

© Л. Д. Соловова, О. И. Линева,
Ю. А. Артюх, А. В. Казакова,
И. А. Бердникова

ММБУ ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова, г. Самара,
ГБОУ ВПО «Самарский государственный
медицинский университет», Самара

Ретрохориальная гематома: принципы комплексной терапии

УДК: 618.39-021.3+618.3-06:618.14-005.1]-08

■ В статье представлены гормональные и иммунологические аспекты патогенеза развития ретрохориальных гематом у женщин с угрозой невынашивания беременности, клиника, диагностика данного осложнения. Проведен анализ эффективности комплексной терапии у 80 беременных с применением дидрогестерона и вобэнзима в сравнении со стандартными методами.

■ **Ключевые слова:** ретрохориальная гематома; дефицит прогестерона; уровень цитокинов; дидрогестерон; вобэнзим.

Актуальность проблемы

Охрана здоровья матери и ребенка является приоритетным направлением государственной и социальной политики в Российской Федерации, в связи с чем одной из актуальных проблем современного акушерства остается профилактика репродуктивных потерь [4, 7, 8].

Спонтанный выкидыш — наиболее частое осложнение беременности, поскольку им заканчивается в среднем 10–15 % беременностей. Привычное невынашивание — полиэтиологичное осложнение беременности, в генезе которого ведущее место занимают эндокринные и иммунологические факторы, доля их в сумме составляет около 64 % [1, 3, 4].

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в профилактике и лечении данной патологии, частота самопроизвольных выкидышей остается стабильной и достаточно высокой. Так, по данным разных авторов, она составляет от 2 до 55 %, достигая в I триместре 50 %. В свою очередь, по мере увеличения числа спонтанных выкидышей резко возрастает риск прерывания последующих беременностей [3, 4, 2].

Ретрохориальная или субхорионическая гематома — специфическое патологическое состояние, возникающее на ранней стадии беременности (обычно в I триместре), которое развивается в результате частичной отслойки хориальной пластинки от подлежащей децидуальной оболочки при генетически нормальном плодном яйце и проявляется в виде кровоизлияния и скопления крови (гематомы) в субхориальном пространстве. Важно отметить, что субхориальная гематома составляет около 18 % всех случаев кровотечения в I триместре беременности.

Ретрохориальная гематома может быть диагностирована только на основании сопоставления данных клинического обследования (т.е. признаков кровотечения) с результатами УЗИ [3, 4, 8, 10, 9].

Дальнейшая эволюция ретрохориальной гематомы может происходить двумя путями: либо она постепенно полностью рассасывается и беременность развивается нормально, либо ее объем увеличивается и постепенно отделяет плодное яйцо от децидуальной оболочки, что приводит к гибели эмбриона. Считается, что причиной гематомы является иммунологический конфликт матери и плода, связанный с активацией иммуномоделирующих механизмов, которые опосредуются прогестероном. Данная гипотеза подтверждается тем фактом, что ретрохориальная гематома значительно чаще встречается при беременностях, которые развиваются с использованием медицинских процедур, таких как стимуляция овуляции и экстракорпо-

ральное оплодотворение (ЭКО), и обычно сопровождаются лютеиновой недостаточностью различной степени [9].

Таким образом, имеется достаточно данных, подтверждающих патогенетическую обоснованность и целесообразность, а также клиническую эффективность назначения гестагенов, в частности дидрогестерона, для купирования угрозы невынашивания у женщин с ретрохориальными гематомами [1, 3, 4, 8, 9, 10].

Однако было установлено, что у подавляющего большинства женщин с репродуктивными потерями в анамнезе ведущим фактором невынашивания беременности является инфекция. В связи с этим, целый ряд авторов успешно апробировали системную энзимотерапию (Вобэнзим) для лечения угрозы невынашивания беременности у женщин с персистентной вирусно-бактериальной инфекцией [5, 6, 2].

