

На правах рукописи

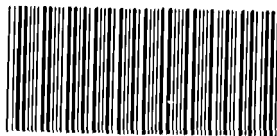
ГЕРАСИМОВА ОЛЬГА ПАВЛОВНА

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ НЕРАЗВИВАЮЩУЮСЯ
БЕРЕМЕННОСТЬ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



005556624

11 ДЕК 2014

**Москва
2014**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН).

Научный руководитель – профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, доктор медицинских наук, доцент **Игорь Николаевич Костин**.

Официальные оппоненты: руководитель акушерского физиологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области, доктор медицинских наук, профессор **Василий Алексеевич Петрухин**;

профессор Института профессионального образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор **Клара Георгиевна Серебrenникова**.

Ведущая организация – Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2014 года в 11 часов на заседании Диссертационного совета Д 212.203.01 при РУДН (117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6).

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

Автореферат размещен на сайте www.rudn.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2014 года.

Ученый секретарь Диссертационного совета
кандидат медицинских наук

М.Г. Лебедева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Среди проблем практического акушерства одно из первых мест по-прежнему занимает неразвивающаяся беременность (НБ) (Прилепская В.Н., 2014; Абжалилова А.Р., 2012; Donckers J., 2012), и в современных условиях сложной демографической ситуации особо актуальна и социально значима (Айрапетов Д.Ю., 2013; Салов И.А., 2010). По данным Росстата, в 2013 года Россия впервые за 22 года вышла на естественный прирост населения (+2300 человек) и суммарный коэффициент рождаемости поднялся до 1,7. По данным Федеральной службы государственной статистики, самым высоким в России он был с 1985-1989 гг. – 2,1.

7 мая 2012 года Президент РФ В.В. Путин подписал Указ № 606 «О мерах по реализации демографической политики РФ», который гласит: необходимо обеспечить повышение к 2018 году суммарного коэффициента рождаемости до 1,75 (официальный интернет-портал правовой информации <http://www.pravo.gov.ru>, от 7 мая 2012; «Собрание законодательства РФ» то 07.05.2012, №19 ст. 2343).

Частота самопроизвольного прерывания беременности в России достаточно высока – от 15% до 23% среди всех зарегистрированных беременностей, при этом около 80% репродуктивных потерь приходится на I триместр, а 25% из них составляет привычное невынашивание (Рустанович Ю.Г., 2012; Серов В.Н. 2014, Подзолкова Н.М. 2013; Дворецкая Е.В., 2012; Hand L., 2013). Самопроизвольно прерывается каждая пятая желанная беременность (Овсянникова Т.В., 2012; Радзинский В.Е., 2004). По данным Л.В. Степанян (2012) за последние пять лет частота НБ увеличилась в 4 раза.

Установлено, что риск потери беременности после первого выкидыша составляет 13-17%, тогда как после 2-х предшествующих самопроизвольных прерываний риск возрастает более чем в 2 раза и составляет 36-38% (Тетрашвили Н.К., 2008). У женщин, перенесших пять потерь беременностей в анамнезе, прогноз на последующую беременность крайне неблагоприятен (Shina A., Carp H.J., 2012).

Все женщины, имеющие даже одну неразвивающуюся беременность, нуждаются в проведении комплексного обследования, с последующей преградиварной подготовкой к беременности (Кулаковский В.А., 2009; Селихова М.С., 2012). Эффективность отдельных методик ведения пациенток, перенесших НБ в анамнезе, улучшающих исходы беременностей, доказана и изложена в опубликованных материалах (Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013; Милованов А.П., Серова О.Ф., 2011; Побединская О.С., 2011; Спирина Ю.В., 2009). Однако, необходимы исследования, позволяющие создать оптимальный алгоритм тактики ведения пациенток с НБ в анамнезе.

Цель исследования. Улучшить исходы беременности у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе.

Задачи исследования:

1. Изучить исходы повторных беременностей у женщин, перенесших НБ.
2. Установить факторы риска, ассоциированные с НБ.
3. Изучить структурные особенности эндометрия у женщин с НБ в анамнезе.

4. Обосновать дифференцированный подход к обследованию женщин после НБ на основании морфологического состояния эндометрия в прегравидарном периоде.
5. Оценить исходы беременности после дифференцированной прегравидарной подготовки.
6. Разработать алгоритм ведения пациенток с НБ в анамнезе.

Научная новизна. Патоморфологическое исследование материала после НБ выявило основные патогенетические механизмы развития НБ – доминирующие причины («воспаление», «НЛФ», «геморрагические нарушения»), которые являются основой дифференцированного обследования, лечения и контроля эффективности прегравидарной подготовки.

Практическая значимость. Проведенный комплекс патоморфологических и клинических исследований у женщин с НБ в анамнезе позволил разработать алгоритм ведения пациенток с НБ в анамнезе. Для верификации причины НБ и рационального обследования пациенток обоснована необходимость проведения патоморфологического исследования эндометрия до лечения, а также после проведенного лечения – для контроля эффективности проведенного лечения.

