

Эффективность восстановления эндометрия после больничного аборта при экстракорпоральной антибиотикопрофилактике

Тихоновская О.А.¹, Фохт О.М.², Логвинов С.В.¹

Efficiency of recovery of endometrium after legal abortion at extracorporal antibiotic prophylaxis

Tikhonovskaya O.A., Fokht O.M., Logvinov S.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск
Роддом № 1, г. Томск

© Тихоновская О.А., Фохт О.М., Логвинов С.В.

Проведено обследование 35 женщин, которым с целью профилактики постабортных осложнений выполнялась реинфузия аутогенной клеточной массы крови, инкубированной с цефамизином, и 35 женщин, которым проводилась антибиотикопрофилактика внутривенным введением цефамизина интраоперационно. В дальнейшем в обеих группах назначались комбинированные оральные контрацептивы и иммуномодулятор «Полиоксидоний» в виде вагинальных суппозиториях. Эффективность оценивали по комплексу клинико-лабораторных, ультразвуковых, морфологических и иммуногистохимических (экспрессия рецепторов к эстрадиолу и прогестерону) показателей. Установлено, что предложенный метод антибиотикопрофилактики способствует полноценной регенерации эндометрия в первые 2 мес после аборта, восстановлению рецепторного аппарата и сохранению репродуктивной функции женщины.

Ключевые слова: аборт, эндометрий, экспрессия рецепторов, антибиотикопрофилактика.

The purpose of this study was to estimate the efficiency of preventive maintenance of postabortive complications by infusion of autogenic cefamizine-loaded blood cells and use of oral contraceptives and Polyoxidonium. Clinical estimation, ultrasonography, biopsy and immune coloring with progesterone and Oestradiolum receptors in 35 women with the proposed method and 35 women with the standard method was used. It was revealed that application of the proposed method favored restoration of endometrium steroid receptors. As a result, the proposed method favors preservation of the reproductive function in women to a greater degree than the traditional method does.

Key words: abortion, endometrium, expression of receptors, antibiotic prophylaxis.

УДК 618.39:618.145:615.33

Введение

Больничные аборты и связанные с ними осложнения являются актуальной медицинской и социальной проблемой [1]. Наиболее частыми причинами развития осложнений искусственного прерывания беременности выступают хирургическая травма базального слоя эндометрия, персистенция инфекционного агента в раневой поверхности полости матки, а в дальнейшем — связанное с ними нарушение регенерации эндометрия и восстановления его рецепторной активности [7].

Традиционным методом профилактики осложнений искусственного прерывания беременности является интраоперационное введение антибиотиков, назначение комбинированных оральных контрацептивов и немедикаментозная терапия [1, 3, 5], однако высокая частота возникновения бесплодия после больничных абортов свидетельствует о недостаточной эффективности существующих профилактических мероприятий [1, 4]. Перспективным способом повышения эффективности может быть антибиотикопрофилактика с помощью технологии направленного транспорта лекарственных средств, которая ши-

роко используется при различных хирургических и терапевтических заболеваниях [2].

Цель настоящего исследования — оценка эффективности профилактики постабортных осложнений и восстановления рецепторов половых стероидных гормонов эндометрия при проведении реинфузии аутогенной клеточной массы крови, инкубированной с антибиотиком, и назначения иммуномодуляторов.