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в профилактике и лечении невынашивания беременности, этиология и патогенез развития ретрохориальных гематом, подходы к профилактике и лечению требуют дальнейших углубленных исследований.

Целью настоящего исследования явилась оптимизация терапии беременных с угрозой невынашивания при наличии ретрохориальных гематом с применением дидрогестерона и Вобэнзима.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели нами проведено проспективное сравнительное обследование 80 беременных, поступивших на стационарное лечение с клиникой угрозы прерывания на сроке 6–12 недель беременности.

Критериями включения в группу исследования: срок беременности от 6 до 12 недель; угрожающий выкидыш на момент включения в исследование, проявляющийся болями внизу живота и в пояснице, наличием ретрохориальной гематомы по данным УЗИ; жизнеспособный эмбрион; позитивный настрой на пролонгирование беременности.

Критерии исключения: аномалии развития эмбриона (плода), тяжелые экстрагенитальные заболевания матери, являющиеся противопоказаниями для пролонгирования беременности, инфекционные заболевания.

Всем беременным было проведено клинико-лабораторное обследование согласно отраслевым стандартам. Дополнительно определялся уровень цитокинов ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α методом твердофазового иммуноферментного анализа на планшетном фотометре Ultra Mikroplate reader

Bio-Tek ELx 80 instruments, ins. USA, согласно прилагаемым к наборам методикам.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы «Primer Biostatic 4.03. for Windows». Для всех показателей определяли среднее значение (М), а также ошибку средней (m). Для оценки степени достоверности различий между значениями использовали критерий Стьюдента (t). Различия между показателями считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Средний возраст женщин составил $27,2 \pm 2,3$ года с индивидуальными колебаниями от 18–36 лет. Мы разделили женщин на 2 однородные группы по 40 человек.

Все беременные получали стандартную комплексную терапию с обязательным назначением ампициллина, витамина Е, препаратов магния, свечей с папаверином, дицинона, дидрогестерона по 20–40 мг до 16 недель беременности и транексамовой кислоты по 250 мг 2–3 раза в сутки 5–7 дней. Пациенткам первой группы был дополнительно назначен вобэнзим по 5 драже 3 раза в день после остановки кровотечения в течение 2–3 недель.

Результаты и обсуждение

При сравнительном детальном изучении анамнестических данных выяснилось, что predisposing факторами риска у данной категории женщин явились: недостаточность лютеиновой фазы цикла (51 %), высокий процент медицинских аборт в анамнезе (40 %); инфекции, передающиеся половым путем (75 %); а также отсутствие предгравидарной подготовки — в 70 % случаев и наличие Ig G к вирусу герпеса и ЦМВ в средних и высоких титрах (75 %).

По литературным данным, активность большинства из вышеперечисленных патологических состояний обусловлена дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, которые играют основную роль в реализации и поддержании воспаления. Провоспалительные цитокины запускают и приводят к хронизации аутоиммунного воспаления, индуцируя продукцию медиаторов воспаления, участвующих в патогенезе хронического эндометрита [1, 3, 4].

Изменение иммунного гомеостаза является ведущим фактором в структуре гестационных осложнений. При физиологической беременности происходит включение фетопротективных механизмов, активирующих иммунную систему в направлении синтеза цитокинов Th2-типа и оказывающих модулирующее влияние на Th1-зависимый иммунный ответ. Сдвиг в сто-

Таблица 1

Динамика изменения провоспалительных цитокинов

Показатели	До лечения		После лечения	
	1-я группа, n=20	2-я группа, n=20	1-я группа, n=20	2-я группа, n=20
IL-6 (нг/мл)	2,59±0,4	2,63±0,8	1,6±0,2*	2,3±0,6
IL-2 (пг/мл) стимул-тест (индуцированный)	253,9±18,6	246,7±21,3	145,9±12,4***	183,4±36,3
TNF α (пг/мл) стимул-тест (спонтанный)	21,6±2,4	23,4±1,8	7,5±1,6***	18,9±2,1
* — различие с контролем статистически достоверно, p<0,05; *** — различие с контролем статистически достоверно, p<0,001				