Для контроля эффективности лечения впервые предложена триада тестов и она состоит: из пайпель-биопсии эндометрия на 7-8 дни цикла при воспалительной доминирующей причине НБ, и – за 2-3 дня до предполагаемой менструации при доминирующей причине НЛФ и геморрагические нарушения; УЗИ органов малого таза в день забора пайпель-биопсии с определением толщины эндометрия, наличия желтого тела в яичниках, исследование глубины кровотока в разных слоях матки от аркуатных до спиральных артерий; определение уровня прогестерона на 24-26 день цикла.

Предложенная нами тактика ведения пациенток с НБ в анамнезе позволила увеличить благоприятные исходы беременностей до 92,3%.

Положения, выносимые на защиту:

1. Ассоциированными факторами риска НБ является возраст женщины старше 30 лет, перенесенные детские инфекционные заболевания, в частности хронический тонзиллит, хронические соматические заболевания, осложненный акушерский анамнез.
2. После постановки диагноза НБ всегда следует проводить тщательное патоморфологическое исследование материала с выделением доминирующей причины НБ.
3. Дифференцированный подход к обследованию по НБ на основании выделенной доминирующей причины по морфологическому признаку позволяет целенаправленно проводить патогенетическую прегравидарную подготовку.
4. Проведение контроля эффективности проведенного лечения с помощью триады тестов: пайпель-биопсии эндометрия – при доминирующей воспалительной причине на 7-8 дни менструального цикла, при НЛФ и геморрагических нарушениях за 2-3 дня до предполагаемой менструации; УЗИ органов малого таза с измерением толщины эндометрия, диаметра желтого тела, исследованием кровоснабжения матки и желтого тела на 24-26 дни менструального цикла; измерения показателя гормона прогестерона в

периферической крови, позволяет повысить вероятность вынашивания беременности до доношенного срока на 22%.

Личное участие автора. Автором самостоятельно разработан план, программа исследования, определены базы и объекты исследования, авторская анкета, проведен сбор материала по теме диссертации, выполнена систематизация, статистическая обработка и анализ полученных результатов. Осуществлено научное обоснование, разработка и внедрение комплекса мероприятий в учебный процесс и практическое здравоохранение. Доля личного участия составила более 90%.

Апробация диссертации. Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН в рамках основного направления научной деятельности кафедры «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Результаты и материалы работы доложены и одобрены на X Международной научно-практической конференции «Наука и современность-2011» (11 апреля 2011 г., Новосибирск), I Международном Конгрессе по перинатальной медицине, посвященному 85-летию академика РАМН В.А. Таболина, и VI Ежегодном Конгрессе специалистов перинатальной медицины (16-18 июня 2011 г., г. Москва), на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (14 мая 2014, г. Москва).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 3 печатных работы, в том числе две в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Внедрение результатов работы в практику. Материалы и результаты диссертации используются в практической работе на клинических базах кафедры и в учебном процессе в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» (акт внедрения кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 6 глав: обзор литературы (глава I), материалы и методы исследования (глава II), результаты собственных исследований (главы III, IV, V), а также обсуждения полученных результатов (глава VI), выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 160 источников, в том числе 58 – иностранных авторов. Работа изложена на 144 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц, иллюстрирована 29 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Программа, объект, материалы и методы исследования

Для реализации цели и выполнения поставленных задач исследования клиническая часть работы была выполнена в отделении невынашивания коммерческой клиники ООО «Диамед-Эстейт» г. Москвы (генеральный директор – Масалин Ю.М., главный врач – акушер-гинеколог Камлыгина Л.Б.).

Нами было обследовано 118 женщин с НБ в анамнезе, которые были разделены на две группы.

В первую (основную) группу вошли 78 женщин, обратившиеся в клинику в период с 2006-2012 гг., и давшие свое согласие на предложенный нами план обследования, лечения и проведение контрольных лабораторных и морфологических анализов после прегравидарной подготовки к планируемой беременности.

Во вторую (контрольную) группу вошли 40 женщин с этим же диагнозом, наблюдавшихся в период с 2001-2005 гг. Пациентки этой группы обследовались по стандартам ЖК и были отобраны эмпирическим путем для проведения сравнительного анализа.

В обеих группах диагноз НБ был выставлен на основании двукратного УЗИ и подтвержден патоморфологическим исследованием после вакуум аспирации содержимого полости матки. Патоморфологическое исследование соскобов у женщин основной группы с детализацией возможных причин НБ проводилось в Научно-исследовательском институте морфологии человека Российской академии медицинских наук (ФГБУ «НИИМЧ» РАМН) (руководитель лаборатории патологии женской репродуктивной системы доктор медицинских наук, член-корреспондент РАЕН, профессор Андрей Петрович Милованов). У женщин контрольной группы – в лабораториях, прикрепленных к городским муниципальным медицинским учреждениям, где производили инструментальное выскабливание стенок полости матки после констатации НБ. Исследование в обеих группах проводилось в 3 этапа:

- обследование;
- прегравидарная подготовка;
- контроль проведенного лечения.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Особенности обследования женщин в основной группе. Материал, полученный в результате выскабливания стенок полости матки по поводу НБ, промывали от лишней крови, фиксировали в 10% нейтральном формалине. Материал заливали в парафин, готовили срезы, окрашивали их гематоксилином и эозином.

Если в исследованном материале преобладали характерные признаки острого абсцедирующего или хронического эндометрита, то в таком случае выделяли доминирующую причину – «воспаление»; если преобладали признаки слабой или недостаточной децидуализации стромы париетального эндометрия и маточно-плацентарной области – «НЛФ»; при обнаружении массивного тромбоза микрососудов в париетальном эндометрии и ретрохориальной гематомы – «геморрагические нарушения».