Материал и методы

Обследовано 70 женщин репродуктивного возраста (средний возраст $(20,0 \pm 3,2)$ года), находившихся на лечении в роддоме № 1 г. Томска, которым был выполнен искусственный аборт по стандартной методике при сроках беременности 4–10 нед. Критериями включения в исследование были наличие информированного согласия на данное исследование и планируемая в дальнейшем беременность. Критерии исключения — отсутствие информированного согласия; непереносимость антибиотиков цефалоспоринового ряда, а также отсутствие желания планировать беременность в ближайшие 5 лет. Методом нумерованных конвертов пациентки были разделены на две группы. В 1-ю группу (основную) вошли 35 пациенток, которым предоперационная антибиотикопрофилактика выполнялась по разработанной методике: за 1 ч до прерывания беременности проводилась реинфузия цефамизина в дозе 1 г, инкубированного с аутогенной клеточной массой крови. Во 2-ю группу (группа сравнения) вошли 35 пациенток, которым проводилась традиционная антибиотикопрофилактика (внутривенное введение цефамизина в дозе 1 г интраоперационно). В дальнейшем всем пациенткам назначали комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и иммуномодулирующий препарат (полиоксидоний) в виде вагинальных суппозиторов в течение 10 дней. По различным причинам в 1-й группе 18 человек отказались от приема КОК (подгруппа 1-а), во 2-й — 20 человек (подгруппа 2-а).

Эффективность разработанного метода оценивали по совокупности клинико-лабораторных

данных и специальных методов исследования непосредственно после прерывания беременности (3-и, 7-е сут) и в отдаленном периоде (через 2, 6, 12, 18 мес).

Морфологическое исследование аспириата эндометрия, взятого Pipelle, и определение экспрессии рецепторов проводили через 2 мес (на 20–22-й день менструального цикла). Материал фиксировали в 12%-м растворе нейтрального формалина, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 3–5 мкм, препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Определение экспрессии рецепторов к стероидным гормонам проводили у пациенток, отказавшихся от приема КОК. Для определения экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрадиолу использовали иммунное окрашивание эндометрия непрямым стрептавидин-биотиновым методом. После обработки срезов первичными и вторичными биотинированными антителами к рецепторам эстрадиола и прогестерона («Novocastra», США) проводили инкубацию со стрептавидином, меченным ферментом щелочной фосфатазой, которую выявляли с помощью хромогена Fast Red. При оценке иммуногистохимического определения экспрессии по способу H-score подсчитывали число ядер с разной интенсивностью окраски на 500 клеток, результаты оценивали по формуле:

$$\begin{aligned} \text{H-score} = & 1 \cdot \text{слабо позитивные клетки (\%)} + \\ & + 2 \cdot \text{умеренно позитивные клетки (\%)} + \\ & + 3 \cdot \text{сильно позитивные клетки (\%)} . \end{aligned}$$

При H-score от 0 до 50 экспрессию рецепторов гормонов считали отрицательной, от 51 до 100 — низкой, от 101 до 200 — умеренной и более 201 — высокой.

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием программы Statistica 6. Данные представлены в виде средней величины и стандартного отклонения. Для оценки различий использовались параметрические критерии.

Результаты

Анализ наблюдения в течение 2 мес показал, что осложнения в первые сутки после аборта достоверно реже диагностировались у

Экспериментальные и клинические исследования

пациенток, которым проводилась антибиотико-профилактика в виде реинфузии аутогенной клеточной массы крови, инкубированной с цефамизином. Так, болевой синдром у них выявлен в 14,3% случаев, субинволюция матки — в 2,9% (в группе сравнения в 37,1 и 11,4% соответственно; $p < 0,05$). Острый эндометрит на 7-е сут с момента проведения искусственного аборта диагностирован у 3 женщин группы сравнения, что потребовало базисной терапии в условиях стационара. В основной группе острый эндометрит не диагностирован ни в одном случае.

Состояние эндометрия через 2 мес после больничного аборта у женщин, которым проводилась традиционная антибиотико-профилактика (группа сравнения), характеризовалось той или иной степенью выраженности хронического воспаления в 45,7% случаев. Обнаруживались диффузные, реже очаговые инфильтраты (лимфоидно-плазмоцитарные, гистиоцитарные), фиброз стромы, склероз спиральных артерий. Количество желез значительно снижено. Вокруг воспалительных инфильтратов эндометрий был низким, гипопластичным либо находился в состоянии атрофии, нередко обнаруживалась типичная очаговая гиперплазия эндометрия (рис. 1).

