
РОЛЬ ПРЕДГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ В СНИЖЕНИИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ

Н.И. Фадеева, С.Д. Яворская

Кафедра акушерства и гинекологии № 1
Алтайский государственный медицинский университет
пр. Ленина, 40, Барнаул, Россия, 656099

У пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией ранние репродуктивные потери имеют место в 27,4% после наступления беременности в естественном цикле, у 33,7% — после программ ВРТ. Программы предгравидарной подготовки, разработанные с учетом индивидуальных факторов риска, позволяют снизить частоту репродуктивных потерь до 5,8%, преждевременных родов — до 2,9%.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, беременность, предгравидарная подготовка.

Во всем мире, и в России, неуклонно растет число бесплодных браков [1, 6, 8], в том числе и из-за различного рода эндокринопатий, среди которых нарушение секреции пролактина занимает одно из лидирующих позиций [4]. Эффективность лечения бесплодия у пациенток с гиперпролактинемией достаточно высока — 72—90% [3, 5, 7, 8]. Но наступление беременности — это еще не победа, а только первый шаг в решении проблемы бездетности. Данные литературы об исходах беременности у пациенток с гиперпролактинемией противоречивы, довольно часто указывается на распространенность синдрома потери плода [2, 5, 9, 10, 11]. Однако вопросы предгравидарной подготовки пациенток с ГПРЛ, с учетом не только генеза патологии, но и сопутствующих ей изменений в эндокринном статусе и органах-мишенях, остаются нерешенными.

Цель исследования: снижение частоты репродуктивных потерь у пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией (ГПРЛ).

Материалы и методы. Нами проведено проспективное наблюдение и ретроспективный анализ течения беременности и их исходов у 457 женщин. В процессе анализа сформированы 3 группы. Основная группа представлена 268 пациентками с бесплодием и ГПРЛ в анамнезе, беременность у которых наступила на фоне приема агонистов дофамина. Группа сравнения — 89 пациенток с бесплодием и ГПРЛ в анамнезе, беременность у которых наступила с помощью методов ВРТ. Контрольная группа — 100 беременных женщин без бесплодия и ГПРЛ в анамнезе, спонтанно забеременевших, доносивших и родивших детей. При проведении анализа основная группа была разделена на 2 подгруппы: первая подгруппа представлена 164 пациентками, которым не проводилась предгравидарная подготовка, вторая подгруппа состояла из 104 пациенток, получивших перед наступлением беременности разработанную нами программу предгравидарной подготовки в полном объеме. Также проведен ретроспективный анализ 321 карты новорожденных: 221 — основной группы (1-я подгруппа — 122; 2-я подгруппа — 99 ребенка) и всех 100 новорожденных, родившихся у женщин контрольной группы. При анализе учитывался способ родоразрешения, состояние новорожденных (антропометрия, оценка по шкале Апгар) на момент рождения и перед выпиской из родильного дома.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена на персональном компьютере в программе Statistica 6,0. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и в процентах, для сравнения которых использовали методы непараметрической статистики: критерия χ^2 либо χ^2 с поправкой Йетса для таблиц сопряженности признаков 2*2. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Если при сравнительном анализе групп были выявлены статистически значимые различия, то для дополнительной оценки рисков использовались *отношение шансов* (odds ratio) и *относительный риск* (relative risk), рассчитываемые вместе с доверительным интервалом и уровнем значимости с помощью программы MedCalc.

Результаты исследования и их обсуждение. Данное исследование было проведено в 3 этапа. Первый этап — ретроспективный анализ течения беременности и их исходов у 253 пациенток с бесплодием, ассоциированным синдромом гиперпролактинемии (164 пациентки, беременность у которых наступила на фоне приема агонистов дофамина в естественном цикле и 89 пациенток, беременность у которых наступила после программ ВРТ). Установлено, что у пациенток с ГПРЛ, как после консервативного лечения бесплодия, так и после проведения программ ВРТ ранние репродуктивные потери имеют место в 27,4% и 33,7% случаев, преимущественно из-за самопроизвольных абортов, которые у каждой второй пациентки происходят по типу замершей беременности — 17(50%) и 11(47,8%). Преждевременные роды имеют место в 9,8% и 6,7% случаев соответственно. Таким образом, невынашивание и недонашивание беременности у женщин с бесплодием и ГПРЛ после коррекции бесплодия консервативными методами имело место в 37,2% случаев, после методов ВРТ — в 40,4% случаев, что значительно превышает общепопуляционные данные [11].

