

ДРУЖИНИНА АЛЕНА ЮРЬЕВНА

**РЕАБИЛИТАЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕНЩИН С
НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТЬЮ В АНАМНЕЗЕ**

14.01.01 — акушерство и гинекология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2020

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

СОЮНОВ Мухаммедназар Аманович

Официальные оппоненты:

ЛЕБАКОВ Сергей Александрович - доктор медицинских наук, профессор (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, кафедра акушерства и гинекологии, заведующий кафедрой

ШАЛИНА Раиса Ивановна - доктор медицинских наук, профессор (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации), кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, профессор кафедры

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится « 24 » марта 2021 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.06, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20 стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

АКУЛЕНКО Лариса Вениаминовна

Актуальность проблемы

В настоящее время частота неразвивающейся беременности (НБ) остается стабильно высокой и тенденции к ее снижению нет (Селихова М.С, 2012). Считается, что в статистику не входят большое количество очень ранних и субклинически протекающих выкидышей (Алексеев В.Б., 2015).

В последние годы выявлены многочисленные факторы, участвующие в патогенезе развития различных осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов. Но, даже, при исключении генетических, эндокринных, анатомических, гемостазиологических нарушений и/или при их коррекции не всегда удается установить причину НБ (Савельева Г.М, 2017; Герасимова О.П. 2014; Сухих Г.Т., Сидельникова В., 2019; Радзинский В.Е., 2015).

Исследования показали, что у 94% женщин, перенесших НБ, наблюдаются психоэмоциональные нарушения, снижается социальная адаптация, профессиональная активность, повышается частота разводов, то есть, проблема НБ является не только медицинской, но и социальной (Алексеев В.Б., 2015).

В настоящее время общепризнана необходимость незамедлительного прерывания НБ при любом сроке гестации, поскольку длительная внутриутробная задержка плодного яйца на фоне угнетения сократительной деятельности матки сопровождается высоким риском развития воспалительных и гемостазиологических осложнений (Гурбангельдиева Д.Ч., 2015).

К сожалению, до настоящего времени, как в нашей стране, так и во многих других странах, традиционной тактикой при НБ остаётся хирургическая эвакуация продуктов зачатия (Селихова М.С., 2012).

Дополнительное повреждение структурно и функционально неполноценного эндометрия, риск развития возможных осложнений хирургического аборта и риск, связанный с наркозом, ставят под угрозу репродуктивный потенциал женщин. Поэтому чрезвычайно актуальны вопросы бережного опорожнения полости матки при НБ в I триместре с использованием современных щадящих технологий медикаментозного аборта (Гурбангельдиева Д.Ч., 2015).

Зная причины и патогенез эмбриональных потерь, можно целенаправленно проводить патогенетическое лечение и реабилитацию пациенток, перенесших НБ (Радзинский В.Е., 2015).

Поскольку, НБ независимо от основной причины остановки гестации у 100% пациенток сочетается с хроническим эндометритом, после опорожнения полости матки необходимо немедленное лечение с последующим восстановлением структурно-метаболических характеристик эндометрия и тщательная прегравидарная подготовка к следующей беременности (Рудакова Е.Б., 2015).

Дополнение медикаментозного лечения физиотерапией на раннем этапе предотвращает или снижает выраженность воспаления и потенцирует репаративную пластическую регенерацию эндометрия (Буничева Н.В., 2016).

Гормональная терапия после прерывания беременности способствует восстановлению структуры, секреторной функции и рецептивности эндометрия (Савельева Г.М., 2017).

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные диагностике, лечению и реабилитации пациенток с НБ в анамнезе (Буничева Н.В., 2016; Гурбангельдиева Д.Ч, 2015; Радзинский В.Е, 2015, Рудакова Е.Б., 2015), частота обращений семейных пар с повторной потерей желанной беременности к врачам увеличивается (Селихова М.С., 2012).

Несмотря на сложность и актуальность проблемы, на сегодняшний день нет единого алгоритма ведения пациенток с НБ (Рудакова Е.Б., 2015).

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности создания и внедрения новых организационных и медицинских технологий восстановления здоровья женщин после НБ с целью снижения репродуктивных потерь.

Цель исследования

Улучшить исходы беременности у женщин с неразвивающейся беременностью в анамнезе.

Задачи исследования

1. Выявить особенности репродуктивного здоровья пациенток с НБ в анамнезе.
2. Определить морфо-функциональные изменения в эндометрии после НБ.
3. Оценить частоту и структуру микрофлоры цервикального канала у пациенток после НБ.
4. Сравнить влияние метода опорожнения полости матки при НБ на репродуктивную функцию женщин в будущем.
5. Определить эффективность реабилитационных мероприятий у женщин после перенесенной НБ в учреждениях практического здравоохранения.

Научная новизна

Установлены факторы, характеризующие репродуктивное здоровье пациенток с НБ, предрасполагающие к развитию хронического эндометрита и НБ. К ним относятся высокая частота в анамнезе: детских инфекционных заболеваний (на каждую женщину – 1,0), самопроизвольных выкидышей и неразвивающихся беременностей (53,2%), соматических и гинекологических заболеваний (44,6 и 76,4% соответственно), воспалительных заболеваний органов малого таза (57,9%) и хирургических вмешательств (среднее число операций на 1 пациентку – 1,2).

