

ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ ДЛЯ ЭЛИМИНАЦИИ НЕСОСТОЯВШЕГОСЯ ВЫКИДЫША

[Е.Г. Проданчук¹](#), [С.В. Баринов²](#), [Е.Н. Кравченко²](#)

¹БУЗ Омской области «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова» (г. Омск)

²ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития
России (г. Омск)

Изучена эффективность и безопасность применения простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ для элиминации плода при несостоявшемся выкидыше во втором триместре беременности. Под наблюдением находилось 60 пациенток. Подготовка шейки матки проводилась динопростом, индукция выкидыша — динопростом без последующего инструментального удаления плода и последа, что позволило избежать органоуносящих операций у беременных без синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) или с ССВО-I. В то же время применение аналогичной тактики у пациенток с ССВО-II-III приводило к развитию маточных кровотечений ($p = 0,001$).

Ключевые слова: несостоявшийся выкидыш, динопростон, динопрост, ССВО.

Проданчук Евгений Гариславович — кандидат медицинских наук, заведующий гинекологическим отделением БУЗОО «ГКБ № 1 им. А.Н. Кабанова», e-mail: kravchenko.en@mail.ru

Баринов Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГОУ ВПО ОмГМА Минздравсоцразвития России, e-mail: kravchenko.en@mail.ru

Кравченко Елена Николаевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ЦПК и ППС ГОУ ВПО ОмГМА Минздравсоцразвития России, e-mail: kravchenko.en@mail.ru

Актуальность. За последние 10 лет частота несостоявшегося выкидыша (НВ) увеличилась во всех странах мира, для России с 10,0–20,0 % среди случаев самопроизвольных абортс малого срока до 24,5–28,6 %, что составляет 45,0–88,6 % в структуре невынашивания беременности I триместра [6, 7]. Длительная задержка эмбриона или плода в полости матки приводит к развитию синдрома мертвого плода и системного воспалительного ответа, что создает угрозу здоровью и жизни женщины [1, 2]. Нерешенной проблемой современного акушерства является отсутствие единой тактики ведения беременных с НВ и применение инвазивных методов элиминации НВ, в результате чего остается высокой

доля радикальных операций, приводящих к удалению репродуктивного органа, что имеет не только медицинскую, но и социальную значимость [3, 5]. На Всемирном конгрессе по проблеме безопасного аборта (Лиссабон) был декларирован медикаментозный способ прерывания беременности как альтернатива хирургическому аборту [8].

В связи с изложенным очевидна необходимость изыскания эффективных, безопасных и доступных методов подготовки шейки матки и индукции выкидыша. Ряд авторов отдают предпочтение медикаментозным методам аборта во II триместре [9, 10], что особенно актуально для беременных с НВ [4]

Цель исследования: улучшение результатов лечения беременных с НВ во II триместре гестации.

Материал исследования: группа беременных с НВ ($n = 60$) в сроке от 14 до 22 нед., поступивших в БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» г. Омска (главный врач — д-р мед. наук, профессор С.И. Филиппов).

В возрасте 20–25 лет было 19 пациенток, 26–30 лет — 21, старше 31 года — 20. Из основной группы сформированы подгруппы: A_1 — 45 пациенток без синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) или с ССВО-I и подгруппа A_2 — 15 пациенток с ССВО-II и ССВО-III. Срок беременности на момент госпитализации составил $19,7 \pm 0,4$ нед. Срок гестации при первом посещении женской консультации был $8,7 \pm 0,6$ нед.; остановка развития беременности соответствовала $15,4 \pm 0,5$ нед. Длительность нахождения погибшего плода в полости матки в подгруппе A_1 была $4,2 \pm 0,3$ нед., в подгруппе A_2 — $5,0 \pm 0,7$ нед.