На втором этапе исследования мы провели сравнительный анализ внутри 1-й подгруппы основной группы, между пациентками с ранними репродуктивными потерями и преждевременными родами (подгруппа 1А — 61) и пациентками, успешно доносившими беременность до срока физиологических родов (подгруппа 1Б — 103). При анализе учитывали генез ГПРЛ, длительность терапии и дозу агонистов дофамина, особенности соматического и гинекологического здоровья, состояние матки как основного органа вынашивания беременности и др. Из более чем 20 изученных факторов, статистические различия получены только по 7 (табл. 1). В подгруппе 1А, где беременность закончилась не благополучно, в отличие от женщин подгруппы 1Б, доносивших беременность до срока родов, пациенток старшего репродуктивного возраста было значительно больше, что может сказаться на качестве яйцеклеток. Средний возраст пациенток подгруппы 1А составил $27,2 \pm 0,3$ лет, а пациенток подгруппы 1Б — $25,9 \pm 0,2$ лет ($p = 0,03$). Длительность терапии агонистами дофамина у пациенток подгруппы 1А в 44,3% случаев составила менее 3 месяцев, что позволило нормализовать уровень пролактина и добиться овуляции, но было не достаточным для нормализации измененной на фоне ГПРЛ матки. Так, гипоплазия матки и эндометрия была у каждой третьей пациентки подгруппы 1А (36,1%) и у каждой пятой пациентки подгруппы 1Б (19,4%) ($p = 0,02$).

**Факторы риска невынашивания и недонашивания беременности
у пациенток с бесплодием и ГПРЛ в анамнезе**

Фактор риска	Группа 1А <i>n</i> = 61	Группа 1Б <i>n</i> = 103	P	ОШ	ДИ 95%
	абс.(%)	абс.(%)			
Длительность терапии АД до 3 месяцев	27 (44,3)	28 (27,2)	0,03	2,1	1,08—4,09
Гипотиреоз	23 (37,7)	24 (23,3)	0,04	2,0	1,0—3,99
Наличие патологии ССС	20 (37,8)	52 (50,5)	0,04	0,5	0,26—0,97
ВЗМОТ	31 (50,8)	35 (34,0)	0,04	2,0	1,05—3,82
Хронич. эндометрит	18 (29,5)	16 (15,5)	0,05	2,3	1,07—4,95
Гипоплазия матки и эндометрия	22 (36,1)	20 (19,4)	0,02	2,3	1,1—4,8

При анализе соматических заболеваний пациентки подгруппы 1А значимо чаще имели гипофункцию щитовидной железы (37,7—23,3% $p = 0,04$), а пациентки подгруппы 1Б — сердечно-сосудистые нарушения, как правило, в виде нейроциркуляторной дистонии по гипотоническому типу (37,8—50,5% $p = 0,04$), что не мешало полноценной имплантации и не нарушало течение беременности. Наличие патологии ССС в сочетании с артериальной гипертензией у пациенток двух подгрупп сравнения встречалась с одинаковой частотой (8,2—7,8%; $p = 0,5$). По данным литературы, в генезе невынашивания и недонашивания беременности важную роль играет инфекция [8, 9]. Соматический анамнез хроническими заболеваниями инфекционного генеза у пациенток групп сравнения был отягощен одинаково часто, а вот воспалительные заболевания органов малого таза вообще (50,8—34,0% $p = 0,04$) и хронический эндометриты, в частности, в анамнезе пациенток подгруппы 1А встречались значимо чаще (29,5—15,5% $p = 0,05$).

Одним из важных факторов благополучного вынашивания беременности является адекватная работа системы гемостаза. По данным научной литературы, наследственные и приобретенные дефекты гемостаза у пациенток с синдромом потери плода имеют место в 61% случаев [1].