План обследования у женщин основной группы формировался на основании полученных результатов морфологического исследования, жалоб, данных осмотра, анамнеза, а у женщин контрольной группы – только на основании жалоб, осмотра и анамнестических данных.

Лабораторные исследования проводились в нескольких лабораториях г. Москвы. Основные – лаборатории ООО «Витал» клиники Диамед-Эстейт (лицензия №77-01-002682). А также в других лабораториях г. Москвы, прикрепленных к клинике Диамед-Эстейт: НО УОУПП «Уния» (лицензия № ЛО-77-01-003126) и ООО «МЦ «ФертиЛаб» (лицензия №ЛО-77-01-003840).

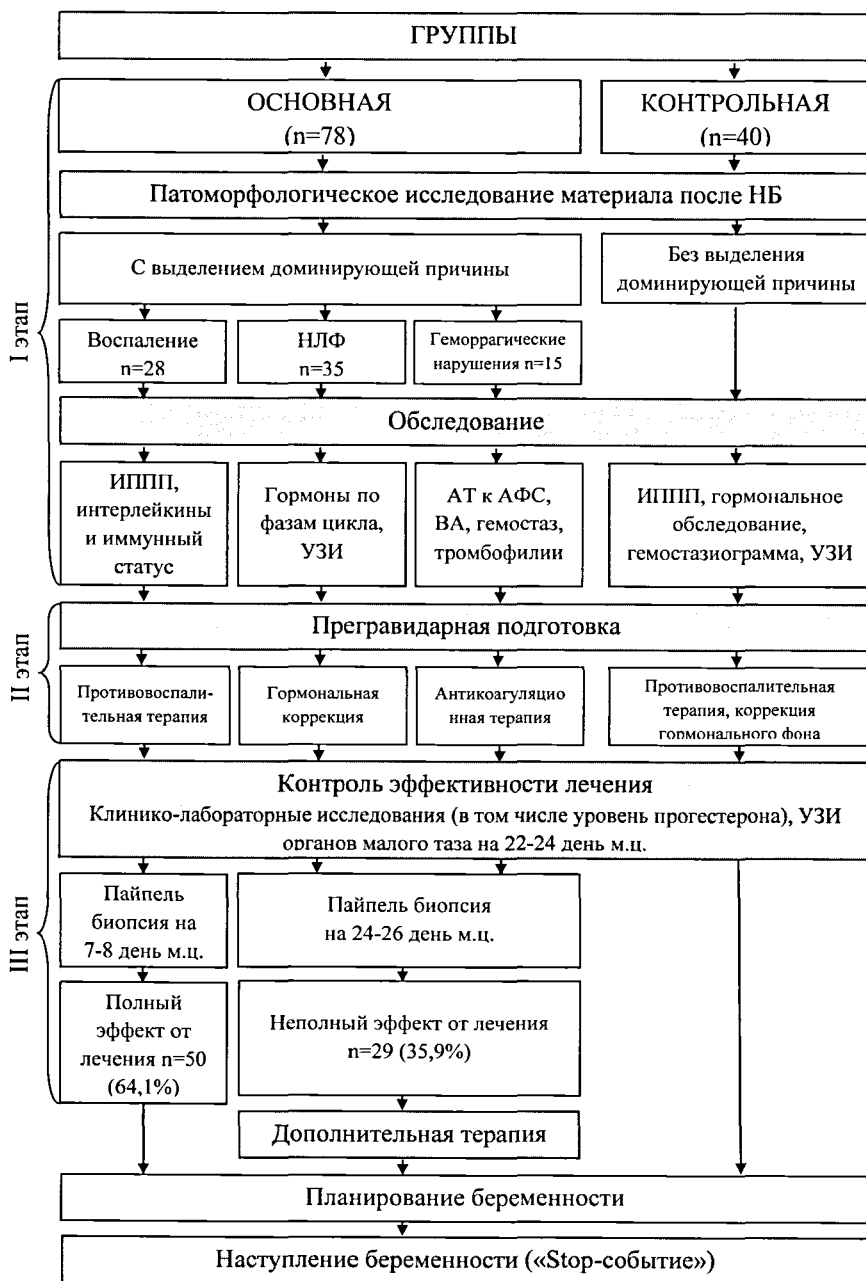


Рис. 1. Дизайн исследования

УЗИ органов малого таза проводилось на аппарате фирмы Medison SA-6000 CMT (Южная Корея) с использованием датчика СЗ-7ER для абдоминального исследования и трансвагинального датчика ЕС 4-9ED. Для оценки состояния эндометрия и его структуры, УЗИ проводилось дважды – в I и II фазы менструального цикла. С помощью доплерометрии измеряли скорость кровотока в сосудах миометрия и яичников.

Преграavidарная подготовка. Женщинам контрольной группы преграavidарная подготовка проводилась на основании результатов лабораторных исследований, анамнеза, осмотра специалистов. Назначения чаще имели стандартный характер: антибактериальная, противовоспалительная терапия; циклическая витаминотерапия; коррекция гормонального фона. При отсутствии противопоказаний проводилась физиотерапия (магнитотерапия, электрофорез).