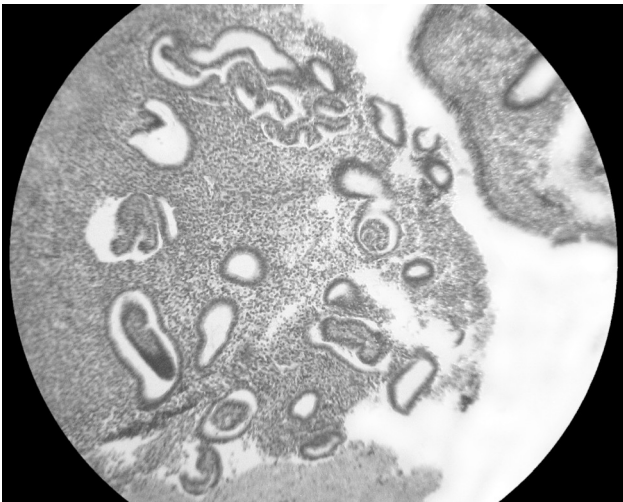


Рис. 1. Очаговая гиперплазия эндометрия у пациентки группы сравнения с хроническим эндометритом: толщина слизистой оболочки увеличена, железы расширены, количество их увеличено, строма инфильтрирована клетками моноцитарно-макрофагального ряда.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 120

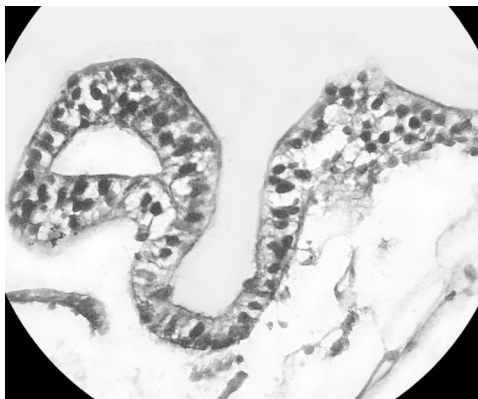
Морфологическое состояние эндометрия коррелирует с сонограммами. Так, при гистологически подтвержденном хроническом эндометрите срединное М-эхо не соответствовало фазам менструального цикла по толщине, структуре, полость матки нередко была расширена, эндометрий плохо дифференцировался от миометрия.

Результаты исследования экспрессии рецепторов эндометрия к эстрадиолу и прогестерону у женщин, отказавшихся от приема КОК, представлены в таблице.

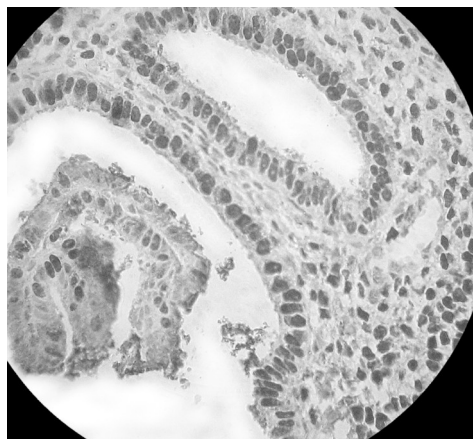
Экспрессия рецепторов эстрадиола и прогестерона в эндометрии после больничного аборта при антибиотико-профилактике с реинфузией 1 г цефамизина, инкубированного с аутогенной клеточной массой крови (основная группа), и при традиционной антибиотико-профилактике (группа сравнения)

Индекс	Основная группа (18 человек)		Группа сравнения (20 человек)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Экспрессия рецепторов к эстрадиолу					
0—50	1	5,5	7	35	0,0255
51—100	3	16,7	9	45	>0,05
101—200	3	16,7	1	5	>0,05
Более 201	11	61,1	3	15	0,0119
Экспрессия рецепторов к прогестерону					
0—50	1	5,5	9	45	0,0132
51—100	2	11,1	8	40	0,0284
101—200	3	16,7	2	10	>0,05
Более 201	12	66,7	1	5	0,0018