Таблица 2

Клиническая эффективность проведенных методов лечения

Показатель	1-я группа, n=40	2-я группа, n=40
Пролонгирование беременности	40,0 (100 %)	37,0 (92,5 %)
Выскабливание полости матки	—	3 (7,5 %) *
Купирование клиники угрозы невынашивания (дни)	6,0±0,5	9,0±1,2*
Исчезновение субхориальной гематомы (дни)	18,0±1,3	26,0±3,4*
* — различие с контролем статистически достоверно, p<0,05		

рону Th1-ответа является неблагоприятным для беременности и ведет к развитию различных гестационных осложнений.

В связи с этим мы изучили динамику изменения провоспалительных цитокинов в исследуемых группах (табл. 1).

Исходя из данных таблицы 1 следует, что уровень провоспалительных цитокинов на момент поступления женщин в стационар был достоверно повышен во всех группах относительно нормы, что не исключает роли хронического персистирующего эндометрита в генезе данной патологии.

После лечения данный показатель стал достоверно ниже в 1-й группе женщин и имел тенденцию к снижению во 2-й группе обследуемых пациенток, что может являться хорошим прогностическим признаком для пролонгирования беременности.

В ряде исследований была продемонстрирована зависимость на децидуальном уровне между повышением коагуляции в децидуальных сосудах и отторжением эмбриона с нормальными хромосомами. Этот патогенетический механизм гематомы регулируется цитокинами Т-хелперов 1-го типа (Th-1). Эндотелиальные клетки, в результате активации интерлейкином 1 (ИЛ1), α-фактором некроза опухоли (ФНО-α) и интерфероном γ (ИФН-γ), высвобождают протромбокиназу, которая превращает неактивный протромбин в активный фермент тромбин. Далее тромбин стимулирует синтез ИЛ8 в эндотелиальных клетках, что способствует привлечению в эту область полиморфноядерных лимфоцитов

(ПЯЛ). Лимфоциты разрушают эндотелиальные клетки, активированные ИЛ1, ФНО-α и ИФН-γ, это приводит к запуску коагуляции в сосудах децидуальной оболочки. В норме эта коагуляция предотвращается действием ИЛ4 и ИЛ10, которые подавляют активность эндотелиальной протромбиназы, стимулированной цитокинами [9, 10]. Следовательно проводимое нами лечение нормализует цитокиновый дисбаланс и препятствует прогрессии ретрохориальной гематомы.

Изучение эхографических особенностей развития эмбриона и экстраэмбриональных структур позволило выявить наличие ретрохориальной гематомы с колебаниями размеров от 2,7×1,7 см² до 8,9×2,8 см², расположенной как нормально, так и супрацервикально, а также в отдельных наблюдениях маловодие, задержку роста эмбриона и малые размеры плодного яйца, что может отразиться на дальнейшем течении беременности и формировании плацентарной недостаточности.

Нами не было получено статистически значимой разницы между двумя группами по уровню гормонов (прогестерон, тестостерон, ДЭАС, β-ХГЧ) в динамике до и после проведенного лечения.

У всех пациенток первой клинической группы, получавших дидрогестерон, транексамовую кислоту и вобэнзим, клиника угрозы невынашивания купировалась через 6±0,5 дней, ретрохориальная гематома исчезла через 18±1,3 дня, в настоящее время беременность прогрессирует и плод развивается нормально.

В результате проведенного лечения (табл. 2) у 37 пациенток второй клинической группы (92,5 %) клиника угрозы невынашивания купировалась через $9 \pm 1,2$ дня, исчезновение ретрохориальной гематомы произошло через $26 \pm 3,4$ дня; в трех наблюдениях в связи с прогрессированием процесса произведено выскабливание полости матки с гистологическим подтверждением хронического эндометрита (воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, наличие лимфоидных фолликулов, очаговый фиброз и склероз стромы).