В основной группе преграavidарная подготовка была направлена на устранение доминирующей причины НБ по морфологическому признаку. Так же при назначении лечения учитывались полученные данные анамнеза, осмотра, лабораторных исследований. Схема лечения разрабатывалась для каждой пациентки индивидуально на 3-6 месяцев.

Особенности контроля эффективности проведенного лечения. В контрольной группе проводилось УЗИ органов малого таза на 24-26 дни менструального цикла, контрольный мазок на флору, выборочно определяли показатели гормонов.

В основной группе после лечения всем женщинам проводили «контрольную триаду»: УЗИ органов малого таза с оценкой кровотока в эндометрии, измерение уровня прогестерона в крови, пайпель-биопсию эндометрия, а также – контроль лабораторных показателей в зависимости от их значений, полученных на первом этапе обследования.

Аспирация (пайпель-биопсия эндометрия) выполнялась с помощью вакуум-аспиратора «Iras MVA Плюс», с использованием канюли диаметром 3 мм и проводилась в разные фазы цикла: у пациенток с доминирующей причиной «воспаление» – на 7-8 день менструального цикла; с «геморрагическими нарушениями» и «НЛФ» – на 24-26 день менструального цикла, либо за 2-3 дня до начала менструации.

Для создания базы данных и математической обработки статистического материала в качестве основного программного обеспечения выбран пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA for Windows, Release 6.0 компании StatSoft Inc., США (1993) (серийный номер AXAR802D898511FA).

Каждому атрибутивному признаку статистической единицы, отводилась одна переменная в созданной базе данных, позиции по которым шифровали традиционным способом (0, 1, 2, 3...). В случае выделения двух и более позиций (ответов) на один вопрос отводили отдельную переменную с кодировкой 0 или 1. Количественные признаки заносили в базу данных без изменений.

Для количественных показателей вычислены основные описательной статистики (средняя арифметическая, ошибка репрезентативности, среднее квадратичное отклонение). Критическим значением было принято $p=0,05$.

Для анализа качественных признаков выборочной совокупности созданы сводные таблицы по каждому параметру анкеты. Для оценки достоверности различий

в распределении качественных показателей вычислялся критерий согласия χ_2 (хи-квадрат). Визуализацию распределения параметров в группах проводили с помощью частотных гистограмм, круговых диаграмм, линейных графиков.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ анамнестических данных и исходы беременностей проводили между основной и контрольной группами. Полученные данные лабораторных, морфологических исследований на этапе обследования, а также результате проведенного контроля эффективности прегравидарной подготовки, исходы беременностей анализировали в основной группе по доминирующей причине НБ и по количеству перенесенных НБ в анамнезе.

Средний возраст женщин основной группы составил $29,5 \pm 4,3$ года, в группе сравнения – $28,6 \pm 3,5$ года. Наибольшее число женщин в основной и контрольной группах имели высшее образование (60,3% и 65,0% соответственно). Одна треть женщин на момент вынашивания беременности были учащимися, а каждая четвертая – начала трудовую деятельность. По семейному положению на момент вынашивания беременности женщины в обеих группах в большинстве случаев состояли в браке: в основной – 75 (96,1%), в группе сравнения – 35 (87,5%). У всех трех женщин основной группы, не состоявших в браке, морфологической причиной НБ было воспаление.

При изучении инфекционных заболеваний, перенесенных в детстве, выявлена высокая накопленная частота (количество перенесенных заболеваний) заболеваемости в обеих группах (224,8% и 247,5%). В период становления репродуктивной системы каждая пациентка перенесла от 2-х до 5-ти детских инфекций. Женщины с причиной «геморрагические нарушения» основной группы имеют наибольшую накопленную частоту инфекционных заболеваний, перенесенных в пре- и пубертатном периодах (257,2%). Каждая пятая пациентка перенесла тонзилэктомию в основной группе, а в контрольной – каждая шестая.

При анализе структуры экстрагенитальной заболеваемости накопленная частота оказалась выше у женщин с доминирующей причиной «геморрагические нарушения» (266,6%) по сравнению с женщинами с причинами «НЛФ» и «воспаление» (205,6% и 192,8% соответственно). У них же в 2 раза чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной системы, неспецифические хронические заболевания легких. Полученные нами данные согласуются с данными исследователей, указывающие на влияние экстрагенитальной патологии на невынашивание (Рустанович Ю.Г., 2012; Доброхотова Ю.Э., Затяжкин Н.Г., 2012).

Накопленная частота гинекологической заболеваемости в основной группе в 1,3 раза выше, чем в контрольной. Диагноз хронический эндометрит, сальпингоофорит, эндометриоз, вторичное бесплодие в основной группе встречаются в два раза чаще, чем в контрольной. Оперативные вмешательства на матке и придатках были проведены у каждой 5-ой женщины в контрольной группе, а в основной – уже у каждой третьей. Это подтвердило и морфологическое исследование: почти половина женщин из подгруппы «воспаление» (42,9%) имели в анамнезе оперативные вмешательства. Накопленная частота гинекологической заболеваемости у женщин основной группы с выделенной доминирующей причиной «воспаление» составила 389,4%, с «НЛФ» – 320,0%, с «геморрагическими нарушениями» – 246,7%.