Пациентки подгруппы 1А ($n = 61$), после неблагоприятного завершения беременности, были обследованы на носительство некоторых видов наследственных тромбогенных мутаций и содержание гомоцистеина. Наличие генетических полиморфизмов установлено у каждой пятой пациентки (19,7%), в 66,6% случаев — с изменениями в генах, ответственных за фолатный цикл, гипергомоцистемия — у 3 (4,9%) пациенток.

Результаты проведенного анализа легли в основу создания патогенетически обоснованной программы предгравидарной подготовки и рационального ведения беременности у пациенток с бесплодием и ГПРЛ с учетом наличия у них индивидуальных факторов риска. Так, длительность приема агонистов дофамина для пациенток с периферическим генезом ГПРЛ составляла не менее 3—6 месяцев, для пациенток с пролактиномами не менее 1 года и разрешалась только после установления регресса или уменьшения объема аденомы по данным контрольной МРТ.

В период предгравидарной подготовки пациентки использовали механическую контрацепцию (презерватив). Беременность планировалась на фоне полноценных 2-фазных менструальных циклов, после коррекции всех гормональных и гемостазиологических нарушений, санации экстрагенитальных и генитальных хронических очагов инфекции, восстановления биоценоза влагалища, трофики матки и эндометрия, с учетом биологического ритма пациентки (впервые 6 месяцев после дня рождения женщины). Прием агонистов дофамина прекращали по факту наступления беременности (положительный тест на ХГЧ). В эмбриональный период проводилась поддерживающая терапия препаратами прогестерона.

Разработанная нами программа предгравидарной подготовки и профилактики первичной и вторичной фетоплацентарной недостаточности апробирована у 104 пациенток (основная группа вторая подгруппа).

На третьем этапе исследования мы сравнили исходы беременности у пациенток 1-й подгруппы основной группы (не получавших предгравидарную подготовку) и у пациенток второй подгруппы основной группы (прошедших полный курс предгравидарной подготовки). Средний возраст пациенток 1-й подгруппы составил $26,5 \pm 0,1$ лет, пациенток 2-й подгруппы — $27,7 \pm 0,2$ года ($p = 0,02$). Пациентки двух подгрупп основной группы изначально были сопоставимы по генезу ГПРЛ, паритету, длительности бесплодия, частоте и структуре соматической патологии. Практически каждая вторая пациентка в двух подгруппах имела дополнительные, кроме ГПРЛ, эндокринные проблемы, наиболее частой из которых являлись нарушение функции щитовидной железы в виде гипотиреоза (1-я подгруппа — 47 (28,6%); 2-я подгруппа — 24 (23,1%) $p = 0,2$) и/или АИТ — 18 (11,0%) — 14 (13,5%) ($p = 0,4$), а также гиперандрогения — 43 (26,2%) — 7 (6,7%) ($p = 0,0001$). Патология системы гемостаза в виде носительства тромбогенных мутаций и/или гипергомоцистеинемии были выявлены у каждой третьей пациентки 2-й подгруппы — 36 (34,6%). Гинекологический анамнез был более отягощен у пациенток 2-й подгруппы (табл. 2).

Таблица 2

Структура и частота гинекологической заболеваемости у пациенток с бесплодием и ГПРЛ в анамнезе, не получивших и получивших курс предгравидарной подготовки

Гинекологическая заболеваемость	Без предгравидарной подготовки $n = 164$ абс. (%)	С предгравидарной подготовкой $n = 104$ абс. (%)	P
НМЦ	115 (70,1)	57 (54,8)	0,01*
Заболевания шейки матки	33 (20,1)	27 (25,9)	0,2
ВЗМОТ в том числе хр. эндометрит	66 (40,2) 34 (20,7)	54 (51,9) 45 (43,3%)	0,05* 0,0001*
Миома матки	6 (3,7)	7 (6,7)	0,2
Эндометриоз	5 (3,0)	4 (3,8)	0,6
ГПЭ	10 (0,6)	6 (5,8)	0,008*
Гипоплазия матки/эндометрия	42 (25,6)	26 (25,0)	0,8
СПКЯ	17 (10,4)	4 (3,8)	0,7
ФКБ	26 (15,8)	15 (14,4)	0,7

Примечание: *различия статистически значимы.

Средняя длительность терапии агонистами дофамина у пациенток первой подгруппы основной группы составила $3,2 \pm 0,2$ года, у пациенток второй подгруппы основной группы — $4,4 \pm 0,2$ года ($p = 0,03$).