Предложена научная гипотеза о возможности профилактики нарушений репродуктивной функции у пациенток с НБ путем выбора оптимального метода опорожнения полости матки от тканей гестации (вакуумная аспирация или медикаментозный метод) и комплексной реабилитации, включающей антибиотикотерапию (по показаниям), средства с противовоспалительным действием, физиотерапию.

Показано, что при использовании вакуумной аспирации для опорожнения полости матки при НБ частота срочных родов при последующей беременности статистически значимо выше по сравнению с кюретажем (78,5% против 60%; $p=0,04$ соответственно), равно как и при использовании медикаментозного метода (100% против 63,6%; $p=0,05$ соответственно).

Впервые на основе статистического анализа динамики клинико-функциональных и лабораторных показателей у женщин, получавших комплексную реабилитацию после НБ в условиях учреждения практического здравоохранения, а также катамнезических данных о частоте наступления беременностей и их исходов, доказана ее эффективность. Так, проведение реабилитационного лечения способствуют статистически значимо более быстрому наступлению беременности (в среднем в течение 1-6 против 6-12 месяцев у женщин без реабилитации, $p<0,05$) и способствует ее завершению своевременными родами у 82,8% пациенток против 54,2% среди пациенток не получавших реабилитацию, $p<0,001$.

Доказана перспективность использования в науке и практике идеи реабилитации в целях восстановления репродуктивной функции, дополняющей современную научную концепцию о патогенезе хронического эндометрита, как ведущего фактора нарушения репродуктивной функции у женщин перенесших НБ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Нами была доказана взаимосвязь между факторами, характеризующими репродуктивное здоровье пациенток и развитием хронического эндометрита, что позволило разработать принципиально новый подход к комплексной реабилитации пациенток, перенесших НБ. Обоснована целесообразность комплексного реабилитационного лечения с использованием оптимального метода опорожнения полости матки от тканей гестации (вакуумная аспирация или медикаментозный метод), антибиотикотерапии (по показаниям), средств с противовоспалительным действием, физиотерапии, гормонотерапии.

Полученные в ходе исследования данные оценки эффективности реабилитации свидетельствуют о восстановлении репродуктивной функции у пациенток, что подтверждается более короткими сроками наступления беременностей и частотой своевременных родов по сравнению с пациентками, у которых реабилитация не применялась.

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что комплексная реабилитация применяется (региональный уровень) для получения новых результатов восстановления репродуктивной функции и увеличения частоты своевременных родов, что имеет большое значение для клинической практики в учреждениях здравоохранения.

Определены перспективы использования средств и методов реабилитации на практике, которая является доступной для медицинских организаций амбулаторного звена.

Создана модель эффективного применения новых знаний и разработаны практические рекомендации.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в период с 2016 по 2019 годы на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (заведующий кафедрой – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент АН РФ, д.м.н., проф. Радзинский В.Е.) – ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы (главный врач – д.м.н., проф. Шарапова О.В.) .

Лабораторные исследования проведены в клинической лаборатории ГКБ им. В.В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы и лабораториях, прикрепленных к клинике ООО «Альма-Дамо» (Клиника планирования семьи и репродукции «ИнТайм») (главный врач – Хестанова А.У., лицензия № ЛО-77-01-012416 от 02.06.2016 г).

Для выполнения поставленных задач исследования нами был проведен ретроспективный анализ 233 историй болезни женщин, поступивших в гинекологический стационар для оказания медицинской помощи с диагнозом «Неразвивающаяся беременность» в сроке от 5 до 22 недель гестации.

В I (основную) группу вошли 117 женщин, обратившиеся в клинику в период с 2016-2018 гг., и давшие свое согласие на предложенный план обследования и лечения.

Во II группу (контрольную) вошли 116 женщин с этим же диагнозом, наблюдавшихся в период с 2016-2018 гг. Пациентки этой группы также поступили в гинекологический стационар для оказания медицинской помощи с диагнозом «НБ», но обследовались по стандартам женской консультации и от реабилитационных мероприятий отказались.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст пациенток (18-49 лет); подтвержденный диагноз «НБ»; информированное добровольное согласие пациентки на проведение лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий;

Критерии исключения: соматические заболевания тяжелой и средней степени тяжести в стадии декомпенсации; острые инфекционные заболевания (в т.ч. острые респираторно-вирусные заболевания, воспалительные заболевания органов малого таза); умственная неполноценность или любые другие нарушения психического здоровья, затрудняющие процесс исследования; выявленная алкогольная или наркотическая зависимость; языковой барьер, затрудняющий работу с пациенткой при проведении исследования.

Дизайн исследования

Одномоментное ретроспективное поперечное когортное исследование.

При создании протокола исследования учитывались положения Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (пересмотр 59-й Генеральной ассамблеи WMA, Сеул, Южная Корея, 2008 г.), а также документа «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей» (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, 1964). Все этапы исследования были согласованы и одобрены этическим комитетом ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов" МНиО РФ (протокол № 24 от 21.09. 2017).

