

*На правах рукописи*

**ГУРБАНГЕЛЬДИЕВА ДЖЕРЕН ЧАРЫЕВНА**

**РЕАБИЛИТАЦИЯ ЖЕНЩИН НА ЭТАПЕ  
ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ  
ПОСЛЕ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

*14.01.01 - Акушерство и гинекология*

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**Москва  
2015**

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Научный руководитель -** профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, доктор медицинских наук **Георгий Феликсович Тотчиев**

**Официальные оппоненты:** Заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор **Евгений Федорович Кира**

профессор кафедры семейной медицины Института профессионального образования Государственного образовательного учреждения профессионального образования «Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор **Клара Георгиевна Серебренникова**

**Ведущая организация -** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1)

Защита диссертации состоится ”\_\_”\_\_\_\_\_2015 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д.212.203.01 при ФГАОУ ВПО РУДН по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВПО РУДН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6).

Автореферат размещен на сайте [www.rudn.ru](http://www.rudn.ru) «\_\_»\_\_\_\_\_2015 г.  
Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_2015 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета  
Д. 212.203.01, кандидат медицинских наук

**М. Г. Лебедева**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Репродуктивные потери представляют собой невосполнимую утрату жизненного потенциала популяции, поскольку нерожденные дети - это безвозвратная потеря человеческого капитала (Жданова В.Ю., 2009; Стародубов В.И и соавт., 2011; Медведева О.В., Петрова Е.И., 2013).

Одной из характеристик современной демографической ситуации, сложившейся в России, является высокая частота самопроизвольных абортов: ежегодно их регистрируется около 180 тысяч, что составляет 15-20% желанных беременностей (Радзинский В.Е., 2009; Плотко Е.А. и соавт., 2013; Ящук А.Г и соавт., 2013). На фоне недостаточно высоких демографических показателей профилактика невынашивания беременности представляет собой один из неиспользованных резервов повышения рождаемости и имеет значение фактора, значимого для репродуктивного здоровья женского населения (Сидельникова В.М., 2010; Давидян О.В., 2011).

Анализ существующих теоретических представлений об этиологии и патогенезе неразвивающейся беременности (НБ), не подвергает сомнению факт отсутствия единой и общепризнанной классификации причин. В то же время механизмы реализации патологического процесса малоизучены и представлены фрагментарно (Тирская Ю.Р., 2009; Полякова А.А., 2011; Daponte A., 2013; Karakaya Y.A. 2013).

Принято считать, что НБ – полиэтиологическое осложнение беременности, в основе которого лежит хронический эндометрит (ХЭ) (Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2010; Шуршалина А.В., 2011). По мнению некоторых авторов, ХЭ является причиной репродуктивных потерь в 30-35% случаев (Johnston-Macnanny E.B. et al., 2010). Следует подчеркнуть, что 80-90% пациенток – женщины репродуктивного возраста (Fatemi H.M., Popovic-

TodorovicB., 2009; Johnston-MacanannyE.B., 2010). Это обуславливает психосоциальный аспект данной проблемы, в связи с тем, что несостоявшаяся беременность становится тяжёлой психической травмой, нередко приводящей к отказу от последующей беременности (BashiriA. etal., 2011; Плотко Е.Э., 2013; TianC.F., KangM.H., 2014).

В настоящее время не существует чётких критериев поэтапной диагностики ХЭ с последующей реализацией программы восстановления репродуктивной функции после НБ. Отсутствует обоснованный алгоритм реабилитации таких пациенток. Расширение возможностей достоверной оценки состояния эндометрия, создание эффективных протоколов лечения и реабилитации после любой потери беременности, стандартизация и сертификация прегравидарной подготовки позволят сделать в ближайшие годы профилактику репродуктивных потерь более результативной (Радзинский В.Е., 2013). Необходимы более глубокое изучение ситуации в области репродуктивного здоровья женщин, перенесших НБ, разработка эффективного комплекса мероприятий по его восстановлению, что определяет актуальность настоящего исследования.

**Цель исследования:** улучшить репродуктивное здоровье женщин, перенесших неразвивающуюся беременность.

**Задачи исследования:**

1. Изучить основные факторы риска у пациенток с хроническим эндометритом, ассоциированные с нарушением репродуктивной функции.
2. Установить ведущие патогенетические механизмы, способствующие реализации неразвивающейся беременности.
3. Разработать алгоритм реабилитационных мероприятий у женщин после неразвивающейся беременности.
4. Оценить эффективность предложенного алгоритма на основании двухлетнего периода наблюдения.

**Научная новизна.** Разработана концепция раннего, комплексного подхода к реабилитации женщин после НБ на прегравидарном этапе, с целью профилактики возникновения или прогрессирования расстройств репродуктивной системы на фоне латентного течения ХЭ.

Дополнены существующие представления о морфофункциональных особенностях эндометрия при ХЭ после НБ, уточнены некоторые патогенетические механизмы его изменений и возможности восстановления нарушенной структуры.

Определены значимые связи между морфофункциональным состоянием эндометрия при ХЭ после НБ и изменениями микрофлоры половых путей в срезе этиологического аспекта при проведении лечебных мероприятий. Доказана эффективность этиологически обоснованной комплексной реабилитации женщин после НБ.

**Практическая значимость.** Выявлены факторы риска развития НБ для возможного прогнозирования и предотвращения повторных репродуктивных потерь. Обосновано дополнение стандартного объема диагностических мероприятий для женщин с НБ микробиологическим, бактериологическими исследованиями микрофлоры. Результаты исследований подтвердили основополагающую роль хронического эндометрита, развивающегося после НБ, что доказывает целесообразность морфологического анализа эндометрия для определения объема реабилитационных мероприятий.