Полученные результаты подтверждают данные многих авторов, выделяющих персистенцию внутриматочной инфекции различной этиологии, как один из основных факторов риска НБ (Пестрикова Т.Ю., 2013; Ящук А.Г., 2013; Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013).

В основной группе пациенток с двумя и более НБ в анамнезе почти в 1,5 раза больше, чем в контрольной (78,2% и 47,5% соответственно). В обеих группах выявлена высокая частота искусственного прерывания первой беременности: в основной группе – 26,9%, в контрольной – 27,5%, причем реабилитация практически никому не проводилась (3% и 2% соответственно). Наши данные согласуются с высказыванием Радзинского В.Е. на Международном конгрессе «Ранние сроки беременности» о том, что в настоящее время, к сожалению, приоритет отдается прегравидарной подготовке, а не реабилитации после аборта, неразвивающейся и внематочной беременностей (Радзинский В.Е., 2012).

Клинико-морфологические особенности НБ. Женщин с причиной «воспаление» было 28 (35,9%), с «НЛФ» – 35 (44,9%), «геморрагические нарушения» – 15 (19,2%). Итого в основную группу вошли 78 женщин.

Количество НБ в анамнезе у женщин с выделенной причиной «воспаление» распределилось следующим образом: с I НБ – 10 (14,1%) ($p < 0,05$ между подгруппами основной группы), с 2-мя НБ – 18 (21,8%) женщин. Эндометрит, как доминирующая причина, диагностирован у 28 женщин. Эндометрит имеет два патоморфологических варианта: острый абсцедирующий у 12 женщин и хронический – у 16. Лабораторные исследования подтвердили у данной когорты женщин наличие наибольшего количества смешанных инфекций бактериально-вирусного происхождения: ВПГ II типа – 85,2%, ЦМВ – 66,8%, Эпштейна-Барра – 77,1%, по сравнению с женщинами с «геморрагическими нарушениями» и «НЛФ»: ВПГ I типа – 62,6%, ЦМВ – 55,5%, Эпштейна-Барра – 58,7%. А хламидийная инфекция и трихомониаз были выявлены только у женщин с причиной «воспаление» (3,2% и 6,7% соответственно).

Женщин с доминирующей причиной «НЛФ» в нашем исследовании было выявлено 35 (44,9%): с 1-ой НБ – 5 (6,4%), с двумя и более – 30 (38,5%).

У 26 (74,3%) женщин с нарушенным менструальным циклом отмечалось его укорочение на 5-6 дней у 11 (31,4%) женщин, удлинение до 6-8 дней – у 15 (42,9%). При сопоставлении с клинико-лабораторными данными выявлены гормональные нарушения в виде гипопункции яичников (гипоэстрогения, НЛФ), гиперандрогения, гиперпролактинемия, а также нарушения функции щитовидной железы. Зачастую гормональный дисбаланс имел смешанный характер. По данным Н.М. Поздняковой (2012) в структуре гормональных нарушений гиперандрогения составляет 21-48%, что согласуется и с нашими данными: гиперандрогения выявлена у 10 (28,6%) женщин с двумя НБ в анамнезе.

С причиной «геморрагические нарушения» было выявлено наименьшее число пациенток 15 (19,2%), однако их акушерско-гинекологический анамнез был более отягощен. С одной НБ в анамнезе были только две женщины (2,6%), с двумя и более – 13 (16,7%) ($p < 0,05$ между подгруппами основной группы), а каждая третья из них (6,4%) имела по четыре НБ в анамнезе, в том числе двое (2,6%) – антенатальную гибель плода при доношенном сроке. Реологические нарушения в виде гиперфункции тромбоцитов, наличие антител к фосфолипидам, изменение в гемостазиограмме выявлены практически у всех женщин с двумя и более НБ в анамнезе. По данным

литературы антитела к фосфолипидам встречаются у 40% женщин с НБ (Соловьева А.В., 2012). Показательным явилась накопленная частота антител к фосфолипидам у женщин с «геморрагическими нарушениями», она превышает в 1,8 раза частоту в подгруппе «воспаление» и в 2,5 раза – в подгруппе «НЛФ».

Таким образом, совокупность данных морфологического исследования с выделением доминирующей причины НБ, клинико-лабораторных исследований, дополнительных методов обследования (УЗИ) позволило сделать вывод, что любая НБ имеет в своем патогенезе какую-то доминирующую причину, но практически всегда патогенез развития этого осложнения имеет несколько взаимодействующих механизмов, упущение которых в алгоритмах обследования и лечения может не привести к желаемому результату.

Результаты проверки эффективности лечения в основной группе. Мы предлагаем использовать «триаду тестов», которая на наш взгляд не затратна и не сложна в выполнении, но достаточна информативна:

а) пайпель-биопсия эндометрия на 7-8 день менструального цикла у женщин с доминирующей причиной «воспаление» и за 2-3 дня до предполагаемой менструации у женщин с причинами «НЛФ» и «геморрагические нарушения»;

б) УЗИ во II фазу цикла с определением толщины и экзогенности эндометрия, измерение диаметра желтого тела и параметров кровотока в миометрии;

в) исследование уровня прогестерона в периферической крови.