Программа исследования включала в себя клинико-анамнестическое, лабораторное и инструментальное обследование пациенток, на основании

которых проведена оценка результатов медицинской помощи пациенткам с НБ, которая была оказана в два этапа.

На I этапе при поступлении в стационар проводились: сбор анамнеза; оценка жалоб; клиническое и лабораторное исследование; удаление плодного яйца из полости матки (вакуум-аспирация содержимого полости матки, выскабливание стенок полости матки или медикаментозное опорожнение полости матки при помощи препаратов мифепристон в дозе 200 мг и мизопростол в дозе 400 мкг или 800 мкг) (Рисунок 1).

После хирургического опорожнения полости матки, ее содержимое подвергалось гистологическому исследованию.

На II этапе проводился курс реабилитационной терапии у пациенток I группы и оценка восстановления репродуктивной функции пациенток после лечения в течение 1 года.

Оценку состояния здоровья пациенток проводили при помощи анализа медицинской карты стационарного больного (ф.003/у). Выкопировка данных осуществлялась в специально разработанную и апробированную анкету.

Анализ анамнестических данных, гинекологического анамнеза и анализ репродуктивной функции. Особое внимание при сборе информации о прерывании предыдущих беременностей обращали на использованные методы опорожнения полости матки.

В обеих группах диагноз НБ был подтвержден на основании двукратного УЗИ, а также определения уровня ХГЧ в крови при поступлении в гинекологическое отделение.

В условиях стационара пациенткам были проведены стандартные лабораторные исследования в плановом порядке, УЗИ органов малого таза (на 1-3 сутки после хирургического, через 10-14 дней после медикаментозного опорожнения полости матки).

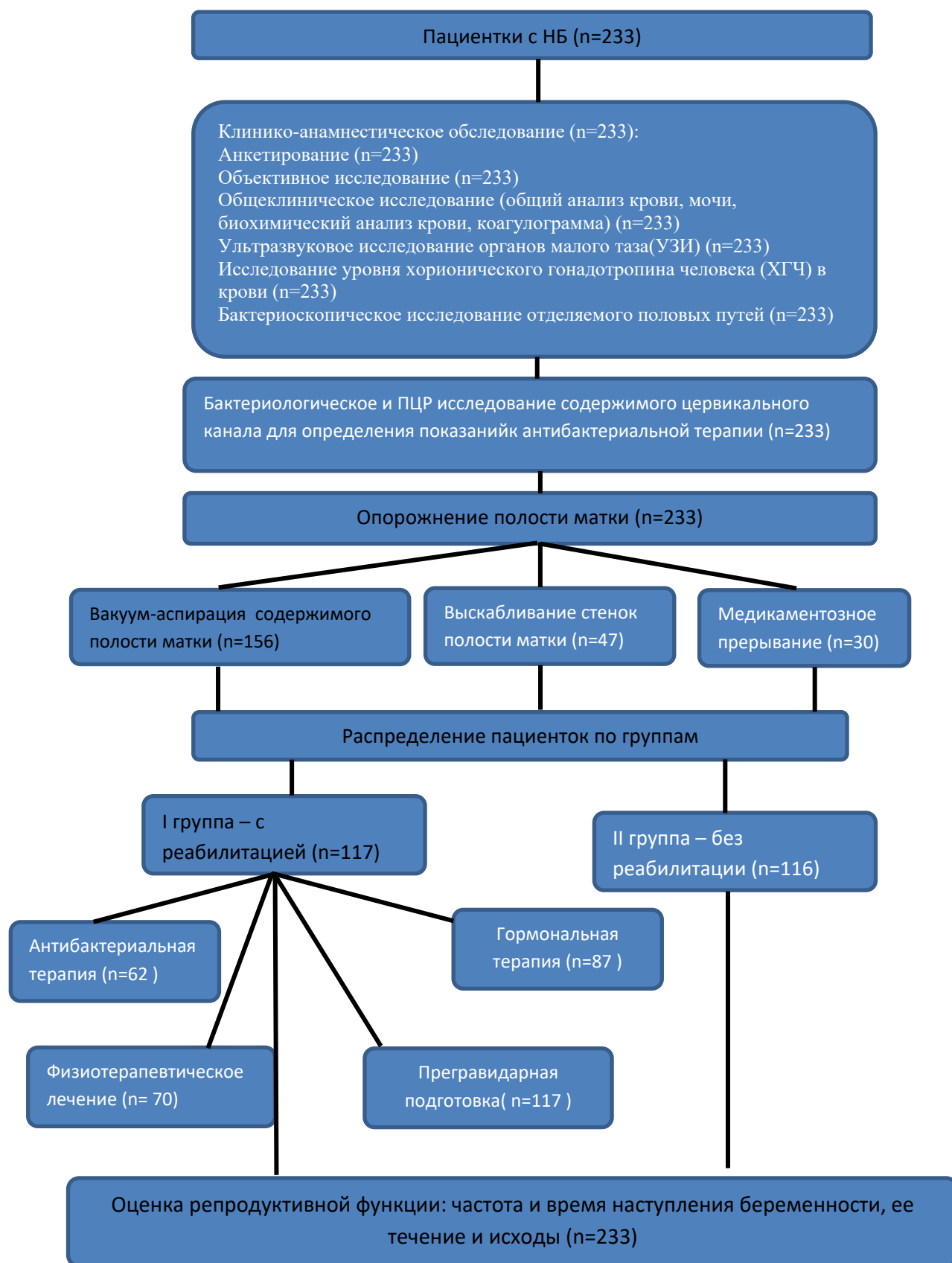


Рисунок 1. – Дизайн исследования

Согласно дизайну исследования, с целью определения воспалительного агента, использовались бактериоскопический и бактериологический методы, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