Разработан патогенетически обоснованный лечебно-профилактический комплекс лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий по восстановлению репродуктивного здоровья женщин после НБ, проведена оценка его эффективности.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Ассоциированными с нарушением репродуктивной функции факторами риска являются внутриматочные вмешательства (75,3%),

отягощенный акушерский анамнез (59,8%), хронические воспалительные заболевания органов репродуктивной системы (32,9%).

2. Морфофункциональной основой структурно-функциональных изменений эндометрия при неразвивающейся беременности служит хроническое продуктивное воспаление, проявляющееся снижением регенераторной активности реакций клеточных популяций эндометрия и метаболической дисфункцией эндометрия.

3. Разработанный комплекс диагностических мероприятий после неразвивающейся беременности позволяет реализовать дифференцированный подход к эффективному восстановлению репродуктивной функции начиная с эвакуации плодного яйца на основании определения причин структурно-функциональных изменений эндометрия.

#### **Апробация работы, внедрение полученных результатов в практику и личный вклад автора.**

Работа выполнена по плану научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (№ гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Клинические исследования, анализ и интерпретация данных проведены автором самостоятельно. Все научные результаты, предоставленные автором, получены лично.

Результаты исследования и основные рекомендации, вытекающие из них, внедрены в лечебно-диагностическую работу гинекологических отделений ГБУЗ ГKB № 12, 64 Департамента здравоохранения г. Москвы, в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН.

Основные положения работы доложены, обсуждены и одобрены на III Международной научной студенческой конференции с участием молодых ученых «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (2011), IV Конгрессе с международным участием «Ранние сроки беременности» (2013), VI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (2013), заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (2014). По результатам исследования опубликовано 5 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 11 рисунками. Библиография включает 161 литературных источника, в том числе 99 – на русском, 62 – на иностранных языках.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Программа, объект, материалы и методы исследования.**

Настоящая работа выполнена в период 2010-2014 гг. в гинекологическом отделении ГБУЗ ГKB №64 Департамента здравоохранения г. Москвы (гл. врач – д.м.н. Шарапова О.В.) – клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (зав. кафедрой – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф. Радзинский В.Е.).

Объектом исследования явились 97 пациенток с НБ в I триместре, заинтересованные в продолжении репродуктивной функции. Всем женщинам проводили удаление плодного яйца и выскабливание слизистой полости матки под контролем гистероскопии.

Пациентки были стратифицированы по признаку наличия реабилитации: I группу составили 52 женщины, прошедшие комплекс реабилитационных мероприятий; II – 45 женщин, отказавшихся от восстановительного лечения.

**Критерии включения:** НБ в сроке от 6 до 11 недель; морфологически подтвержденный ХЭ; информированное добровольное согласие пациентки.

**Критерии исключения:** НБ по типу анэмбрионии; тяжёлые экстрагенитальные заболевания; острые инфекционные заболевания (в т.ч. ОРВИ); онкологические заболевания; бесплодие в анамнезе; ИППП; туберкулёз.

**Дизайн исследования.** Программа исследования включала в себя клинико-анамнестическое обследование, лабораторные и инструментальные исследования (рис.1).



**Рис.1.**Программа исследования.



При поступлении в гинекологический стационар на каждую женщину заполняли стандартную статистическую карту. Анализировали жалобы пациенток, возраст на момент обследования, экстрагенитальные заболевания, перенесенные гинекологические заболевания и оперативные вмешательства. Изучали характер менструальной (возрастменархе, особенности менструального цикла) и репродуктивной функций (паритет, течение и исход предыдущих беременностей). При клиническом обследовании проводили общий осмотр, оценку состояния сердечно-сосудистой, мочевыделительной и пищеварительной систем, оценивали состояние молочных желёз. Всем пациенткам проводили УЗИ органов малого таза, флюорографию органов грудной клетки, ЭКГ. В условиях стационара пациенткам были проведены стандартные лабораторные исследования в плановом порядке, включая гемостазиограмму.

Для выполнения поставленных задач (до начала реабилитации) всем пациенткам были проведены дополнительно бактериоскопическое и бактериологическое исследования содержимого цервикального канала и полости матки, ПЦР-диагностика содержимого полости матки, гистологические и иммуногистохимические исследования биоптатов слизистой матки.

***Микроскопическое исследование.*** Мазок из влагалища наносили на обезжиренное стекло, высушивали и помещали в специальные транспортные контейнеры TRANSYSTEMAMIESW/OCH и в течение нескольких часов доставляли в клиническую лабораторию медицинского центра МЦ «ГФ ДНК-исследований». При микроскопическом исследовании окрашенных метиленовым синим или по Грамму мазков учитывали лейкоцитарную реакцию, общее количество микроорганизмов и их морфологию, наличие «ключевых» клеток во влагалищном отделяемом.

***Бактериологическое исследование.*** Для оценки количественного и

качественного состава микрофлоры цервикального отделяемого и полости матки в лаборатории клинической бактериологии (МЦ «ГФ ДНК-исследований») посев производили на серию питательных сред: 5% кровяной агар на основе бруцеллезного агара с добавлением витаминных ростовых факторов (для выделения анаэробов), маннитсолевой агар (для выделения стафилококков), среду Левина (для выделения грамотрицательных бактерий), среду Сабуро (для выделения грибов). Среды с кровяным агаром культивировали в термостате с повышенным содержанием углекислого газа (5-10%) при температуре 37°C, 24-48 часов просматривали ежедневно. Для культивирования анаэробов использовали анаэроостаты фирмы «Becton Dickinson» (США).

