

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ**В.И. ДИМИТРОВА, Н.В. БАГИЖЕВА, М.А. СОЮНОВ,
С.М. СЕМЯТОВ, А.Я. ГОЛДИНА, Р.М. КАЗАРЯН****Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Российский университет дружбы народов***Ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет, 117198 Москва, Россия*

Цель: разработка патогенетически обоснованного комплекса реабилитационных и прегравидарных мероприятий после перенесенной неразвивающейся беременности (НБ). Изучены морфологические особенности плацентарного ложа, аллельное распределение гена $GP\ III\alpha$, иммунореактивность, спектр возбудителей при НБ, определены факторы риска развития НБ. Установлено, что доминирующим этиопатогенетическим механизмом НБ является воспалительный процесс, приводящий к недостаточности в маточно-плацентарной области. Частота генотипа $PLAII$ у женщин с НБ выше среднепопуляционной, а риск возникновения НБ выше по сравнению с носительницами генотипа $PLAI$. При НБ выявлена гипореактивность в 48,4% случаев, гиперреактивность – в 17,9%, а также высокая обсемененность урогенитального тракта кишечной палочкой – в 52,9% случаев. Полученные результаты свидетельствуют, что факторами риска развития НБ являются: ранний возраст начала половой жизни, воспалительные заболевания гениталий, высокая частота аборт, внутриматочная контрацепция.

Предложенный комплекс реабилитационных мероприятий после НБ позволил восстановить репродуктивное здоровье в 70% случаев.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, иммунореактивность, $GP\ III\alpha$, лечение, реабилитация.

В современной кризисной демографической ситуации, сложившейся в России, когда государство и общество заинтересовано в благополучном завершении каждой беременности, число самопроизвольных аборт ежегодно достигает 180 тыс. или 15-20% желанных беременностей. При этом частота неразвивающейся беременности (НБ) колеблется от 10 до 20% [4] и не имеет тенденции к снижению, а частота невыясненных причин НБ колеблется, по данным литературы, от 25% до 65% [1,2,3,5,6].

Следовательно, поиск возможных причин НБ, разработка наиболее эффективных методов лечения и реабилитации больных с данной патологией являются одной из актуальных проблем современного акушерства и гинекологии.

Цель исследования: разработка и внедрение патогенетически обоснованного комплекса реабилитационных и прегравидарных мероприятий после НБ.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- установить частоту НБ в структуре невынашивания беременности;
- установить факторы риска развития НБ;
- выявить морфологические особенности плацентарного ложа в зависимости от клинических и анамнестических детерминант;
- изучить аллельное распределение гена $GP\ III\alpha$ у пациенток с НБ;
- определить иммунореактивность методом ЭЛИ-П-тест женщин с НБ;
- определить спектр возбудителей сопутствующих эндометритов при НБ;
- разработать рациональные лечебно-профилактические мероприятия по восстановлению репродуктивного здоровья женщин с НБ и оценить их эффективность.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов – ГКБ № 64 г. Москвы (главный врач – к.м.н. Н.Ф.Плавун).

С 2001 по 2003 гг. в гинекологическом отделении ГКБ № 64 находилось на лечении 2193 беременных, среди которых 367 (16,7%) - с диагнозом НБ. 318 из них были заинтересованы в продолжении репродуктивной функции. Необходимо отметить, что частота НБ в структуре невынашивания беременности госпитализированных женщин остается высокой и не имеет тенденции к снижению, и составила в 2001 г. 16,1%, в 2002 г. - 15,5% и в 2003 г. - 18,9%.

При обследовании были использованы следующие методы: клинико-статистический; иммунологический (определение уровня естественных эмбриотропных аутоантител в сыворотке крови при помощи «ЭЛИ-П-тест»), генетический (аллельное распределение гена GP III α), бактериологический, эхографический, гистологический. Всем больным произведено инструментальное удаление плодного яйца, 191 (60%) из них - под контролем гистероскопии («Аксиома» - водная ирригация с антисептиком).

Результаты исследования и их обсуждение.

В зависимости от числа беременностей и их исходов, предшествовавших НБ, все женщины были разделены на 4 группы: I - 39 (12,3%) пациенток с привычной НБ (в анамнезе наличие только I-го и более случаев НБ); II - 54 (17%) пациентки с первичной НБ (первая, настоящая НБ); III - 78 (24,5%) женщин с НБ, у которых в анамнезе были только аборт, и IV группа из 147 (46,2%) женщин, имевших в анамнезе роды и аборт.

Установлено, что НБ достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдалась у женщин IV группы, средний возраст которых составил $32 \pm 0,4$ года. В 55% всех случаев НБ встречалась в возрастном промежутке от 21 до 30 лет. Следует отметить, что в 77% случаев НБ отмечалась у женщин среднего репродуктивного возраста (21-35 лет).