На основании полученных гистологических результатов, после выделенной доминирующей причины НБ, с учетом жалоб, данных осмотра, акушерско-гинекологического анамнеза, наличия сопутствующих соматических заболеваний, пациенткам были даны рекомендации для дальнейшего обследования и лечения в условиях женской консультации.

Методы лечения

Вакуум-аспирация содержимого полости матки и выскабливание стенок полости матки выполнялись по стандартной методике под внутривенной анестезией.

Медикаментозное опорожнение полости матки проводили согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) (2012 г.): мифепристон 200 мг орально, через 24-48 часов мизопростол 400 мкг орально или 800 мкг вагинально или сублингвально.

Показаниями для проведения антибактериальной терапии были: обнаружение по результатам ПЦР-диагностики отделяемого из цервикального канала абсолютных патогенов (*Neisseriagonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*) и выявление бактериальной флоры в концентрации 10^6 КОЕ/мл и более. При выявлении условно патогенных микроорганизмов (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*) менее чем 10^6 КОЕ/мл по результатам ПЦР-диагностики антибактериальная терапия не назначалась.

Схема лечения включала в себя антибактериальную терапию, составленную с учетом чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам. В комплексе с антибиотиками применяли кальция глюконат 10% раствор 10,0 мл внутривенно №10, свечи с индометацином или ихтиолом per rectum №10, препараты, нормализующие микрофлору кишечника (пробиотики) и противогрибковые препараты системного (флуконазол 150 мг однократно или

итраконазол внутрь по 200 мг 2 раза в сутки 3 дня) и местного действия (миконазол влагалищные свечи по 100 мг на ночь 7 дней или клотримазол по 100 мг в виде влагалищных таблеток в течение 7 дней).

После опорожнения матки, всем женщинам I группы была рекомендована гормональная терапия (комбинированные эстроген-гестагенные средства) не менее, чем на 3 месяца, физиотерапевтическое лечение (низкочастотная магнитотерапия, интерференционные токи, электроимпульсная терапия) в условиях дневного стационара или в амбулаторных условиях и прием 5 мг фолатов ежедневно за 3 месяца до планируемой беременности. Женщинам с противопоказаниями к приему комбинированных оральных контрацептивов (КОК) назначали чистые гестагены.

Оценка эффективности проведенных мероприятий проводилась в течение 1 года после эпизода НБ и включала в себя анализ времени наступления беременности, ее течения и исхода.

Методы статистического анализа полученных данных

Статистический анализ был выполнен методом вариационной математической статистики с помощью стандартных пакетов программ (Statistica 6.1; SPSS 12.0). При нормальном распределении для количественных данных вычисляли среднее арифметическое (M), средне квадратичное отклонение (CD), стандартную ошибку среднего (δ); при распределениях, отличных от нормальных, для количественных данных использовали медиану (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили (LQ, UQ). При определении достоверных различий между количественными нормально распределенными показателями использовали t-критерий Стьюдента, при определении достоверных различий между непараметрическими данными – критерии Mann-Whitney (U-тест), при сравнении качественных показателей – критерий χ^2 . Различия показателей считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Для проверки гипотезы об отсутствии различий между группами использовался χ^2 для четырехпольной таблицы. Для демонстрации силы связи

вычисляли 95% доверительный интервал (95% ДИ) для ОШ по методу Woolf (Реброва О.Ю., 2002; Банержи А., 2007).

Положения, выносимые на защиту

- Репродуктивное здоровье пациенток с НБ характеризуется наличием факторов, предрасполагающих к развитию хронического эндометрита.
- Более 50% пациенток с НБ имеют хронические инфекции, которые у трети из них представлены ассоциациями условно-патогенных микроорганизмов.
- Используемый метод опорожнения полости матки при НБ влияет на исходы последующей беременности, при этом при вакуумной аспирации или медикаментозном методе частота срочных родов статистически значимо выше по сравнению с кюретажем.
- Проведение реабилитационного лечения после НБ способствуют более быстрому восстановлению репродуктивной функции и завершению последующей беременности своевременными родами в большинстве случаев.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Основные положения диссертационной работы опубликованы в материалах и доложены на: XXXII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» и на XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов» (протокол № 11 от 06.03.2019 г.).

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав — обзора литературы, материалов и методов исследования, главы с изложением результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 169 источников, в том числе 95 — иностранных. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 8 рисунками.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выполнения поставленных задач обследованы 233 женщины НБ в сроке от 5 до 22 недель гестации в возрасте от 19 до 46 лет (средний возраст $32 \pm 5,7$ года).