Идентификацию выделенных микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам проводили с помощью бактериологического анализатора «Witek», используя компьютерные программы. Учет результатов вели по стандартам NCCLS (1999-2000г.). Отрицательный результат исследования выдавался при отсутствии роста на всех питательных средах в течение 72-96 часов.

**ПЦР диагностика.** Материал из полости матки стерильным зондом помещали в специальную пробирку со средой типа «Эппендорф». В лаборатории проводили анализ на наличие ИППП (*Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*).

**Гистологическое, иммуногистохимическое исследование эндометрия.** У всех пациенток соскоб эндометрия отправляли в лабораторию для проведения морфологического и иммуногистохимического исследований (ФГБУ «НИИМЧ» РАМН, лаборатория женской репродуктивной системы, зав. лабораторией – заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф. Милованов А.П.).

Полученные образцы ткани эндометрия фиксировали 10% раствором формалина в течение 24 часов. После соответствующей обработки образцы эндометрия заключали в парафин, парафиновые срезы готовили толщиной 6 микрон, окрашивали гематоксилином и эозином. Использовали серийные парафиновые срезы. Для верификации диагноза ХЭ использовали стандартизованные морфологические признаки ХЭ (Милованов А.П., 1999): наличие воспалительных инфильтратов; наличие в инфильтратах плазматических клеток; очаговое фиброзирование стромы эндометрия; склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия.

Для более объективного суждения о характере гистоструктуры эндометрия в соскобах из полости матки после опорожнения по поводу НБ и пайпель-биоптатов после лечения были использованы обзорная окраска гематоксилином и эозином, общепринятые гистологические маркеры ранней и среднепролиферативной фаз менструального цикла (Хмельницкий О.К. и соавт., 1994; Кондриков Н.И., 2008).

Материал из полости матки для проведения контрольного гистологического исследования получали путем пайпель-биопсии аспирационной кюреткой Pipelle de Cornier на 7 день менструального цикла.

**Пациентки I группы** с 5 дня после удаления плодного яйца из полости матки в условиях дневного стационара проходили основной комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, включавших в себя: неспецифическую иммуностимулирующую терапию, физиолечение (низкоинтенсивная лазеротерапия; фонофорез с лидазой; низкочастотная магнитотерапия; на курс 7-10 процедур), локальное воздействие на эндометрий посредством внутриматочного диализа физиологическим раствором под воздействием ультразвука низкой частоты. Для этой манипуляции был использован мобильный кавитационный аппарат

«Фотек АК100-25» (рег. удостоверение № ФСР 2009/05431 от 09.03.2010 г); параметры воздействия: частота ультразвуковых колебаний 25 кГц, расход лекарственного раствора 70-150 мл/мин. Стержень аппарата, разработанный для внутриматочного применения, вводили в полость матки и проводили ее орошение кавитированным физиологическим раствором в режиме селективного воздействия, с экспозицией 3-5 мин., на курс 5 процедур через день.

Неспецифическую иммунотерапию проводили в течение 14 дней с использованием «Пирогенала» в суппозиториях по следующей схеме: 3 раза по 50 мкг; 3 раза по 100 мкг; 3 раза по 150 мкг; 3 раза по 200 мкг на курс лечения; по окончании курса назначали НПВС в суппозиториях. С 4 дня назначали препараты токоферола ацетата (400 МЕ) в течение 10 дней. Физиотерапевтическое лечение включало местно (трансабдоминально) лазеротерапию, переменные магнитные поля с медью (магнием, цинком, йодом), фонофорез с лидазой с 7 дня лечения, курсом 7-10 процедур.

***Пациентки II группы*** получали курс стандартной превентивной антибактериальной терапии на этапе стационарного лечения по поводу НБ препаратами группы цефалоспоринов III поколения, без последующей реабилитационной терапии.

В качестве маркера эффективности реабилитационной терапии у пациенток обеих групп оценивали состояние эндометрия на 7-й день менструального цикла посредством проведения пайпель-биопсии эндометрия через 3 месяца после процедуры выскабливания.

Прием КОК рекомендовали начинать пациенткам обеих групп с 1 дня очередной менструации после опорожнения матки, в течение не менее 3 месяцев при отсутствии противопоказаний.

В течение 2 лет после лечения проводилось наблюдение и оценка репродуктивной функции пациенток в исследуемых группах: наступление

беременности, предъявление жалоб, ассоциированных с ХЭ, обращение за медицинской помощью в связи с ХЭ.

Для математической обработки полученных результатов использовали пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA ® forWindows, Release6.0 компании StatSoft®Inc., США (2009). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента. За достоверную принимали разность средних значений при  $p < 0,05$  ( $T > 2$ ). Для определения связей между изучаемыми признаками использовали коэффициенты Пирсона (для параметрических вариантов) и Спирмена (для непараметрических показателей).

### Результаты и их обсуждение

Проведенный клинико-статистический анализ выявилотсутствие различий в группах по основным анализируемым показателям. Возраст обследованных женщин варьировал от 17 до 44 лет, при этом средние показатели у пациенток I группы составили  $30,9 \pm 0,8$  лет, а II группы -  $29,1 \pm 0,8$  лет. Структура обследованных по возрасту представлена в таблице 1.

Большинство обследованных имели высшее или среднее специальное образование ( $p > 0,05$ ), приблизительно 2/3 из них относились к категории служащих (67,3% и 68,9%, соответственно); в среднем каждая пятая пациентка была домохозяйкой (23,1% и 17,8% соответственно) без достоверных различий по группам.