Анализ репродуктивного поведения показал, что средний возраст начала половой жизни в I группе составил $21 \pm 0,1$ г., во II группе - $18,1 \pm 0,7$ л., в III и IV группах - $17,3 \pm 0,7$ л. и $18,0 \pm 0,5$ л. соответственно. У 82 (23,8%) женщин III группы в анамнезе имелись только аборт, а в IV группе - аборт (57,2%) и роды (42,8%), при этом соотношение абортов к родам составило 1,3:1, что соответствовало среднепопуляционному показателю.

При анализе методов контрацепции, предшествовавших НБ, установлено, что среди обследованных женщин отмечалась низкая частота применения гормональной контрацепции и довольно высокий уровень использования самых простых способов предохранения от нежеланной беременности. Пациентки I группы достоверно чаще использовали прерванный половой акт (49%), II группы - КОК (39%), III группы - презервативы (40%), IV группы - ВМК (46%). В то время как почти половина женщин IV группы (46%) использовали ВМК, женщинами остальных трех групп данный метод не использовался. Самое большее число женщин, не применявших никакие методы контрацепции, было во II группе - 15%.

Результаты проведенного исследования показали, что 252 (79,3%) обследованных имели в анамнезе воспалительные заболевания органов малого таза (эндометрит, аднексит). Обращает на себя внимание тот факт, что наибольшая частота воспалительных заболеваний встречалась у женщин II группы - 98% (преимущественно - эндометрит, в 68,5% случаев). В III и IV группах одинаково часто наблюдались цервициты (40% и 44% соответственно), а в I группе - кольпиты (30,7%).

При поступлении в стационар 230 (72,3%) женщин предъявляли жалобы на кровяные выделения из половых путей и боли внизу живота.

Следует отметить, что диагноз НБ в 73,9% случаев был установлен только в стационаре, при ультразвуковом исследовании. Установлено, что замирание беременности в 65% случаев происходило на сроках 8-10 недель (размах 4-21 неделя). Полученные УЗ результаты позволили выделить два типа НБ: анэмбриония и гибель эмбриона/плода. Так, НБ по типу анэмбрионии преимущественно диагностирована у пациенток I группы (79,5%), а по типу гибели плода у женщин II и III групп (90,7% и 91% соответственно). В IV группе гибель плода наблюдалась в 2 раза чаще, чем анэмбриония и составила 67,3% против 32,7%.

Бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала показало, что наибольшая обсемененность урогенитального тракта наблюдалась в I группе - 38,5%. Во всех группах достоверно чаще высевалась кишечная палочка, в среднем у 52,9% пациенток (размах 45,4%-72,7%) (табл. 1).

У 56 пациенток исследования аллельного распределения гена GP III α, (который представлен двумя аллельными формами PL A I и PL A II) показали, что частота встречаемости аллеля PL A I была выше во II группе (76,2%), III группе – (80%) и IV группе – (64,3%), по сравнению с I группой (27,3%), но при этом оказалась ниже среднепопуляционного показателя (85,5%). Средний показатель распределения аллеля PL A II в обследованных группах составил 35,7%, что выше среднепопуляционного (14,5%), особенно в I группе ($p < 0,01$).

Таблица 1

Частота и спектр микроорганизмов, высеянных у пациенток с НБ

Группа	Кишечная палочка		Энтерококк		Стрептококк		Стафилококк	
	абс.	%	Абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	7	46,7*	3	20	3	20	2	13,3
II	8	72,7*	-	-	2	18,2	1	9,1
III	10	45,4*	2	9,1	4	18,2	6	27,3
IV	12	54,6*	3	13,6	3	13,6	4	18,2
Всего	37	52,9*	8	11,4	12	17,1	13	18,6

Примечание: * - $p < 0,05$.

Анализ данных оценки иммунореактивности организма показал, что гипореактивность одинаково часто наблюдалась в I и II группах.

Таблица 2

Показатели уровня ЭА-АТ при неразвивающейся беременности

Группы	n	Гипореактивность		Нормореактивность		Гиперреактивность	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	13	8	61,5*	2	15,4	3	23,1
II	27	19	70,4*	7	26	1	3,7*
III	25	13	52	8	32	4	16
IV	30	6	20	15	50	9	30
Всего	95	46	48,4	32	33,7	17	17,9*

Примечание: * - $p < 0,05$.

Нормо- и гиперреактивность преобладала в IV группе, в то время как во II группе гиперреактивность наблюдалась достоверно ниже, чем в остальных группах.

Нарушение свертывающей системы крови по типу гиперкоагуляции выявлено в 181 (56,9%) случаях. Данные коагулопатические изменения у женщин с НБ находились в прямой зависимости от срока беременности (10-12 недель гестации) и давности гибели плодного яйца (более 3-х недель). Независимо от типа НБ нарушение свертывающей системы по типу гиперкоагуляции чаще встречалось у пациенток III группы (88,5%). У женщин с НБ по типу анэмбрионии достоверно ниже отмечалась гипокоагуляция (0,7-2,6%).