На начальном этапе исследования проведен клинико-анамнестический анализ репродуктивного здоровья пациенток с НБ с целью выявления факторов риска, предрасполагающих к потере беременности.

Исследование социального статуса женщин выявило, что подавляющее количество пациенток имели высшее образование (57,9%) и работали. Среди вредных условий труда пациентки указывали на частые стрессовые ситуации, связанные с трудовой деятельностью (21,0 %), что может препятствовать формированию иммунологической толерантности и впоследствии привести к отторжению плодного яйца (Яроцкая Е.Л., 2015; FDA ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee, 2011; Coomarasamy, A., 2016).

Изучение вредных привычек показало, что пассивному курению была подвержена каждая третья пациентка, каждая десятая – курила до беременности, но бросила во время нее, а 7,7% – продолжали курение табака во время беременности. Недавние исследования подтвердили ассоциацию курения, в том числе пассивного, во время беременности с риском НБ (Буничева Н.В., 2016; Zhao, R., 2017).

При изучении особенностей менструальной функции обследованных женщин выяснилось, что она соответствовала популяционным показателям.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал, что первобеременных было 12,9%. Среди повторнобеременных практически у каждой пятой (19,3%) женщины это был уже второй случай НБ, а у 6% пациенток их было 3 и более. Повторные внутриматочные вмешательства отмечала каждая третья женщина. Средняя частота хирургических вмешательств составила 1,2, внутриматочных – 0,9 на каждую пациентку. Эти результаты подтверждают данные литературы о том, что женщин, в анамнезе которых имеется самостоятельно или хирургически прерванная беременность, следует относить к

группе высокого риска повторного выкидыша ($OR=1,96$; 95% ДИ: 1,22-3,14)(Zhou, H., 2016).

Установлено, что 76,4% обследованных женщин имели в анамнезе гинекологические заболевания. Воспалительные заболевания органов малого таза с локализацией в придатках наблюдались в 6,9% случаев, хронический эндометрит выявлен и морфологически подтвержден – у 9,4%. Данный факт является одним из специфических факторов в развитии НБ (Сухих Г.Т., Шуршалина А.В., 2013; Cicinelli, E., 2017). Среди прочих гинекологических заболеваний встречались: гиперпластические процессы эндометрия – у 23,2% пациенток, доброкачественные заболевания шейки матки – у 58,8%, бесплодие – у 17,6%. У 40,3% пациенток отмечалось 2 и более перенесенных гинекологических заболеваний. Среднее число нозологических форм в расчете на одну пациентку составило 1,4.

Материнские факторы, влияющие на эндометрий, приводят к дефектной имплантации. Среди гинекологических заболеваний в анамнезе наибольшее значение имеет гиперплазия эндометрия и проведение внутриматочных вмешательств на ее фоне, что ведет к повышенному риску развития аденомиоза ($OR=3,0$; 95% ДИ: 1,2-8,3) (Schwartz, A.K., 2015). Частота доброкачественных невоспалительных заболеваний матки в настоящем исследовании составила 33%, при этом наиболее частым заболеванием эндометрия была именно гиперплазия (23,3%).

В исследовании получены данные о высокой частоте соматической заболеваемости – 44,6%, при этом на каждую пациентку приходилось 0,7 заболеваний, сочетание 2 и более экстрагенитальных заболеваний отмечено у 39,9%. Частота хронического тонзиллита среди женщин оказалась достаточно высока (37,3%). Выявлено, что в период становления репродуктивной системы каждая пятая пациентка (22,8%) перенесла оперативное лечение (тонзилэктомию).

По данным, выявленным нами, низкий индекс соматического здоровья женщин может являться одной из причин НБ, что согласуется с данными литературы, посвященной данной проблеме (Савельева Г.М., 2017). Имеются

сведения о двукратном повышении риска выкидыша у женщин с артериальной гипертензией (ОР=2,3; ДИ 95%:1,27-4,04) (Zhou, H., 2016). Анемия различной степени тяжести была диагностирована у каждой четвертой из обследованных. В литературе отмечается положительная корреляция между количеством спонтанных аборт и вероятностью развития анемии (Uche-Nwachi, E.O., 2010).

ИМТ в среднем составил $23,0 \pm 4,3$ кг/м², что соответствует нормальным значениям, однако с дефицитом массы тела была каждая четвертая женщина, с избытком – каждая десятая. По мнению Nilsson F.S. с соавт., к потенциально изменяемым (модифицируемым) факторам риска до беременности, связанным с 25-процентным повышением риска выкидыша, относятся возраст 30 лет или более при зачатии, недостаточный вес и ожирение (Nilsson, S.F., 2014).

Таким образом, при клинико-анаменестическом анализе репродуктивного здоровья пациенток с НБ выявлен ряд факторов, предрасполагающих к развитию хронического эндометрита и потере беременности, а именно – высокая частота в анамнезе: перенесенных детских инфекционных заболеваний (на каждую женщину – 1,0); самопроизвольных выкидышей и НБ (53,2%), большая часть которых были завершены хирургическим путем; хирургических вмешательств на органах малого таза (среднее число операций в расчёте на 1 пациентку – 1,2); соматических (44,6%) и гинекологических заболеваний (76,4%); табакокурения (каждая пятая женщина курила до беременности, а каждая третья подвергалась пассивному курению до и во время беременности – 36,1%).