Таблица 1

| Группы | N  | Возраст обследованных женщин, n/% |       |       |       |       |       |
|--------|----|-----------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|        |    | 16-20                             | 21-25 | 26-30 | 31-35 | 36-40 | 41-45 |
| I      | 52 | -                                 | 11    | 13    | 16    | 10    | 2     |
|        |    | -                                 | 21,2  | 25,0  | 30,8  | 19,2  | 3,8   |
| II     | 45 | 3                                 | 8     | 13    | 16    | 5     | -     |
|        |    | 6,67                              | 17,8  | 28,9  | 35,6  | 11,1  | -     |

|       |    |           |            |            |            |            |          |
|-------|----|-----------|------------|------------|------------|------------|----------|
| Всего | 97 | 3<br>3,09 | 19<br>19,6 | 26<br>26,8 | 32<br>33,0 | 15<br>15,5 | 2<br>2,1 |
|-------|----|-----------|------------|------------|------------|------------|----------|

Примечание: достоверность различий между группами не выявлена ( $p>0,05$ ).

Подавляющее большинство женщин (86,5% и 88,9% соответственно) были в законном браке ( $p>0,05$ ), причем все пациентки, не состоявшие в браке, оказались в возрастной категории до 35 лет ( $p>0,05$ ).

С равной частотой, в соотношении практически 1:1, в каждой группе были выявлены экстрагенитальные (71,1%) и гинекологические (75,3%) заболевания; при этом различий в структуре заболеваемости между группами не было выявлено ( $p>0,05$ ). При анализе структуры соматических заболеваний было установлено, что с наибольшей частотой отмечались заболевания почек и мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), варикозная болезнь.

При изучении характеристик менструальной функции пациенток обеих групп статистически значимых отличий также не было выявлено ( $p>0,05$ ). У абсолютного большинства обследованных обеих групп менструации устанавливались в течение полугода (92,3% и 95,6% соответственно), тогда как становление менструального цикла на протяжении года и более было отмечено всего у 6,2% всех женщин без достоверных отличий между группами ( $p>0,05$ ).

Тщательное изучение структуры гинекологической заболеваемости позволило удостовериться в отсутствии достоверных различий между группами обследованных ( $p>0,05$ ). Стоит отметить, что у женщин обеих групп достаточно часто (у 32,7% пациенток I группы и 28,9% - II-ой) выявляли воспалительные заболевания влагалища и вульвы (N76.0, 76.2, 76.8). Хронические воспалительные заболевания придатков (хронический сальпингит и оофорит, N70.1) были в анамнезе у 11 (21,2%) пациенток в I группе и у 7 (15,6%) - во II-ой.

В течение 2 лет, предшествовавших обследованию, проведение длительной (14 дней и более) антибактериальной терапии, показанием к которой служил острый воспалительный процесс придатков матки (N70.1), отмечала каждая четвертая от общего числа пациенток (23,7%), без достоверных различий по группам ( $p>0,05$ ).

Обильные и частые менструации при нерегулярном цикле (N92.1) выявлялись довольно редко (приблизительно у каждой двадцатой обследованной пациентки), без статистически значимых различий между группами ( $p>0,05$ ).

Оценка репродуктивного анамнеза обследованных нами женщин показала, что достоверных различий между группами выявлено не было ( $p>0,05$ ).

Показатели, отражающие репродуктивную функцию обследованных, представлены в таблице 2.

Таблица 2

| Группы | N  | Репродуктивные показатели пациенток, п/% |        |          |      |
|--------|----|------------------------------------------|--------|----------|------|
|        |    | Роды                                     | Аборты | Выкидыши | НБ   |
| I      | 52 | 15                                       | 36     | 6        | 6    |
|        |    | 28,9                                     | 69,2   | 11,5     | 11,5 |
| II     | 45 | 12                                       | 22     | 3        | 4    |
|        |    | 26,7                                     | 48,9   | 6,7      | 8,9  |
| Всего  | 97 | 27                                       | 58     | 9        | 10   |
|        |    | 27,9                                     | 59,8   | 9,3      | 10,3 |

Примечание: достоверность различий между группами не выявлена ( $p>0,05$ ).