Методы исследования. Проводилось определение содержания эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, время свертывания и время кровотечения; оценка системы гемостаза: определение протромбинового индекса (ПТИ), протромбинового отношения (ПО), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), активированного времени рекальцификации (ABP), фибриногена в плазме крови. Из инструментальных методов применялась интегральная реография: минутный объем кровообращения (МОК), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), ударный объем (УО), объем циркулирующей крови (ОЦК), объем внеклеточной жидкости (Vвн.): ультразвуковое исследование (УЗИ). Статистические методы: точный критерий Фишера, Хи-квадрат и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Элиминация НВ проводилась по следующей методике:

1. Оценка степени тяжести состояния пациенток проводилась в условиях реанимационного отделения на основании критериев ССВО.
2. При наличии гипокоагуляции трансфузию свежемороженой плазмы начинали в период предоперационной подготовки или за 2 ч до процедуры аборта, продолжали во время удаления плода и последа и в раннем послеабортном периоде.
3. Для элиминации НВ использовали сочетание простагландинов с коротким периодом полувыведения: простагландин E_2 (динопростон), простагландин $F_{2\alpha}$ (динопрост) и окситоцин.
4. Перед индукцией выкидыша проводили подготовку шейки матки. С этой целью при целом плодном пузыре интрацервикально вводили гель динопростон в количестве 3 г, содержащий 0,5 мг простагландина E_2 . Дистальный отдел наконечника располагался вблизи внутреннего маточного зева, не заходя за него,

медленно путем выдавливания геля из шприца осуществляли постепенное выведение наконечника. При отсутствии плодного пузыря динопростон вводили высоко в задний свод влагалища.

5. Через $6,0 \pm 0,5$ ч от введения динопростона начинали внутривенную инфузию динопроста. Для этого в 400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида разводили 5 мг простагландина $F_{2\alpha}$. Приготовленный раствор начинали вводить со скоростью с 10–15 капель/мин, затем каждые 10–20 мин увеличивали скорость на 4–5 капель до появления регулярных схваток. Максимальная доза динопроста составляла 25 мкг/мин (40 капель/мин). Длительность инфузии динопроста с целью подготовки шейки не превышала 6 ч, с целью плодизгнания — 8 ч.
6. При недостаточной сократительной активности матки добавляли 5 МЕ окситоцина.
7. При отсутствии эффекта от стимуляции женщине предоставляли 3- или 6-часовой отдых и индукцию возобновляли. Аналогичный тур начинали с интрацервикального введения динопростона.
8. При наличии клинко-лабораторных признаков эндометрита проводили длительное (до 1–2 сут.) проточно-промывное дренирование полости матки, при подтверждении методом УЗИ остатков плаценты и оболочек через 24–48 ч выполняли вакуум-аспирацию содержимого полости матки и гистероскопию.

Полученные результаты и их обсуждение. Вышеуказанная тактика элиминации НВ во II триместре позволила у 70,7 % беременных завершить аборт в течение 24 ч (см. табл.). Полный выкидыш произошел у 14,6 % пациенток; кровопотеря в подгруппе A_1 , превышала допустимую у 11,9 % женщин, что требовало инструментальной ревизии полости матки, в остальных случаях выполнялось отсроченное инструментальное удаление остатков плаценты и оболочек.

Время индукции при элиминации плода во II триместре беременности у пациенток с НВ, $M \pm \sigma$

Время индукции, ч	Группа A_1 $n = 41$	Процент к общему числу	Средняя длительность индукции, ч
До 12	18	43,9	$6,0 \pm 0,8$
13–24	11	26,8	$15,7 \pm 2,4$
25–36	7	17,1	$26,0 \pm 2,9$
37–48	5	12,2	$40,0 \pm 5,9$

Анализ показателей периферической крови позволил установить, что во время стимуляции выкидыша мертвым плодом во II триместре беременности в подгруппе A_1 отмечено статистически значимое снижение гемоглобина на 8,3 %, увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов на 12,0 % и снижение числа лимфоцитов на 33,8 % в сравнении с показателями при поступлении. Первые 2 ч после элиминации мертвого плода характеризовались дальнейшим нарастанием лейкоцитов на 15,8 % и сегментоядерных нейтрофилов — на 19,0 % ($p < 0,05$), снижением числа лимфоцитов на 54,6 % по сравнению с данными при поступлении ($p < 0,001$). Восстановление лабораторных показателей периферической крови и снижение показателей воспаления в этой подгруппе выявлено к третьим суткам послеабортного периода.