К факторам, предрасполагающим к повторной потере беременности также можно отнести: дефицит или избыточную массу тела (39,9%); старший возраст матери ($32 \pm 5,7$ лет); отсутствие реабилитационной терапии после НБ в анамнезе (86,3%).

Прекращение развития данной беременности у 42,5% пациенток произошло на сроке от 7 до 8 недель беременности, у 35,6 % – до 6 недель 6 дней и у 1,7% – более 16 недель.

Наиболее обсуждаемым вопросом в настоящее время является роль инфекций в генезе спонтанной потери беременности.

Возбудителями острого воспалительного процесса в большинстве (44,2%) случаев в настоящем исследовании являлись условно-патогенные микроорганизмы. Микробные ассоциации во влагалищной микробиоте были выявлены у каждой третьей женщины. При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала, обсемененность возбудителями в 10^6 КОЕ/мл и более выявлена у 44,2% женщин, причем, сочетание 2 и более возбудителей было диагностировано у 14,6%. У 6,9% пациенток выявлен низкий титр обсемененности патологической микрофлорой. Образцы с отсутствием роста патогенной микрофлоры были получены у 43,4%. Полученные данные совпадают с результатами ряда авторов (Tavo.V., 2013; Vallely, L.M., 2018), однако имеются сведения, указывающие на их большую частоту (Герасиова О.П., 2014).

По результатам проведенного факторного анализа были выделены критерии, формирующие 3 латентных фактора, связанные с присутствием таких инфекций, как внутриклеточные возбудители (первый латентный фактор), повышенное количество *E. coli* и *E. faecalis* (второй) и бактерий рода *Streptococcus* spp. (третий).

Роль других инфекций продолжает оставаться предметом дискуссий (Giakoumelou, S., 2015). Факторный анализ позволил нам выявить сопряженность НБ с внутриклеточными возбудителями (*Ureaplasma urealyticum*/ *parvum* и *Mycoplasma genitalium*), повышенным количеством *E. coli* и *E. Faecalis*, а также бактерий рода *Streptococcus* spp., что подтверждается исследованием G.G.G.Donders с соавт. (Donders, G.G.G., 2017). Однако B.Larsen с соавт. эту связь отрицают (Larsen, B., 2010).

Таблица 1. – Частота и структура выявленных возбудителей по результатам бактериологического исследования и ПЦР до лечения, n/%.

Вид возбудителя	Группы				Всего (n=233)		p
	I (n=117)		II (n=116)				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
<i>E. coli</i>	27	23,1	34	29,1	61	26,2	0,280
<i>Staphylococcus spp.</i>	16	13,7	15	12,9	31	13,3	0,868
<i>Streptococcus spp.</i>	5	4,3	13	11,2*	18	7,7	0,048
<i>Enterococcus</i>	14	12,0	17	14,7	31	13,3	0,546
Другие	10	8,5*	2	1,7	12	5,1	0,019
<i>Chlamydia trachomatis</i>	4	3,4	6	5,2	10	4,3	0,510
<i>Ureaplasma urealyticum/parvum</i>	34	29,1	40	34,5	74	31,8	0,374
<i>Mycoplasma genitalium</i>	14	12,0	16	13,8	30	12,9	0,678
<i>Gardnerella vaginalis</i>	20	17,1	20	17,2	40	17,2	0,977
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	0	0	0	0	0	1,000
<i>Trichomonas vaginalis</i>	0	0	0	0	0	0	1,000
<i>Candida albicans</i>	10	5,8	8	6,9	18	7,7	0,638
Вирус герпеса 1 и 2 типов	6	5,1	10	8,6	16	6,9	0,292
Цитомегаловирус	5	4,3	5	4,3	10	4,3	0,989
Возбудителей не выявлено	55	47,0	46	39,7	101	43,4	0,258
Сочетание	33	28,2	37	31,9	70	30,0	0,539

Примечание: *статистически значимые различия между I и II группами ($p < 0,05$).

Роль *E. coli* и *E. Faecalis*, равно как и *Streptococcus spp.* в генезе НБ не изучена, и работ с ними связанных, в доступных базах данных не найдено. Имеются лишь единичные сведения, свидетельствующие о возможной их роли в повышении риска преждевременных родов (Бибнева Т.Н., Дикке Г.Б., 2019; Donders, G.G.G., 2017; Krzyściak, W., 2013).

Клинический анализ крови на момент госпитализации у 13,7% пациенток характеризовался наличием воспалительных. В гемостазиограмме каждой третьей пациентки были выявлены явления гиперкоагуляции, что могло быть как причиной НБ [Сидельникова В.М., Сухих Г.Т., 2011; Blanco-Muñoz, J., 2018; Li, J., 2018; Pal, A.K., 2018], так и ее следствием [Радзинский В.Е., 2015].