У женщин с выделенной доминирующей причиной «воспаление» после проверки эффективности лечения каждая вторая нуждалась в дополнительной терапии. По результатам морфологического исследования, только у двоих женщин, перенесших две и более НБ, оставались признаки воспаления, у остальных отсутствовали. Однако клинико-лабораторные показатели, проведенные в позднесекреторную фазу цикла, выявили у каждой седьмой признаки НЛФ (толщина эндометрия ≤ 7 мм, диаметр желтого тела ≤ 16 мм, уровень прогестерона < 10 нг/мл), у каждой третьей – недостаточность рецепторного аппарата: при нормальных показателях прогестерона в крови > 10 нг/мл, полноценного диаметра желтого тела ≥ 16 мм – толщина эндометрий оставалась ≤ 7 мм.

Вышеизложенные данные подтверждают тот факт, что хронический эндометрит приводит к нарушению циклической трансформации эндометрия и рецептивности ткани (Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013).

Проверка эффективности прегравидарной подготовки у женщин с доминирующей причиной НЛФ выявило, что каждая третья нуждается в дополнительной терапии, причем каждая четвертая перенесла две и более НБ. Несмотря на положительную динамику клинико-лабораторных показателей: нормализация менструального цикла, гормонального фона, показателей УЗИ, в результатах контрольной пайпель-биопсии доминировала неполная или начальная прецидуальная реакция. Такая клиническая ситуация позволила предположить недостаточность рецепторного аппарата матки. В этом случае назначалась физиотерапия для стимуляции рецепции матки в сочетании с препаратами, содержащий прогестерон на 2-3 цикла. Далее на втором или третьем цикле за 2-3 дня до предполагаемой менструации вновь проводилась триада тестов, и, получив положительный результат от дополнительной терапии, женщинам было разрешено планировать беременность.

У женщин с геморрагическими нарушениями контроль эффективности лечения реологических изменений в периферической крови оценивали по лабораторным показателям и УЗИ (особое внимание уделялось наличию кровотока в миометрии). В контрольной пайпель-биопсии оказалось возможным оценить только готовность эндометрия к беременности в позднесекреторной фазе цикла, так как для предстоящей менструации в норме характерны гемореологические сдвиги (расслаивающиеся кровоизлияния стромы, тромбоз микрососудов). Пайпель-биопсия проводилась только при нормализации лабораторных показателей. У каждой четвертой женщины получен не полный эффект от прегравидарной терапии: выявлено отставание развития желез на 3-5 дней. Таким пациенткам назначался курс физиотерапии и с 16 по 25 день менструального цикла, препарат дюфастон на 2 цикла и только после этого рекомендовалось планировать беременность.

Исходы беременностей в основной группе. В результате проведенного лечения женщин из подгруппы «воспаление» 14 женщин из 28 получили хорошие результаты от лечения и забеременели. Каждая вторая из них имела две и более НБ в анамнезе. Родили в срок – 11 (78,6%); преждевременные роды произошли у 2 женщин (14,3%); НБ – 1 (7,1%). Второй половине (n=14) пациенток этой подгруппы по результатам морфологического и лабораторного контроля понадобился курс дополнительного лечения, после которого наступившая беременность закончилась срочными родами у 13 (92,9%) женщин, НБ – 1 (7,1%), преждевременных родов не было. Общее количество родов в срок в подгруппе «воспаление» – 85,8%, преждевременных родов – 7,1%, НБ – 7,1%.

У женщин из подгруппы «НЛФ» (n=35) эффективность от проведенного лечения составила 68,6% (n=24), причем три женщины были с одной НБ, 21 – с двумя и более НБ в анамнезе. Беременность наступила в первые 3-6 месяцев после лечения и завершилась родами в срок – у 21 (87,5%) женщины, преждевременными родами – у 2-х (8,3%), НБ – у 1 (4,2%). Дополнительный курс лечения проводили у 11 (31,4%) женщин. У десяти повторно пролеченных женщин наступившая беременность завершилась родами в срок, и у одной – НБ на сроке 6-7 недель. Общее количество родов в срок в подгруппе «НЛФ» – 88,6%, преждевременных родов – 5,7%, НБ – 5,7%.

У женщин из подгруппы «геморрагические нарушения» (n=15) хороший результат после проведенного лечения получен у 12 (80%) женщин, из них только двое с одной НБ. Родили в срок – 10 (83,3%), НБ – 1 (8,3%), самопроизвольный выкидыш произошел у одной пациентки (8,3%) на сроке 21 неделя. Только трем пациенткам с двумя и более НБ понадобилось дополнительное лечение. У всех троих беременность наступила в течении трех циклов после лечения и завершилась родами в срок. Общее количество родов в срок в подгруппе «геморрагические нарушения» – 86,6%, НБ – 6,7% (p<0,05), самопроизвольный аборт – 6,7% (p<0,05).

Дифференцированный подход к прегравидарной подготовке женщин с НБ в анамнезе, основанный на морфологическом исследовании эндометрия после прерывания беременности и в процессе лечения, позволяет улучшить исходы беременностей (роды в срок) у этого контингента женщин на 22,2%, а в отдельных случаях – на 27,9%. Индивидуальная дифференцированная предгестационная подготовка женщин с НБ способствовала благоприятному исходу беременности в 85,0% случаях у женщин с привычным невынашиванием, и в 94,0% случаях при одном эпизоде НБ в анамнезе.