При выраженных нарушениях свертывающей системы крови, в плане предоперационной подготовки, проводилась коррекция выявленных изменений: внутривенное введение свежзамороженной плазмы, реополиглюкина, гепарина, фраксипарина, аспирина в течение 3-4 дней до выскабливания под контролем гемостазиограммы.

В тех случаях, когда замершее плодное яйцо находилось в матке менее 3 недель, проводилось его удаление с последующей коррекцией возможных коагулопатических изменений. При прекращении развития плодного яйца и длительной задержке его в полости матки (более 3-х недель) коагулопатические изменения всегда корригировались до выскабливания стенок полости матки.

191 (60%) женщине произведено удаление плодного яйца и выскабливание стенок полости матки под контролем гистероскопии и с прицельным взятием гистологического материала из плацентарного ложа и последующим промыванием полости матки 1% раствором диоксида.

При гистероскопии отмечено, в зависимости от длительности пребывания плодного яйца в полости матки, более интимное прикрепление хориона/плаценты с некротическими изменениями, тромбоз сосудов с тотальным наложением нитей фибрина (табл.3).

Таблица 3

Гистероскопическая характеристика внутриматочных изменений при неразвивающейся беременности

Группы	Эндометрит		Ретрохориальная гематома		Интимное прикрепление		Тромбоз, некроз	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	10	5,2	5	2,6	11	5,8	4	2,1
II	2	1	21	10,9*	1	0,5*	11	5,8
III	24	12,6	5	2,6	15	7,9	9	4,7
IV	45	23,6*	8	4,2	13	6,8	7	3,7
Всего	81	42,4*	39	20,4	40	21	31	16,2

Примечание: * - $p < 0,05$.

Как видно из полученных данных, достоверно чаще среди эндоскопических картин наблюдался местный воспалительный процесс, который преобладал у женщин III и IV групп. В то время как у пациенток II группы достоверно чаще встречалась ретрохориальная гематома, а в III и IV группах одинаково часто наблюдалось интимное прикрепление хориона (плаценты).

Послеоперационный период протекал без осложнений у всех женщин после выскабливания стенок полости матки под контролем гистероскопии и промывания 1% раствором диоксида, и средняя длительность пребывания их в стационаре $5,0 \pm 2,7$ (SD) койко-дней.

На 3-4-е сутки после удаления замершей беременности всем пациенткам проводилось контрольное ультразвуковое исследование. В тех случаях, когда выскабливание стенок полости матки было произведено без эндоскопического контроля, в 119 случаев из 127 диагностированы следующие осложнения (табл.4.).

Таблица 4

Частота и структура осложнений после выскабливания стенок полости матки (без гистероскопического контроля)

Группы	Эндометрит		Гематометра		Остатки плодного яйца		Итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	7	17,5	7	10,9	4	26,6	18	46
II	2	5*	3	4,7*	1	6,6*	6	11*
III	11	27,5	13	20,3	5	33,3	29	37,2
IV	20	50*	41	64,4*	5	46,6*	66	45,6
Всего	40	31,5	64	50,4	15	11,8	119	93,7

Примечание: * - ($p < 0,05$).

Из данных табл.4 видно, что достоверно чаще осложнения наблюдались в IV группе, где в 64,4% случаев диагностирована гематометра. Во II группе частота осложнений была достоверно ниже, чем в остальных группах.

Выявленные осложнения явились показанием к повторному выскабливанию стенок полости матки под контролем гистероскопии, промыванию полости матки 1% раствором диоксидина и последующей антибактериальной терапии с учетом результатов бактериологического анализа. При этом средняя длительность пребывания в стационаре этих больных составила $12,1 \pm 2,1$ (SD) дней.

Морфологическое изучение плацентарного ложа выявило у 167 (63,3%) пациенток явления эндометрита. Гистологическое исследование соскобов из полости матки в 264 (83%) случаях показало наличие воспалительной инфильтрации в ворсинах хориона /плаценте.

Результаты проведенного исследования позволили обосновать и разработать комплекс реабилитационных мероприятий после перенесенной НБ. Всем больным при выписке из стационара было рекомендовано обследование на наличие инфекций, передаваемых половым путем, оральная контрацепция не менее 6 месяцев, медико-генетическое исследование, иммунокорректирующая (с учетом реактивности), противовоспалительная, антибактериальная (по показаниям) с учетом чувствительности к антибиотикам терапия и физиолечение (лазеротерапия, переменные магнитные поля, электрофорез с цинком, йодом). Предложенный лечебный комплекс больные проходили в условиях дневного, гинекологического стационаров ГКБ № 64 и в амбулаторных условиях.