Результаты гистологического исследования соскоба из полости матки у 203 (87,1%) женщин показали наличие нормальной морфологической картины у

13,3% пациенток в I группе и у 17,4% – во II ($p=0,546$). Изменения, характерные для хронического воспалительного процесса (лимфоцитарная инфильтрация, фиброз ворсин хориона, ворсины, замурованные в фиброид, дистрофические изменения ворсин хориона), были выявлены у 25,6% женщин в I группе и у 17,2% – во II (в среднем – 21,4%). Изменения, характерные для острой стадии воспаления (лейкоцитарная инфильтрация, отек ворсин хориона, некроз ворсин хориона, фибриноидный некроз в зоне имплантации и наличие некротических тканей), были обнаружены у 86,3% женщин I группы и у 61,2% – во II (в среднем – 73,8%).

Таким образом, более 50% пациенток с НБ имели инфекции, которые у трети из них были представлены ассоциациями условно-патогенных микроорганизмов, при этом изменения эндометрия, характерные для хронического воспалительного процесса выявлены у 21,4% пациенток.

Полученные нами данные о причинах НБ свидетельствуют о том, что ведущая роль в развитии хронического эндометрита принадлежит воспалительным процессам и хирургическим внутриматочным вмешательствам, приводящим к морфо-функциональным нарушениям эндометрия, что совпадает с другими исследованиями (Шатунова Е.П., 2013; Benner M., 2018).

В зарубежной литературе имеются сведения, что используемый метод опорожнения полости матки при НБ влияет на исходы последующей беременности, что послужило предметом исследования в изучаемой нами когорте пациенток.

Полученные в настоящем исследовании данные демонстрируют отсутствие влияния метода опорожнения матки при НБ на частоту наступления последующей беременности и в среднем беременность наступила у 63,8% пациенток.

Оценка влияния метода опорожнения полости матки на исходы последующей беременности между группами показала, что частота срочных родов среди пациенток, у которых использовался кюретаж матки, несмотря на проведенную реабилитацию была одинаковой (12 из 14 пациенток, 85,7% – в I группе и 11/18, 61,1% – во II; $p=0,12$). Тогда как при использовании вакуумной аспирации она была статистически значимо выше (51/65, 78,5% против 27/45, 60%; $p=0,04$ соответственно), равно как и при использовании медикаментозного

метода (8/8, 100% против 7/11, 63,6%; $p=0,05$ соответственно). Влияние метода опорожнения полости матки на частоту преждевременных родов и самопроизвольных выкидышей оценить не удалось из-за недостаточного количества наблюдений.

Таблица 2. – Частота наступления беременностей в зависимости от метода опорожнения матки при НБ, n (%).

Метод	Группы			
	I (n=117)		II (n=116)	
	Использован у k пациенток	Частота наступления беременности (% от k)	Использован у k пациенток	Частота наступления беременности (% от k)
ДиК	19 (16,2)	14 (73,7)	28 (24,1)	17 (60,7)
ВА	86 (73,5)	65 (75,6)	70 (60,3)	46 (65,7)
МА	12 (10,3)	8 (66,7)	18 (15,5)	11 (61,1)
Всего	117 (100)	87 (74,4)	116 (100)	74/63,8

Примечание: ДиК – дилатация и кюретаж матки, ВА – вакуумная аспирация, МА – медикаментозный аборт. Статистически значимая разница между показателями I и II групп отсутствует ($p>0,05$). k – количество пациенток, у которых был использован тот или иной метод опорожнения полости матки.

По данным литературы предшествующие эпизоды потери беременности, завершившиеся кюретажем матки, особенно повторные, увеличивают риск преждевременных родов в 1,5 раза (ОР=1,51; 95% ДИ 1,21–1,75) и самопроизвольных выкидышей – более, чем в 2 раза (ОР=2,27; 95% ДИ: 1,98–2,81) (Bhattacharya S., 2012).

В течение 1 года после проведенных реабилитационных мероприятий беременность наступила у 74,4% женщин I группы и у 63,8 % – II группы и не имела статистически значимой разницы ($p=0,109$). Однако расчет отношения шансов наступления беременности среди пациенток, получивших реабилитацию после НБ, показал, что они были выше по сравнению с пациентками, не получавшими лечения (ОШ=1,7; 95% ДИ: 0,29–0,93). Кроме того, в первые 1–4 месяца у пациенток I группы беременность наступала достоверно чаще по сравнению с женщинами II группы, большинство из которых забеременели через 4–6 месяцев ($p=0,002$). При этом частота срочных родов была статистически значимо выше среди пациенток у которых опорожнение матки при НБ

выполнялось вакуумной аспирацией или медикаментозным методом по сравнению с кюретажем ($p=0,04$ и $0,05$ соответственно).

Таблица 3. – Особенности течения беременностей, наступивших после реабилитации, n (%)

Течение и исходы беременности	Группы		p
	I (n=87)	II (n=74)	
Угроза прерывания в I триместре	7 (8,1)	9 (10,8)	0,718
Угроза прерывания во II триместре	3 (3,5)	6 (7,2)	0,200
Маловодие	1 (1,2)	4 (4,8)	0,121
Многоводие	1 (1,2)*	8 (9,6)	0,033
Хроническая гипоксия плода	7 (8,1)	9 (10,8)	0,718
Плацентарная недостаточность	11 (12,6)*	24 (28,9)	0,015

Примечание: *различия статистически значимы между I и II группами ($p<0,05$).