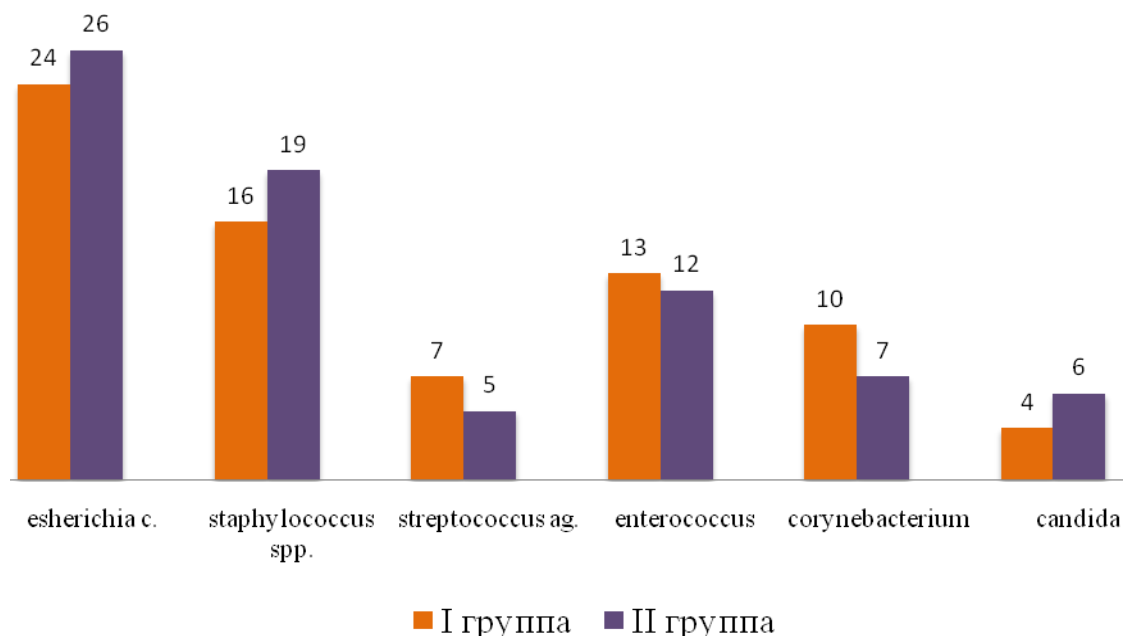
У чуть более трети (36,1%) пациенток, без достоверных различий между группами ( $p>0,05$ ), неразвивающаяся беременность (НБ) на момент проведения исследования оказалась первой, а каждая десятая обследованная отмечала повторную НБ ( $p>0,05$ ).

Что касается повторнобеременных, то как в I, так и во II группах искусственный аборт/самопроизвольный выкидыш в анамнезе был отмечен

у абсолютного большинства обследованных (98,4%,  $p>0,05$ ). Обращает на себя внимание, что практически каждый третий хирургический аборт протекал с осложнениями в послеабортном периоде, в связи с чем проводилось повторное выскабливание слизистой полости матки – у 6 пациенток (11,5%) в I-ой и 4 пациенток (10%) во II группе ( $p>0,05$ ).

Примечательно, что если в I группе искусственное прерывание беременности в равной степени проводилось как хирургическим, так и медикаментозным методами (по 50%), то для II группы данное соотношение характеризовалось незначительным превалированием (59,9% против 40,1%) хирургического метода над медикаментозным, ( $p>0,05$ ).

По данным бактериоскопического исследования среди обследованных пациенток преобладали женщины со 2-ой степенью чистоты влагалищного секрета (в среднем 68%), без достоверных различий по группам ( $p>0,05$ ). Пациенток с 4-ой степенью чистоты в обеих группах выявлено не было.



**Рис.2.** Результаты бактериологического исследования (бак. посев из цервикального канала), %.



Выявленные при поступлении в стационар в цервикальном канале обследованных женщин микроорганизмы практически с одинаковой частотой присутствовали у пациенток обеих групп. При этом более чем у каждой третьей из них лидировали условно-патогенные энтеробактерии (кишечная палочка, энтерококк) и факультативные грамположительные кокки. Реже определялись грибы рода *Candida* ( $p > 0,05$ ) (рис.2).

Проведенное бактериологическое исследование не выявило достоверных различий между пациентками обеих групп ( $p > 0,05$ ).

Ни у одной из пациенток бактериальная обсемененность не выходила за границы  $10^5$  КОЕ/мл, что, по нашему мнению, не требовало проведения антибактериальной терапии.

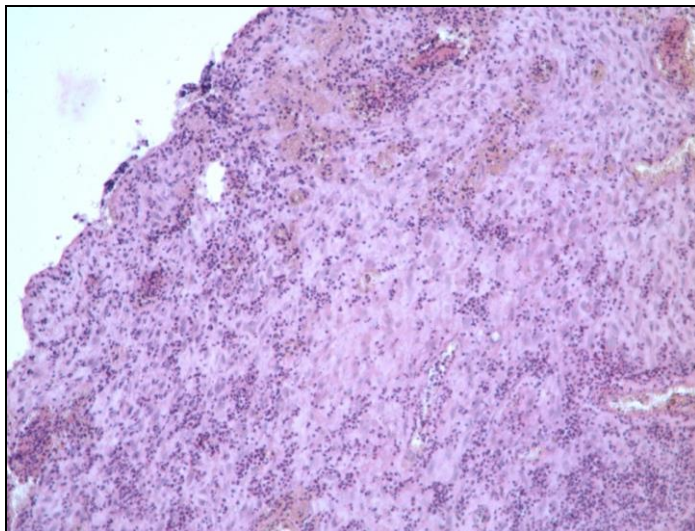
Окончательный диагноз НБ у всех пациенток был установлен после обязательного ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза. Отсутствие визуализации сердечных сокращений и двигательной активности эмбриона (рис. 3), несоответствие размеров эмбриона, плодного яйца сроку предполагаемой беременности по последней дате менструации служили достоверным критерием диагностики НБ у женщин обеих групп ( $p > 0,05$ ).



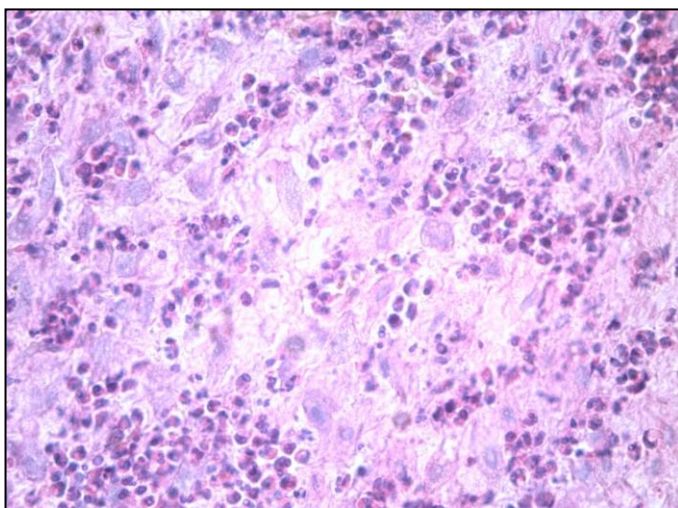
**Рис.3.** УЗИкартина НБ первого триместра по типу гибели плода.