Ранние репродуктивные потери у пациенток с бесплодием и ГПРЛ, не получивших и получивших курс предгравидарной подготовки, имели место в 27,4% и 5,8% случаев ($p < 0,001$), преждевременные роды — в 9,8 и 2,9% случаев ($p = 0,03$), срочные роды — в 62,2 и 91,% случаев ($p < 0,001$).

Таким образом, высокая частота репродуктивных потерь у пациенток с ГПРЛ, как после консервативной индукции овуляции, так и после проведения программ ВРТ, диктует необходимость создания и проведения у них индивидуальных программ предгравидарной подготовки. Предгравидарная подготовка, разработанная с учетом индивидуальных факторов риска, у пациенток с бесплодием и ГПРЛ позволяет снизить репродуктивные потери в 4,7 раз, в том числе за счет снижения частоты самопроизвольных абортов в 3,6 раз, преждевременных родов — в 3,3 раза, увеличения числа срочных родов — на 28,5%.

Полученные результаты позволяют разработанную и апробированную нами программу предгравидарной подготовки рекомендовать для использования в практическом здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Blincekaia S.L.* Main hereditary thrombophilia and their role in the habitual miscarriage // Dissertation of the PhD. — М., 2009. P. 26.
- [2] *Dzeranova L.K.* Hyperprolactinemia and pregnancy: key achievements and outstanding issues / L.K. Dzeranova, N.S. Bykanova, E.A. Pigarova // Journal of reproductive health. — 2011. — No. 1.
- [3] Endocrinology of pregnancy in norm and pathology / V.M. Sidelnikova. — М.: MEDpress-inform, 2007. — P. 352.
- [4] *Ilovajskaia I.A.* Hyperprolactinemia: simplifying complex // Status Praesens. — 2011. — No. 3 [6] 09. — P. 52—56.
- [5] *Kalinichenko S.Y.* A step forward in the treatment of giperprolaktinemii. Featured lectures. — М.: Practical medicine, 2010. — P. 96. *Radzinskiy V.E., Dimitrova V.I., Majskova I.Y.* Stopped pregnancy in evolution. — М.: GEOTAR-media, 2009. — P. 196.
- [6] Obstetrics: national leadership. Quick Start Guide / ed. A.C. Ajlamazian, V.N. Serov, V.E. Radzinsky, G.M. Savelyeva. — М.: GEOTAR-media, 2012.
- [7] *Radzinskiy V.E., Ordianc I.M., Orazmuradov A.A.* Women's consultation — 3-ed. — М.: GEOTAR-media, 2009.
- [8] *Radzinski V.E., Orazmuradov A.A.* Early pregnancy // Status praesens. — М., 2009. — P. 480.
- [9] Reproductive health: Stud. posob. / Ed. V.E. Radzinsky. — М.: RUDN, 2011.
- [10] *Sidelnikova V.M.* Preparation and maintenance of pregnancy in women with recurrent pregnancy loss: method. benefits and wedge. Protocols / V.M. Sidelnikova. — М.: MEDpress-inform, 2010. — P. 224.
- [11] *Torchinov A.M., Umahanova M.M., Boklagova Yu.V.* Analysis parameters that affect the reproductive health of patients after Gynecologic operations // Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series "Medicine. Obstetrics and Gynecology". — 2012. — № 5. — P. 384—390.

THE ROLE OF PREGRAVID PREPARATION IN REPRODUCTIVE LOSSES DECREASE AT PATIENTS WITH A HYPERPROLACTINAEMIA

N.I. Fadeeva, S.D. Yavorskaya

Obstetrics and gynecology No. 1 chair

The Altay state medical university

Lenin str., 40, Barnaul, Russia, 656099

Patients with infertility and hyperprolaktinaemia have early reproductive losses in 27,4% of cases after pregnancy in a natural cycle, in 33,7% of cases — after the assisted reproductive technologies (ART) programs. Programs of a pregravid preparation developed considering the individual risk factors, allows to reduce the frequency of reproductive losses to 5,8%, premature births — to 2,9%.

Key words: infertility, hyperprolactinaemia, preparation for pregnancy.