В результате наших исследований мы получили благоприятные исходы беременности (роды в срок) в основной группе у 87,2% женщин, в контрольной – у 65,0%; преждевременные роды – 5,1% ($p < 0,05$) и 15,0%; НБ – 6,4% и 20,0% соответственно; самопроизвольный выкидыш – 1,3% ($p < 0,05$) в основной группе.

Таким образом, в основной группе в сравнении с контрольной, нам удалось повысить количество срочных родов почти в 1,5 раза, в 3 раза снизить частоту преждевременных родов и в 2,6 раза – количество НБ.

Наше исследование показало:

1) для всех известных морфологических причин НБ можно подобрать соответствующее корригирующее лечение;

2) использование триады тестов (пайпель-биопсия эндометрия, определение уровня прогестерона в периферической крови, УЗИ органов малого таза) позволяет достоверно убедиться в качестве проведенного лечения, готовности женщины к беременности и в итоге увеличить долю благоприятных исходов беременности до 92,3%.

Полученные результаты наших исследований позволили разработать алгоритм ведения пациенток, перенесших НБ в анамнезе (рис. 2).

ВЫВОДЫ

1. Риск потери повторной беременности у женщин с НБ в анамнезе составляет 15%, после двух НБ – возрастает в 2-2,5 раза. С увеличением числа НБ – прогноз исхода последующей беременности крайне неблагоприятен.

2. Факторами риска, ассоциированными с НБ, являются:

– возраст старше 30 лет (повышается риск развития осложнений беременности, обусловленных воспалительными изменениями и геморрагическими нарушениями); накопленная частота соматической заболеваемости у женщин с привычным невынашиванием в 2 раза выше, чем у женщин с одной НБ в анамнезе; у каждой третьей женщины с НБ выявлен хронический эндометрит;

– многочисленные перенесенные инфекционные заболевания в детстве, влияющие на репродуктивную функцию женщины;

– прерывание первой беременности (искусственный аборт, НБ) без соответствующей реабилитации.

3. Морфологическая картина соскобов у женщин после НБ представлена следующими доминирующими причинами: «воспаление» – 35,9%, «НЛФ» – 44,9% и «геморрагические нарушения» – 19,2%.

4. После дифференцированной прегравидарной подготовки, проведенной в зависимости от результатов морфологического исследования, на основании комплексной проверки полный эффект получен у 64,1% женщин, 35,9% – нуждаются в дополнительном лечении: каждая вторая – с воспалением, каждая третья – с НЛФ, каждая пятая – с геморрагическими нарушениями, что подтверждает необходимость проведения контрольной триады тестов для проверки эффективности прегравидарной подготовки.

5. Дифференцированный подход к обследованию, прегравидарной подготовке, контролю эффективности проведенного лечения у женщин, перенесших НБ,

позволяет увеличить количество срочных родов на 22,2%, уменьшить количество преждевременных родов в три раза, НБ – в 2,6 раза, таким образом, повысить частоту благоприятных исходов беременности до 92,3%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Обследование у пациенток с НБ должно начинаться с патоморфологического исследования абортного материала с выделением доминирующей причины: «воспаление», «НЛФ», «геморрагические нарушения».

2. Клинико-лабораторные исследования и прегравидарную подготовку необходимо проводить с учетом выявленной доминирующей морфологической причины НБ:

– «воспаление» – инфекционный скрининг: обследование на инфекции методом ПЦР (хламидийная, микоплазменная, герпетическая и ЦМВ инфекции, TORCH-комплекс), исследование интерферонового и иммунного статуса (CD 56, НК-клетки). При идентификации воспалительного агента показана соответствующая противовоспалительная, противовирусная и иммуномодулирующая терапия с подбором индукторов интерферона. У женщин с привычным невынашиванием необходимо назначать гестагены во II фазу менструального цикла для профилактики НЛФ, физиотерапевтические процедуры для восстановления рецепторного аппарата матки;

– «НЛФ» – гормональный скрининг (в I фазу, на 5-7 день цикла – ФСГ, ЛГ, эстрадиол, пролактин, тестостерон, ДГЭА, 17-ОП прогестерон; во II фазу, на 22-24 день цикла – прогестерон), УЗИ по фазам цикла для измерения толщины эндометрия, диаметра желтого тела и кровотока в слоях матки. При выявленных нарушениях проводить дифференцированную гормональную коррекцию причины НЛФ;

– «геморрагические нарушения» – исследование гемостаза (фибриноген, АЧТВ, РФМК, D-димер, ПТИ), определение антител к АФС, наличие наследственных и приобретенных тромбофилий. При выявлении серьезных отклонений показано лечение у гематолога.

3. После проведения прегравидарной подготовки необходимо провести контроль эффективности лечения. Проверить динамику лабораторных показателей которые были изменены до лечения. Использовать триаду тестов у всех женщин с НБ в анамнезе:

– пайпель-биопсию эндометрия (с воспалительной причиной – на 7-8 день цикла, с НЛФ и геморрагическими нарушениями за 2-3 дня предполагаемой менструации);

– определение уровня прогестерона в крови во II фазу менструального цикла;

– УЗИ органов малого таза на 24-26 день менструального цикла (измерить толщину эндометрия, диаметр желтого тела, оценить внутриорганный кровоток).

4. Планирование беременности возможно только при получении положительных результатов всех контрольных тестов эффективности прегравидарной подготовки.