У всех обследованных пациенток при морфологическом исследовании соскобов из полости матки по поводу НБ были выявлены признаки ХЭ: выраженный отек стромы и массивная воспалительная инфильтрация (рис. 4). В зонах отека были определены погибшие децидуальные клетки,

воспалительная инфильтрация плазматических клеток с красноватой цитоплазмой, сегментоядерные и большие гранулированные лейкоциты (рис. 5).



**Рис. 4.** Соскоб слизистой из полости матки после НБ: массивная лимфолейкоцитарная инфильтрация (x50);



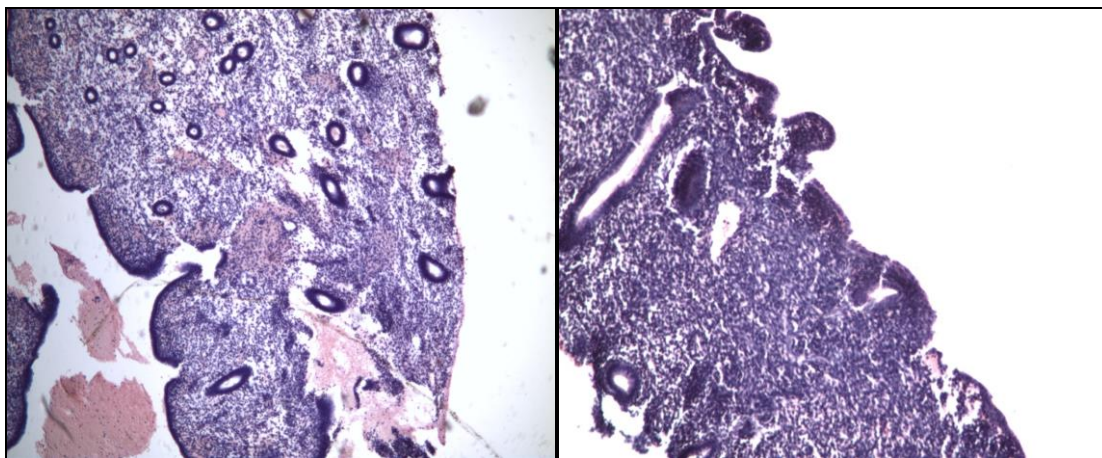
**Рис. 5.** Соскоб слизистой из полости матки после НБ: гибнущие децидуальные клетки, окраска гематоксилином и эозином (x400).

Результаты гистологического исследования пайпель-биоптатов, взятых спустя 3 месяца после выскабливания слизистой полости матки на 7 день

менструального цикла у 50 пациенток (35 – из I и 15 – из II группы), существенно различались в зависимости от групповой принадлежности.

Так, у пациенток после реабилитационной терапии морфологическая картина эндометрия характеризовалась полной его эпителизацией. Люминальный эпителиальный покров представлял собой волнообразный, местами прерывистый эпителиальный слой (рис. 6), рост которого продолжался из эпителия немногочисленных устьев эндометриальных желез. Сами железы были цилиндрической или овальной формы с кубическими эпителиоцитами и по количеству, небольшой плотности распределения были похожи на железистый компонент эндометрия.

В тоже время, как морфологическая картина эндометрия пациенток без реабилитационного лечения отличалась от предыдущей присутствием многочисленных признаков воспаления (рис.7), проявлявшимся в сохранении воспалительной реакции в строме эндометрия и неполной регенерации люминального эпителия (изолированные эпителиальные конгломераты с разрывами между ними).

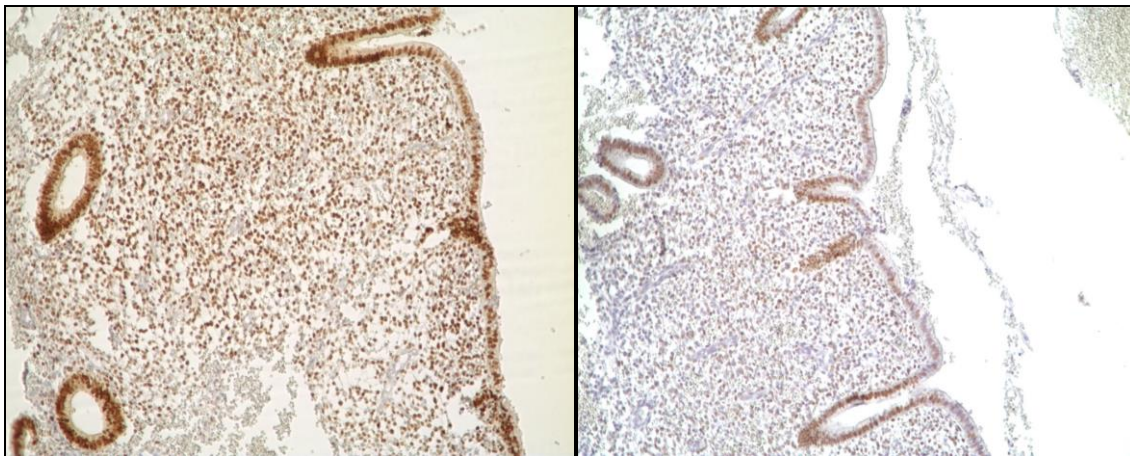


**Рис. 6.** Пайпель-биоптат эндометрия пациентки I группы: восстановление люминального эпителия, окраска гематоксилином и эозином (x50).