При анализе показателей гемостаза в подгруппе A_1 обращало внимание то, что пациентки поступали в состоянии умеренной гиперкоагуляции. Индукция выкидыша не вызывала значимых изменений в лабораторных тестах гемостаза. Через 2 ч после элиминации

мертвого плода показатели гемостаза были в пределах нормокоагуляции (за исключением удлинения АЧТВ), что требовало плазмотрансфузии. К третьим суткам послеабортного периода значимых нарушений системы гемостаза не отмечено.

Анализ данных интегральной реографии показал, что на догоспитальном этапе у пациенток в подгруппе A_1 формировался гиперкинетический тип центрального кровообращения, а корреляционные связи между показателями ИРГ иллюстрировали ряд компенсаторно-приспособительных процессов, что подтверждалось сильными, обратными, статистически значимыми связями между МОК и ОПСС ($r_s = -0,94$, $p = 0,009$); СИ и ОПСС ($r_s = -0,99$, $p = 0,001$); УИ и ОПСС ($r_s = -0,94$, $p = 0,003$) и сильной, прямой, статистически значимой связью между ОЦК и $V_{вн.}$ ($r_s = +0,9$, $p = 0,014$).

Во время стимуляции выкидыша происходили значительные изменения показателей центрального кровообращения в сторону гиподинамического типа, однако первые 2 ч послеабортного периода в подгруппе A_1 характеризовались восстановлением эукинетического типа кровообращения.

В противоположность сказанному у 13-ти беременных подгруппы A_2 , несмотря на комплексную интенсивную терапию, на фоне стимуляции выкидыша мертвым плодом отмечено ухудшение лабораторных показателей — имевшаяся гиперкоагуляция при поступлении сменилась гипокоагуляцией: выявлено снижение ПТИ на 7,8 %, ускорение АВР — на 19,1 % и АЧТВ — на 7,9 %. В то же время у двух больных той же группы, интенсивная терапия на этапе индукции НВ приводила к временному улучшению и переходу ССВО-II в ССВО-I (период мнимого благополучия), что стало причиной продолжения индукции выкидыша. В результате чего у пяти пациенток во время стимуляции развилось массивное маточное кровотечение.

В случаях завершения аборта в подгруппе A_2 сразу был диагностирован переход от гипер- к гипокинетическому типу кровообращения и отсутствие компенсаторно-приспособительных корреляционных связей, что опережало клинические данные, указывая на высокий риск развития тяжелых осложнений. Через 2 ч после элиминации мертвого плода количество больных с ССВО-II увеличилось в 3,6 раза ($p < 0,01$) в сравнении с периодом поступления в стационар. В подгруппе A_2 в течение первых 2 ч послеабортного периода выявлено снижение гемоглобина на 17,7 %, эритроцитов — на 17,5 % и лимфоцитов — на 56,3 % в сравнении с этими показателями при поступлении, увеличилось количество палочкоядерных нейтрофилов в 2 раза в сравнении с данными периода стимуляции. Через 2 ч после индуцированного аборта гипокоагуляция сохранялась и проявлялась дальнейшим снижением уровня тромбоцитов на 12,3 %, ПТИ на 30,8 %, фибриногена на 46,9 %, АЧТВ увеличилось на 5,7 %, АВР на 25,9 % и было больше 80 с в сравнении с периодом стимуляции выкидыша, что проявилось развитием коагулопатического кровотечения, острого ДВС-синдрома у пяти пациенток.

Следующий критический период возникновения маточного кровотечения был через 8–9 ч после аборта, что преимущественно связано с ранней инструментальной ревизией стенок полости матки (5 пациенток).

В целом у беременных, поступивших с ССВО-II—III, развивалась клиническая картина гнойно-воспалительных осложнений, ДВС-синдрома и угрожающего жизни массивного кровотечения как на этапе индукции выкидыша, так и в раннем послеабортном периоде, что явилось показанием к гистерэктомии в 15-ти клинических наблюдениях подгруппы A_2 ($p = 0,001$).

На основании исследования были выделены три критических периода высокого риска развития массивных кровотечений у пациенток с НВ:

I — период индуцирования выкидыша мертвым плодом;

II — первые 2 ч послеабортного периода;

III — период ранней инструментальной ревизии стенок полости матки.

