J Endocrinol. Metab.* – 2013; 17(1):44–9.
15. Interpretation of single progesterone measurement in diagnosis of anovulation and defective luteal phase: observations on analysis of the normal range / N. C. Wathen, L. Perry, R.J. Lilford, T. Chard // *Br Med J (Clin Res Ed).* – 1984; 288(6410):7–9.

16. Systematic review and meta-analysis of female lifestyle factors and risk of recurrent pregnancy loss / *K. Y. B. Ng, G. Cherian, A. J. Kermack, S. Bailey, N. Macklon, S. K. Sunkara, et al.* // *Sci Rep.* – 2021; 11(1):7081.
17. Progesterone for treating threatened miscarriage / *H. A. Wahabi, A. A. Fayed, S. A. Esmail, K. H. Bahkali* // *Cochrane database Syst Rev.* – 2018; 8:CD005943.
18. *Pandian R. U.* Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience / *R. U. Pandian* // *Maturitas.* – 2009; 65 Suppl. 1:S 47–50.
19. Dydrogesterone as an oral alternative to vaginal progesterone for IVF luteal phase support: A systematic review and individual participant data meta-analysis / *G. Griesinger, C. Blockeel, E. Kahler, C. Pexman-Fieth, J. I. Olofsson, S. Driessen et al.* // *PLoS One.* 2020; 15(11):e0241044.
20. *Савельева Г. М.* Акушерство. Национальное руководство / *Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 2-е изд., перераб и доп. – 1088 с.
21. *Khalid A. S.* Prevalence of subclinical and undiagnosed overt hypothyroidism in a pregnancy loss clinic / *A. S. Khalid, C. Joyce, K. O'Donoghue* // *Ir. Med. J.* – 2013. – V. 106(4). – P. 107–110.
22. *Lata K.* Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study / *K. Lata, P. Dutta, S. Sridhar, M. Rohilla, A. Srinivasan, G. R. Prashad et al.* // *Endocr. Connect.* – 2013. – V. 2(2). – P. 118–24.
23. *Li W.* The relationship between serum prolactin concentration and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage / *W. Li, R. Odouli, L. Liu, M. Vinson, E. J. Trachtenberg* // *Obstet. Gynaecol.* – 2013. – V. 33(3). – P. 285–288.
24. *Li Z. L.* Association between recurrent miscarriages and insulin resistance: a meta-analysis / *Z. L. Li, H. F. Xiang, L. H. Cheng, Y. X. Cao, Z. L. Wei, C. Liu et al.* // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2012. – V. 47(12). – P. 915–919.