Интересно отметить, что у беременных 1-й группы исследования на фоне приема Вобэнзима отметили легкий фибринолитический эффект (снижение фибриногена с $4,3 \pm 0,8$ до $3,9 \pm 0,2$ г/л; протромбинового индекса с $129,3 \pm 26,4$ % до $111,2 \pm 18,3$ %; тромбоцитов с $240,9 \pm 41,6 \times 10^9$ до $217,7 \pm 30,7 \times 10^9$).

Наши данные совпадают с результатами М. А. Репиной (2002, 2012) и З. С. Ходжаевой с соавт. (2003), что диктует необходимость назначения препарата после остановки кровотечения и организации гематомы. На фоне применения транексамовой кислоты назначение Вобэнзима будет профилактировать возможные тромбофилитические эффекты данного препарата.

Следовательно, полученные нами данные подтверждают интересные фармакологические эффекты системной энзимотерапии, связанные с терапией усиления (бустер-терапия) основных методов стандартного лечения ретрохориальной гематомы (ампициллин, дидрогестерон, транексамовая кислота) и терапией сопровождения (сервис-терапия), снижающей нежелательные эффекты этиотропных препаратов.

Выводы

Повышение уровня провоспалительных цитокинов у больных с ретрохориальными гематомами до лечения может косвенно свидетельствовать об активности Th-1 что способствует развитию иммунного васкулита и ампутации децидуальных сосудов с образованием ретрохориальной гематомы.

Доказана эффективность дидрогестерона в лечении ретрохориальной гематомы из-за его иммуномодулирующего действия.

На основании иммунологических параметров и гистологического обследования подтверждена роль хронического персистирующего эндометрита в генезе данной патологии.

Отмечено потенцирование противовоспалительных эффектов дидрогестерона, вобэнзима и транексамовой кислоты в лечении ре-

трохориальной гематомы с дополнительным гемостатическим действием, что пролонгирует беременность.

Литература

1. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений / Ванько Л. В. [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2010. — 264 с.
2. Применение системной энзимотерапии в акушерстве и гинекологии / З. С. Ходжаева [и др.] // Гинекология. — 2003. — № 6. — С. 2–7.
3. Ранние сроки беременности / ред. В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов. — 2-е изд. — М.: Status Praesens, 2009. — 480 с.
4. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2002. — 304 с.
5. Системная энзимотерапия в гинекологии: сборник работ / ред. М. А. Репина, Г. Ю. Кнорринг. — СПб.: Человек, 2002. — 112 с.
6. Системная энзимотерапия в акушерстве и гинекологии: пособие для врачей / ред. Э. К. Айламазян. — СПб.: Информ Мед, 2012. — 48 с.
7. Соловова Л. Д., Линева О. И. Профилактика невынашивания беременности у женщин с ретрохориальными гематомами в анамнезе // Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы»: тезисы. — М., 2011. — С. 61–62.
8. Стрижаков А. Н., Игнатко И. В., Мартиросян Н. Т. Принципы комплексной терапии угрожающего прерывания беременности у женщин с привычным невынашиванием // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — № 2. — С. 2–7.
9. Pelinescu-Onciul D. Using dydrogesterone in subchorionic hematomas treatment // Gynecological Endocrinology. — 2007. — Vol. 23, suppl. 1. — P. 77–83.
10. Subchorionic hematomas in early pregnancy. Clinical outcome and blood flow patterns / Kurjak A. [et al.] // J. Matern. Fetal. Med. — 1996. — Vol. 5. — P. 1–4

Статья представлена Е. В. Мозговой,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

RETROCHORIAL HEMATOMA: PRINCIPLES OF COMPLEX THERAPY

Solovova L. D., Lineva O. I.,
Artych J. A., Kazakova A. V., Berdnikova I. A.