Можно отметить значимые отличия между группами, заключающиеся в том, что количество ядер клеток эпителия с выраженной окраской при иммунном окрашивании эндометрия непрямой стрептавидин-биотиновым методом (рис. 2) в основной группе было больше. Значение H-score при определении экспрессии рецепторов к эстрадиолу в основной группе составил $255,0 \pm 12,4$, что достоверно ($p = 0,0255$) выше, чем в группе сравнения, в которой он составлял $152,0 \pm 16,8$. Для рецепторов к прогестерону эти индексы составили $269,0 \pm 11,8$ и $144,7 \pm 17,4$ соответственно ($p = 0,0201$). Минимальные значения ($87,2 \pm 11,2$ для РЭ и $65,7 \pm 7,7$ для РП) H-score наблюдались у тех пациенток, у которых при микроскопии биоптатов эндометрия обнаруживалась диффузная форма хронического эндометрита с выраженным фиброзом стром.



а



б

Рис. 2. Выраженная экспрессия рецепторов эстрогенов (а) и прогестерона (б) в эпителии эндометрия женщин основной группы. Ув. 600

Нарушение менструальной функции после больничного аборта в виде дисменореи, меноррагии, реже метроррагии диагностировали у 20 женщин группы сравнения, которые не принимали комбинированные оральные контрацептивы. В основной группе менструальный цикл не был нарушен в 97% случаев независимо от приема комбинированных оральных контрацептивов.

Наблюдение в течение 1,5 года показало, что желаемая беременность наступила у 10 (55%) из 18 женщин основной группы, планировавших беременность, по сравнению с 6 (35%) из 17 пациенток группы сравнения ($p = 0,0322$).

Обсуждение

Современная медико-социальная ситуация, обусловленная высокой частотой больничных абортов и их осложнений, диктует необходимость поиска наиболее эффективных методов профилактики ранних, отсроченных и отдаленных осложнений больничного аборта. Одной из вероятных причин неэффективности большинства схем антибиотикопрофилактики воспалительных осложнений после искусственного прерывания беременности является отсутствие постоянной высокой терапевтической концентрации антибиотика в крови, необходимой для подавления генерации инфекционного агента с момента возможной интраоперационной контаминации тканей, составляющей 3–4 ч после аборта [2]. Персистенция инфекта в базальном слое эндометрия зачастую приводит к развитию хронического эндометрита, который может протекать стерто, малосимптомно [6, 8, 9]. Больничный аборт с применением традиционной антибиотикопрофилактики вызывает ранние осложнения (3–7 сут) у 37,8%, отсроченные (2 мес) у 26,7% пациенток, что соответствует данным Е.М. Вихляевой и соавт., Л.В. Ткаченко и Е. Ketting [1, 7, 10].

Эффективность экстракорпоральной антибиотикопрофилактики осложнений больничного аборта связана со свойствами форменных элементов крови. Экспериментальными исследованиями установлено, что различные технологии включения антибиотиков в эритроцитарные носители приводит к существенным изменениям их фармакокинетики, заключающейся в изменении как скорости выведения препаратов, так и накопления антибиотиков в органах и тканях при экстракорпоральной антибиотикопрофилактике. В частности, введение антибиотика в нативные тени эритроцитов вызывает увеличение его периода полувыведения до 11 ч из цельной крови и до 2,7 ч из сыворотки [2]. По всей видимости, это способствует снижению осложнений после больничного аборта при антибиотикопрофилактике цефамизинем, инкубированным с аутогенной клеточной массой крови.