**Рис. 7.** Пайпель-биоптат эндометрия пациентки II группы: Прерывистые эпителиальные конгломераты с участками открытой раневой поверхности эндометрия. Слабое развитие желез при выраженной лимфолейкоцитарной инфильтрации стромы. Окраска гематоксилином и эозином (x50).



При иммуногистохимическом исследовании, проводившемся 35 пациенткам после реабилитации, выявлена выраженная экспрессия рецепторов к эстрогену во всех ядрах эпителиоцитов желез (рис. 8). Коричневое окрашивание ядер четко определялось в эпителиоцитах желез, в маточном эпителии и чуть меньше - в стромальных клетках (рис. 9).



**Рис. 8.** Пайпель-биоптат эндометрия: иммуногистохимическая визуализация рецепторов к эстрогену в ядрах эпителиоцитов желез, люминального эпителия и стромальных клеток (x50).

**Рис. 9.** Пайпель-биоптат эндометрия: иммуногистохимическая визуализация рецепторов к эстрогену в ядрах эпителиоцитов желез, люминального эпителия и стромальных клеток (x50).

Таким образом, у пациенток, после проведенной реабилитации отмечалось улучшение морфогистологических характеристик эндометрия, при том, что ухудшение характеристик эндометрия не было отмечено ни у одной из обследованных в отличие от пациенток II группы, у которых сохранялись признаки ХЭ.

Оценка эффективности проведенных мероприятий проводилась в течение 2 лет после эпизода НБ. Методом опроса была установлена информация о реализации репродуктивной функции за указанный период наблюдения (таблица 3).

Наступление беременности в течение 2 лет после лечения в I группе отмечено практически у 2/3 женщин, тогда как во II группе – только у каждой четвертой ( $p < 0,05$ ). Достоверные различия между группами обследованных были выявлены при анализе числа наступивших беременностей в период 3-6 и 12-24 месяцев спустя эпизода НБ.

Таблица 3

| Группы | N  | Наступление беременности через период (месяцы), n/% |            |            |             |             |
|--------|----|-----------------------------------------------------|------------|------------|-------------|-------------|
|        |    | через 3-6                                           | через 6-9  | через 9-12 | через 12-24 | Всего       |
| I      | 52 | 14<br>26,9*                                         | 5<br>9,6   | 4<br>7,7   | 10<br>19,2* | 33<br>63,5* |
| II     | 45 | 1<br>2,2                                            | 6<br>13,3  | 2<br>4,4   | 3<br>6,7    | 12<br>26,7  |
| Всего  | 97 | 15<br>15,5                                          | 11<br>11,3 | 6<br>6,2   | 13<br>13,4  | 45<br>46,4  |

Примечание: \* различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

Также необходимо отметить, что пациентки II группы на протяжении 2 лет наблюдения достоверно чаще (в 4,5 раза) по сравнению с женщинами после реабилитации ( $p < 0,05$ ) отмечали повторные НБ.

Из предъявляемых пациентками жалоб особое внимание заслуживали боли внизу живота и межменструальные кровяные выделения, достоверно чаще отмечавшиеся у обследованных из II группы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4

| Группы | N  | Жалобы, n/%       |                    | Период реализации жалоб, n/% |                |                |
|--------|----|-------------------|--------------------|------------------------------|----------------|----------------|
|        |    | Боли внизу живота | Кровяные выделения | через 1-3 мес.               | через 3-6 мес. | в течение года |
| I      | 52 | 7<br>13,5         | -                  | 7<br>13,5                    | -              | -              |
| II     | 45 | 34<br>75,6*       | 18<br>40*          | 34<br>75,6*                  | 27<br>60,0*    | 25<br>55,6*    |
| Всего  | 97 | 41                | 18                 | 41                           | 27             | 25             |

|  |  |      |      |      |      |      |
|--|--|------|------|------|------|------|
|  |  | 42,3 | 18,6 | 42,3 | 27,8 | 25,8 |
|--|--|------|------|------|------|------|

Примечание: \* различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).

В то время как у пациенток после реабилитации продолжительность проявлений болевого синдрома была ограничена 3 месяцами, более половины (55,6%) женщин, по разным причинам отказавшихся от реабилитационных мероприятий, отмечали периодические ноющие боли внизу живота, сопровождавшиеся межменструальными кровяными выделениями из половых путей в течение года ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в ходе настоящего исследования наглядно продемонстрирована эффективность комплексных реабилитационных мероприятий как в отношении повышения вероятности наступления беременности, так и в отношении снижения частоты клинических жалоб у обследованных пациенток. У женщин, прошедших курс реабилитации, в 2,75 раза чаще наступала беременность, в 5,6 раза реже отмечались клинические жалобы в течение 2-х лет наблюдения ( $p < 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Основными факторами риска, ассоциированными с НБ, следует считать: низкий индекс соматического здоровья; высокую частоту хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (32,9%) и медицинских абортов (59,8%) в анамнезе; тотальное отсутствие реабилитационной терапии по поводу искусственного прерывания беременности в анамнезе (100%), в том числе и по поводу НБ (10,3% женщин из числа обследованных поступили по поводу рецидива НБ).
2. В патогенезе снижения имплантационного потенциала эндометрия, что препятствует успешному развитию беременности в будущем, ключевую роль играет хроническое продуктивное воспаление, проявляющееся сохранением

воспалительной реакции, выраженным отеком и массивной инфильтрацией стромы эндометрия, неполной регенерацией люминального эпителия.