■ **Summary:** In the article there are the hormonal and immunological aspects of pathogenesis retrochorial hematomas in women with treated abortion, clinic and diagnosis of this complication. Analysis of efficiency complex therapy with using

of Dydrogesterone and Wobenzym were carried out among 80 pregnant women in comparison with standard method of therapy.

■ **Key words:** retrochorial hematoma; progesterone;s deficiency; cytokine levels; dydrogesterone; wobenzym.

■ Адреса авторов для переписки

Соловова Лилия Дмитриевна — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ММБУ ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова, 443001, г. Самара, ул. Полевая, 80.
E-mail: swallowld@yandex.ru.

Линева Ольга Игоревна — д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии. ИПО ГБОУ ВПО «СамГМУ». 443001, г. Самара, ул. Полевая, 80.
E-mail: olineva@yandex.ru.

Артюх Юлия Анатольевна — к. м. н., врач акушер-гинеколог. ММБУ ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова, 443001, г. Самара, ул. Полевая, 80
E-mail: artyyuliya@yandex.ru.

Казакова Анна Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии. ИПО ГБОУ ВПО «СамГМУ». 443001, г. Самара, ул. Полевая, 80.
E-mail: amigo1402@gmail.com.

Бердникова Инна Алексеевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии. ИПО ГБОУ ВПО «СамГМУ». 443001, г. Самара, ул. Полевая, 80.
E-mail: urrow@yandex.ru.

Solovova Lilia Dmitriyevna — Deputy Chief of Obstetrics and Gynecology of Municipal medical establishment. City hospital № 1. Plevaya Str., 80, Samara, Russia, 443001. **E-mail:** swallowld@yandex.ru.

Lineva Olga Igorevna — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Chair of Obstetrics and Gynecology, Samara State Medical University. Plevaya Str., 80, Samara, Russia, 443001. **E-mail:** olineva@yandex.ru.

Artych Yulia Anatolyevna — Candidate of Medical Sciences, obstetrician-gynecologist of Municipal medical establishment. City hospital №1. Plevaya Str., 80, Samara, Russia, 443001. **E-mail:** artyyuliya@yandex.ru.

Kazakova Anna Vladimirovna — Candidate of Medical Sciences, Assistant Lecturer of the Chair of Obstetrics and Gynecology. Samara State Medical University. Plevaya Str., 80, Samara, Russia, 443001. **E-mail:** amigo1402@gmail.com.

Berdnikova Inna Alekseyevna — clinical resident of the Chair of Obstetrics and Gynecology. Samara State Medical University. Plevaya Str., 80, Samara, Russia, 443001. **E-mail:** urrow@yandex.ru.

ЭНЗИМЫ ПОВЫШАЮТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОВ



АНТИБИОТИКИ + Вобэнзим®

ЭНЗИМЫ – ПРОТИВОСТОЯТ МИКРОБАМ

РЕКОМЕНДАЦИИ

ВОБЭНЗИМ назначается на весь курс антибиотикотерапии в дозе 5 табл. 3 раза в день. После проведения курса антибиотиков для ускорения выздоровления и предупреждения осложнений препарат принимать по 3 табл. 3 раза в день курсом 2 недели за 30 минут до еды не раскусывая, запивая водой.

Вобэнзим®
ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

- 1 Повышает эффективность антибиотиков и их концентрацию в очаге воспаления
- 2 Улучшает проникновение антибиотиков в микробные колонии
- 3 Уменьшает побочные эффекты антибиотиков
- 4 Повышает противомикробный иммунитет и выработку интерферона
- 5 Поддерживает микрофлору кишечника



Один препарат **5** действий

СДЕЛАНО
В
ГЕРМАНИИ

mucos.ru

ЭНЗИМЫ – УСКОРЯЮТ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