Ведущим фактором риска развития указанных осложнений являлось наличие мертвого плода в полости матки 5 недель и более, при этом у всех пациенток был диагностирован ССВО-II и ССВО-III при поступлении в стационар.

Таким образом, клинико-лабораторный мониторинг с применением интегральной реографии, ориентирование на критические периоды возникновения осложнений позволяют своевременно определять показания к оперативному лечению. Проведенные исследования показали, что после отделения и самостоятельного рождения последа при отсутствии кровотечения нет необходимости в инструментальной ревизии полости матки в первые сутки послеабортного периода. Через 24–48 ч после индуцированного выкидыша удаление остатков плаценты, оболочек и децидуальной ткани с помощью вакуум-аспирации под контролем гистероскопа было более безопасно. Отсроченные внутриматочные манипуляции приводили к клиническому улучшению состояния пациенток. Отказ от инструментальной техники элиминации НВ во II триместре, применение простагландинов и плазмотрансфузии в программе предабортной подготовки, активно-выжидательная тактика ведения послеабортного периода позволили улучшить результаты лечения, снизить показатель органоуносящих операций с 1,0 до 0,2 на 100 пациенток с НВ в г. Омске, предотвратить летальные исходы.

Выводы

1. Ведущим фактором риска развития серьёзных осложнений у беременных с НВ во II триместре является длительное нахождение мертвого плода в полости матки (5 недель и более) на фоне ССВО-II—III.
2. Интрацервикальное применение динопростона для прединдукционной подготовки шейки матки с последующим усилением сократительной деятельности матки динопростом и/или окситоцином у беременных с НВ во II триместре без ССВО или с ССВО-I показало высокую эффективность и безопасность.
3. При стимуляции выкидыша у беременных с НВ во II триместре на фоне ССВО-II возможно развитие массивного коагулопатического кровотечения как на этапе индукции, так и в раннем послеабортном периоде, что требует оперативного лечения.
4. Гистерэктомия у беременных с НВ при наличии гипокоагуляции в сочетании с ССВО-III, проводимая до развития массивного коагулопатического кровотечения, позволила предотвратить летальные исходы.
5. Применение простагландинов E_2 и $F_{2\alpha}$ в сочетании с окситоцином для элиминации погибшего плода во II триместре беременности, предложенная тактика ведения послеабортного периода позволяют улучшить результаты лечения и снизить количество органоуносящих операций.

Список литературы

1. Инфекционная и перинатальная патология : разработка стратегии диагностики и клинико-лабораторного мониторинга / Т. И. Долгих, С. В. Баринов, М. В. Шелев, Е. Ю. Минакова // Журн. мед. алфавит. — 2011. — № 1. — С. 14–17.
2. Кулавский В. А. Оптимизация ведения женщин, перенесших неразвивающуюся беременность / В. А. Кулавский, И. Сыртланов // Академия Безен. — 2009. — № 4. — С. 19–21.
3. Кулаков В. И. Репродуктивное здоровье, проблемы и решения / В. И. Кулаков // Мать и дитя : материалы VIII Рос. форума. — М., 2006. — С. 3–4.
4. Мамонова И. П. Неразвивающаяся беременность и оптимизация ее прерывания с синтетического аналога простагландина E₁ : дис. ... канд. мед. наук / И. П. Мамонова. — Барнаул, 2005. — 161 с.
5. Михайлова Ю. В. Клиническое значение цитокинового профиля и способы его медикаментозной коррекции у женщин с несостоявшимся выкидышем : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. В. Михайлова. — Волгоград, 2007. — 22 с.
6. Несяева Е. В. Неразвивающаяся беременность : этиология, патогенез, клиника, диагностика / Е. В. Несяева // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 2. — С. 3–7.
7. Радзинский В. Е. Неразвивающаяся беременность / В. Е. Радзинский, В. И. Димитрова, И. Ю. Майскова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 2000 с. — (Серия «Библиотека врача-специалиста»).
8. Радзинский В. Е. Российский путь от аборта к контрацепции / В. Е. Радзинский // Status Praesens. — 2011. — № 4. — С. 5–6.
9. Perry M. Y. Randomized trial of intracervical versus posterior fornix dinoprostone for induction of labor / M. Y. Perry, W. L. Leaphart // Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 103, N 1. — P. 13–17.
10. Using proteomic analysis of the human amniotic fluid to identify histologic chorioamnionitis / I. A. Buhimschi [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 111, N 1. — P. 403–412.