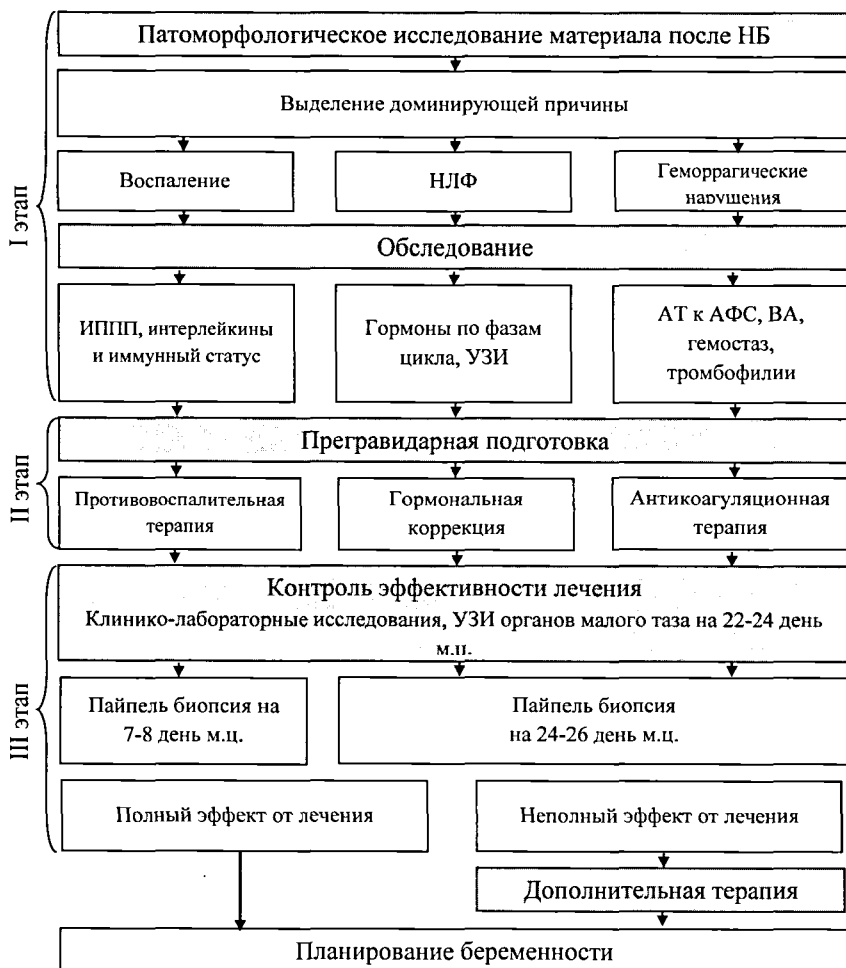


Рис. 2. Алгоритм ведения пациенток с невынашиванием беременности

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Герасимова О.П., Милованов А.П. Клинико-морфологический контроль эффективности прегравидарного лечения женщин с неразвивающейся беременностью // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология»**. – 2009. – №7. – С.76-78.
2. Герасимова О.П., Милованов А.П. Роль морфологического контроля эффективности прегравидарного лечения женщин с неразвивающейся беременностью // **«Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии»**: Сб. научных трудов ГУНИИМЧ РАМН. – М., – 2008. – С. 27-29.
3. Милованов А.П., Герасимова О.П. Клинико-морфологический контроль эффективности прегравидарного лечения женщин после неразвивающихся беременностей // **«Акушерство и гинекология»**. – 2013. – № 5. – С.87-90.
4. Герасимова О.П. Соавтор. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности: руководство для врачей / Под редакцией Милованова А.П., Серовой О.Ф. – Производственно-издательский комбинат ВИНТИ, 2011. – 214 с.

Герасимова Ольга Павловна (Россия)

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ
НЕРАЗВИВАЮЩУЮСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ**

Диссертационное исследование посвящено улучшению исходов беременностей у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе. Доказано, что при морфологическом исследовании соскобов после неразвивающейся беременности необходимо выделять доминирующую причину ее прерывания, и на основании полученных результатов проводить дифференцированное обследование и лечение. Показана эффективность использования контрольной триады тестов после проведения прегравидарной подготовки. Разработан алгоритм тактики ведения пациенток с неразвивающейся беременностью в анамнезе, позволяющий увеличить благоприятные исходы беременности.

Gerasimova Olga Pavlovna (Russia)

**CLINICOMORPHOLOGICAL EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF
PREGRAVID PREPARATION OF WOMEN AFTER MISSED ABORTION**

The study is devoted to improving the pregnancy outcomes in women after missed abortion. It is proved that during the morphological study of scrapings after missed abortion is necessary to determine the dominant cause of interruption, and on the basis of the results obtained to carry out a differentiated examination and treatment. The efficiency of the triple test control of pregravid preparation was demonstrated. The algorithm of management of women after missed abortion was developed. The proposed algorithm is allowed to improve pregnancy outcomes.

Заказ № 37-Р/11/2014 Подписано в печать 12.11.14 Тираж 50 экз. Усл. п.л. 0,8

ООО "Цифровичок", г. Москва, Большой Чудов пер., д.5
тел. (495)649-83-30



www.cfr.ru ; e-mail: zakpark@cfr.ru