Одним из серьезных последствий больничного аборта общепризнано считаются нарушения репродуктивной функции, связанной с реге-

неративной способностью эндометрия и угнетением функции яичников [4]. Известно, что основными регуляторами морфологических изменений функционального слоя эндометрия в течение менструального цикла являются синтезируемые в яичниках стероиды, действие которых реализуется через специализированные рецепторные системы, в основном рецепторы эстрадиола и прогестерона [8]. Хроническое воспаление, обнаруживаемое при гистологическом исследовании и вызывающее формирование многоуровневого каскада патологических реакций, сопровождается подавлением экспрессии рецепторов эндометрия к стероидным гормонам и неполноценной регенерацией. Степень и характер повреждения рецепторного аппарата после больничного аборта при различных видах профилактики постабортных осложнений изучены недостаточно.

Проведение иммуногистохимического исследования эндометрия у женщин через 2 мес после аборта позволило составить комплексное представление о патологических процессах, происходящих в ткани на молекулярно-биологическом уровне. Полученные данные свидетельствуют о выраженном клеточном дисбалансе в эндометрии на фоне хронического воспаления, что самостоятельно, даже без учета других патологических процессов, может выступать причиной нарушения процессов имплантации и плацентации.

Уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эндометрии матки у женщин, которым проводилась реинфузия цефамизина, инкубированного с аутогенной клеточной массой крови, через 2 мес в 66,7% соответствовал нормальным значениям.

Заключение

Таким образом, предоперационное введение антибиотика, инкубированного с аутогенной

клеточной массой крови, препятствует персистенции инфекционного агента в раневой поверхности эндометрия после больничного аборта, предупреждает развитие хронического эндометрита. В эпителии и строме эндометрия через 2 мес после аборта обнаруживается выраженное подавление экспрессии рецепторов эстрадиола и прогестерона. Метод экстракорпоральной антибиотикопрофилактики и назначение иммуномодулирующей терапии способствует сохранению нормальных значений экспрессии рецепторов эстрадиола и прогестерона. Экстракорпоральная антибиотикотерапия в комплексной профилактике постабортных осложнений способствует сохранению генеративной функции и наступлению желаемой беременности в течение 1,5 года.

Литература

1. Вихляева Е.М., Николаев Е.И., Брандруп-Луканова А. Эпидемиология индуцированного аборта в европейском регионе России // Вестник акушеров-гинекологов. 1999. № 1. С. 23–31.
2. Генинг Т.П., Мануйлов К.К. Фармакокинетика антибиотика, вводимого в организм в клеточных носителях // Антибиотики и химиотерапия. 1991. № 9. С. 19–20.
3. Куземин А.А. Современный подход к антибиотикопрофилактике при абортах и малых гинекологических операциях // Consilium medicum. 2005. Т. 7. № 2.
4. Ледина А.В., Куземин А.А. Искусственный аборт и его последствия // Рус. мед. журн. 2001. Т. 6. № 15. С. 968–970.
5. Радзинский В.Е. и др. Профилактика воспалительных осложнений при малых гинекологических операциях // Гинекология. 2002. Т. 4. № 2.
6. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М.: МИА, 2003. 560 с.
7. Ткаченко Л.В. Факторы риска для возникновения нарушений репродуктивной функции // Журн. акушер. и жен. болезней. 2000. № 3. С. 36–39.
8. Eckert L.O., Hawes S.E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. V. 186. № 4. P. 690–695.
9. Haggerty C.L., Ness R.B., Amortegui A. et al. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. V. 188. P. 141–148.
10. Ketting E. Аборт в Европе: текущее состояние и основные задачи // Планирование семьи в Европе. 1994. № 1. С. 2–4.

Поступила в редакцию 30.04.2008 г.

Сведения об авторах

О.А. Тихоновская – д-р мед. наук, профессор СибГМУ (г. Томск).

Тихоновская О.А., Фохт О.М., Логвинов С.В. Эффективность восстановления эндометрия после больничного аборта...

О.М. Фохт – соискатель кафедры акушерства и гинекологии клиник СибГМУ (г. Томск).

С.В. Логвинов – д-р мед. наук, профессор СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Фохт Ольга Михайловна, тел.: 8-961-888-28-13.