3. Реабилитационные мероприятия у женщин, перенесших НБ, с курсомнеспецифической иммунотерапии, физиотерапией (низкоинтенсивная лазеротерапия, фонофорезе с лидазой, низкочастотная магнитотерапия), местнымвоздействием на эндометрий кавитированным ультразвуком низкочастотного диапазона физиологическим растворомсогласно данным морфологических исследований способствуют у 96% пациенток полному восстановлению структурных изменений эндометрия (эпителизации эндометрия, восстановлению люминального эпителия, отсутствию отека стромы).

4. Эффективность предложенного алгоритма выражается в улучшении показателей наступления в течение 2-х лет самопроизвольной беременности в 2,75 раза, уменьшении клинических жалоб – в 5,6 раза по сравнению с пациентками, отказавшихся от реабилитационного курса( $p<0,05$ ). Уже спустя 3 месяца после проведенной реабилитационной терапии у пациенток I группы выявлено полное восстановление нормальных морфогистологических характеристик эндометрия на фоне сохранения признаков ХЭ у женщин II группы.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Хирургический метод эвакуации плодного яйца из полости матки при НБ представляет собой фактор риска развития структурных нарушений эндометрия, в связи с чем выбор альтернативного (медикаментозного) и щадящего способа опорожнения матки при НБ должен быть приоритетным.
2. Прегравидарная подготовка пациенток после НБ должна включать в себя морфологическое исследование эндометрия на 7-9 день менструального циклас целью подтверждения/исключения хронического воспалительного

процесса, определяющего в полной мере объем необходимых реабилитационных мероприятий.

3. Комплекс реабилитационных мер после НБ должен начинаться с момента эвакуации плодного яйца из полости матки и включать в себя курс неспецифической иммунотерапии («Пирогенал») с целью стимуляции врожденного иммунитета, местного воздействия низкочастотного ультразвука, оказывающего выраженный восстановительный эффект без побочных эффектов, физиолечения.

4. Главным критерием эффективности реабилитации после НБ служит оценка функционального состояния эндометрия на 7—9-й день менструального цикла через 3 месяца после полного завершения реабилитационных мероприятий.



**Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Тотч  
 иев Г.Ф., Гульмухаммедова Д.Ч., Токтар Л.Р., Клычмаммедова Г.Б., Чымба А.А. Патогенез, диагностика и лечение хронического эндометрита // **Вестник российского университета дружбы народов. Серия Медицина. Акушерство и гинекология. – 2011. - №5. – С. 261-267.**
  
2. Гуль  
 мухаммедова Д.Ч., Клычмаммедова Г.Б., Чымба А.А. Эффективность реабилитации женщин с диагнозом хронический эндометрит после неразвивающейся беременности // Матер. III Международной научной студенческой конференции с участием молодых ученых «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» – 2011.– Москва. – С. 168.
  
3. Тотч  
 иев Г.Ф., Гульмухаммедова Д.Ч. Опыт проведения комплексной реабилитации после неразвивающейся беременности // Журнал для практикующих врачей «Жіночий лікар». – Украина, 2012. – Т.39. - №1. – С. 14-19.
  
4. Тотч  
 иев Г.Ф., Гульмухаммедова Д.Ч. Реабилитация после неразвивающейся беременности // **Уральский медицинский журнал. - 2012. – Т.93. - №1. – С. 81-85.**
  
5. Тотчиев Г.Ф., Гульмухаммедова Д.Ч., Левицкая Д.С., Логунов Д.Ю., Костарной А.В. Современный подход к патогенетической терапии

воспалительных заболеваний женской репродуктивной системы на основе стимулирования врожденного иммунитета // **Практическая Медицина. – 2013. – Т.76. - №7. – С. 177-181.**

**Гурбангельдиева Джерен Чарыевна (Туркменистан)**

**РЕАБИЛИТАЦИЯ ЖЕНЩИН НА ЭТАПЕ  
ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПОСЛЕ  
НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ ЕРЕМЕННОСТИ**

Работа посвящена реабилитации репродуктивной функции женщин после неразвивающейся беременности. На основе изучения морфо-функциональных особенностей эндометрия разработан и научно обоснован дифференцированный алгоритм обследования, лечения и реабилитации пациенток с момента эвакуации плодного яйца из полости матки, который по сравнению с пациентками, отказавшимися от реабилитации, повышает ( $p<0,05$ ) эффективность терапии (уменьшение клинических жалоб) в 5,6 раза, частоту наступления самопроизвольной беременности в течение 2 лет наблюдения - в 2,75 раза.

**Gurbangeldiyeva Jeren Charyevna(Turkmenistan)**

**REHABILITATION OF WOMEN AFTER MISSED ABORTION  
ON A PHASE OF PREGRAVID OBSERVATION**

The research is devoted to rehabilitation of female reproductive health after missed abortion. Basing on the study of morphological and functional features of the

endometrium there was developed and scientifically based the algorithm of differentiated examination, treatment and rehabilitation of patients after uterine evacuation of fetus. Efficiency was detected in the treated patients, which is compared with the patients who refused to rehabilitation; the effectiveness of therapy ( $p < 0,05$ ) increases (clinical complaints were reduced) 5.6 times. The frequency of spontaneous occurrence of pregnancy during the monitoring for 2 years decreased 2.75 times.