Из 318 больных, перенесших НБ, комплекс реабилитационных мероприятий был проведен в дневном стационаре у 47 (14,8%), общем стационаре - у 106 (33,3%) и амбулаторно - у 49 (15,4%). Остальные 116 (36,5%) пациентки отказались от предложенных реабилитационных мероприятий.

Изучение эффективности реабилитационных мероприятий у женщин, получавших и не получавших комплексную терапию, представлено в табл. 5.

Таблица 5

**Состояние репродуктивной функции пациенток через 6-12 месяцев
после неразвивающейся беременности**

Группы, n	С реабилитацией				Без реабилитации			
	роды	выкидыш	нет бер.	НБ	роды	выкидыш	нет бер.	НБ
I (31)	16 51,6%*	3 9,7%	8 25,8%	4 12,9%	-	3 37,5%	1 2,5%	4 50%
II (35)	28 80%*	3 8,6%	3 8,6%	1 2,8%	-	9 47,4%	4 21%	6 31,6%
III (59)	41 69,4%	5 8,5%	10 17%	3 5,1%	3 15,8%	10 52,6%	2 10,5%	4 21,1%
IV (77)	56 72,7%	4 5,2%	10 13%	7 9,1%	18 25,7%	36 51,4%	13 18,6%	3 4,3%*
Всего 202	141 69,8%*	15 7,4%	31 15,4%	15 7,4%	21 18,1%*	58 50%*	20 17,2%	17 14,7%*

Примечание: * - $p < 0,05$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что роды достоверно чаще наблюдались у женщин, прошедших реабилитацию. Частота повторной НБ была достоверно выше у пациенток I группы, не прошедших реабилитацию. В 52,6% случаев у пациенток III группы достоверно чаще наблюдались выкидыши.

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

- НБ является часто встречающейся патологией беременности и её частота в структуре невынашивания составляет 18,9%;
- доминирующим этиопатогенетическим механизмом НБ является воспалительный процесс, приводящий к недостаточности в маточно-плацентарной области;
- частота аллельной PL A II принадлежности по гену GP III α у женщин с НБ выше среднепопуляционной и риск возникновения НБ выше по сравнению с женщинами, носительницами генотипа PL A I;
- для женщин с НБ характерна аномальная иммунореактивность: гипореактивность - 48,4%, гиперреактивность - 17,9%;
- для женщин с НБ характерна высокая обсемененность урогенитального тракта, с наиболее часто высеваемым возбудителем - кишечная палочка - 52,9%.
- установлено, что факторами риска развития НБ являются: ранний возраст начала половой жизни, воспалительные заболевания гениталий, высокая частота аборт, внутриматочная контрацепция;
- предложенный нами комплекс реабилитационных мероприятий у прошедших его женщин позволил восстановить репродуктивное здоровье в 70% случаев.

Литература

1. Мецзякова А.В. Иммуноморфологические аспекты неразвивающейся беременности. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. - М., 2000. - С. 10-11.
2. Салов И.А. Неразвивающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика и лечение): Автореф. дисс.... докт. мед. наук. - Саратов, 1998. - 48 с.
3. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин. //Акуш. и гин. - 2001. - № 1. - С. 19-23.
4. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. - М.: Медицина, 2001. - 175 с.
5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. - М.: Триада-Х, 2002. - 304 с.
6. Carp H.J.A. Trombophilia in recurrent pregnancy loss: Book of abstracts. XVII European Congress of Obstetrics and Gynaecology, Prague, 2002. - P. 37.

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF PATIENTS WITH MISSED ABORTION

**V.I. DIMITROVA, N.V. BAGIJEVA, M.A. SOYUNOV,
S.M. SEMYATOV, A.Ya. GOLDINA, R.M. KAZARYAN**
Department of Obstetrics and Gynaecology with course of Perinatology
Peoples' Friendship University of Russia
8, Miklukho-Maklaya st., Medical faculty, Moscow 11719, Russia

Aim: to design pathogenically based complex of rehabilitive and pregravidarum methods of treatment after missed abortion (MA). Morphological particularities of placenta, allelic distribution of GP III α gene, immunoreactivity, types of infects and risk factors for MA at 367 patients with MA were determined. Investigation revealed that the previous inflammation of internal genitalia was the main ethiopathogenic mechanism causing utero-placental insufficiency. The frequency of PLA II genotype was higher than in population as well as risk factors vs patients with PLA I genotype. 48,4% of patients were hyporeactive, 17,9% - hyperreactive and in 52,9% of cases were contaminated by E. coli. The results showed that early sexual activity, PID, high rate of abortions and IUD were the main risk factors for MA.

Our designed complex of rehabilitive and pregravidarum methods provided restoration of reproductive function in 70% of cases.