EXPERIENCE OF CLINICAL APPLICATION OF PROSTAGLANDINS FOR ELIMINATION OF MISSED ABORTION

E.G. Prodanchuk¹, S.V. Barinov², E.N. Kravchenko²

¹*BHE of Omsk region «City clinical hospital № 1 n. a. A.N. Kabanov» (Omsk c.)*

²*SEI HPE «Omsk State Medical Academy Minhealthsocdevelopment» (Omsk c.)*

Efficiency and safety of E₂ and F_{2α} prostaglandins application for fetus elimination is studied at missed abortion in the second trimester of pregnancy. There were observed 60 patients. Preparation of uterine cervix was carried out by dinoprostone, abortion induction — by dinoprost without the subsequent tool removing of fetus and secundines that allowed avoiding organ removing operations at pregnant women without syndrome of systemic inflammatory answer (SSVO) or with SSVO-I. At the same time application of similar tactics for patients with SSVO-II-III led to uterine bleedings (R = 0,001).

Keywords: missed abortion, dinoprostone, dinoprost, SSVO.

About authors:

Prodanchuk Evgeny Garislavovich — candidate of medical sciences, head of gynecology unit at BHE of Omsk region «City clinical hospital № 1 n.a. A.N. Kabanov», e-mail: kravchenko.en@mail.ru

Barinov Sergey Vladimirovich — doctor of medical sciences, professor, head of obstetrics and gynecology chair № 2 of CPA RTS at SEI HPE "Omsk State Medical Academy Minhealthsocdevelopment, e-mail: kravchenko.en@mail.ru

Kravchenko Elena Nikolaevna — doctor of medical sciences, associate professor, head of obstetrics and gynecology chair № 2 of CPA RTS at SEI HPE «Omsk State Medical Academy Minhealthsocdevelopment, e-mail: kravchenko.en@mail.ru

List of the Literature:

1. Infectious and perinatal pathology: development of strategy of diagnostics and clinico-laboratory monitoring / T. I. Dolgikh, S. V. Barinov, M. V. Shelev, E. Y. Minakhov // Jour. of medical alphabet. — 2011. — № 1. — P. 14-17.
2. Kulavsky V. A. Optimization of maintaining the women who have transferred non-developing pregnancy / V. A. Kulavsky, I. Syrtlanov // Bezen Academy. — 2009. — № 4. — P. 19-21.
3. Kulakov V. I. Genesial health, problems and solution / V. I. Kulakov // Mother and child: materials VIII of Rus. forum. — M, 2006. — P. 3-4.
4. Mamonova I. P. Non-developing pregnancy and optimization of its discontinuing from synthetic analog of prostaglandin E1: dis. ... cand. of medical sciences / I. P. Mamonov. — Barnaul, 2005. — 161 P.
5. Mikhaylova Y. V. Clinical value of cytokine profile and ways of its medicamentall correction at women with missed abortion: autoref. dis. ... cand. of medical sciences / Y. V. Mikhaylova. — Volgograd, 2007. — 22 P.
6. Nesyaeva E. V. Non-developing pregnancy: etiology, pathogenesis, clinic, diagnostics / E. V. Nesyaeva // Obstetrics and gynecology. — 2005. — № 2. — P. 3-7.
7. Radzinsky V. E. Non-developing pregnancy / V. E. Radzinsky, V. I. Dimitrov, I. Y. Mayskova. — M: GEOTAR-media, 2009. — 2000 P. — (Series «Library of specialist»).
8. Radzinsky V. E. Russian way from abortion by contraception / V. E. Radzinsky // Status Praesens. — 2011. — № 4. — P. 5-6.
9. Perry M. Y. Randomized trial of intracervical versus posterior fornix dinoprostone for induction of labor / M. Y. Perry, W. L. Leaphart // Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 103, N 1. — P. 13-17.
10. Using proteomic analysis of the human amniotic fluid to identify histologic chorioamnionitis / I. A. Buhimschi [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 111, N 1. — P. 403-412.