Повторные случаи НБ были реже у женщин I группы (4,3%), чем у женщин II группы (8,6%), но не имели статистически значимой разницы ($p=0,115$).

Плацентарная недостаточность, многоводие возникали достоверно чаще у пациенток II группы ($p<0,05$).

Доношенная беременность, закончившаяся срочными родами здоровым ребенком, в I группе отмечена у 72 (82,8%) пациенток, тогда как во II группе – у 45 (54,2%) пациенток ($p<0,001$). Частота преждевременных родов была статистически значимо ниже у женщин I группы ($p<0,001$), а относительный риск такого исхода снижался на 50%, равно как и общая частота выкидышей и плацентарной недостаточности.

Таблица 4. – Исходы беременностей, наступивших после реабилитации, n (%).

Исходы беременности	Группы		p
	I (n=87)	II (n=74)	
Срочные роды	72 (82,8)*	45 (60,1)	<0,001
Преждевременные роды	7 (8,1)	13 (17,6)	0,193
НБ	5 (5,7)	10 (13,5)	0,091
СВ	3 (3,5)	6 (8,2)	0,200

Примечание: *различия статистически значимы между I и II группами ($p<0,05$).

Таким образом, проведение реабилитационного лечения после НБ способствуют более быстрому восстановлению репродуктивной функции и завершению последующей беременности своевременными родами в большинстве случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие **ВЫВОДЫ:**

1. Репродуктивное здоровье пациенток с НБ характеризуется высокой частотой в анамнезе детских инфекционных заболеваний (на каждую женщину – 1,0), самопроизвольных выкидышей и НБ (53,2%), соматической (44,6%) и гинекологической (76,4%) заболеваемости, перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза (57,9%) и хирургических вмешательств (среднее число операций на 1 пациентку – 1,2), что предрасполагает к развитию хронического эндометрита.
2. Морфо-функциональные изменения эндометрия после НБ характеризуются в 73,7% случаев изменениями, характерными для острой стадии воспалительного процесса (лейкоцитарная инфильтрация, некроз, отек), в 21,4% – изменениями, характерными для хронической стадии (лимфоцитарная инфильтрация, дистрофия, фиброз). При этом, в 22,3% – отмечается сочетание воспалительных и геморрагических изменений (очаговый тромбоз сосудов).
3. У 56,6% пациенток с НБ в отделяемом из цервикального канала по данным ПЦР обнаруживаются инфекции, передаваемые половым путем (28,4%, представленные преимущественно микоплазмами – 12,9%) и условно-патогенные микроорганизмы (*Ureaplasma urealyticum* / *parvum* – 31,8%, *Gardnerella vaginalis* – 17,2%). При бактериологическом исследовании выделяются преимущественно микроорганизмы кишечной группы (*Escherichia coli* – 26,2%, *Enterococcus faecalis* – 13,3%). В 30% определяются ассоциации условно-патогенных микроорганизмов.
4. Используемый метод опорожнения полости матки при НБ не влияет на частоту наступления последующей беременности, однако при использовании вакуумной аспирации частота срочных родов статистически значимо выше по сравнению с кюретажем (78,5% против

60%; $p=0,04$ соответственно), равно как и при использовании медикаментозного метода (100% против 63,6%; $p=0,05$ соответственно).

5. Проведение реабилитационного лечения способствуют статистически значимо более быстрому наступлению беременности (в среднем в течение 1-6 против 6-12 месяцев у женщин без реабилитации, $p<0,05$) и способствует ее завершению своевременными родами у 82,8% пациенток против 54,2% среди пациенток не получавших реабилитацию, соответственно, $p<0,001$.

Полученные данные позволяют сформулировать **практические рекомендации:**

1. Комплекс реабилитационных мероприятий после НБ должен начинаться с медикаментозного опорожнения полости матки.
2. После опорожнения полости матки всем пациенткам с НБ необходимо проводить комплекс реабилитационных мероприятий, включающих в себя гормональную, рациональную антибактериальную и физиотерапию.
3. В комплекс обследования больных после НБ должны входить метод полимеразной цепной реакции, бактериологический метод исследования отделяемого цервикального канала.
4. Антибактериальная терапия должна проводиться только при выявлении обсемененности патогенной и условно-патогенной микрофлорой в 10^6 и более КОЕ/мл.
5. Гормональная терапия должна проводиться эстроген-гестагенными препаратами или гестагенами в течение не менее трех месяцев.
6. В комплекс реабилитационных мероприятий после НБ необходимо включать физиотерапевтическое лечение (низкочастотная магнитотерапия, интерференционные токи, электроимпульсная терапия) в условиях дневного стационара или в амбулаторных условиях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Дружинина, А.Ю. Несостоявшийся выкидыш: влияние способа опорожнения полости матки и последующей реабилитации на реализацию репродуктивной функции женщин в будущем (тезисы) / А.Ю. Дружинина, М.А. Союнов, С.Р.Д. Коннон, Н.В. Шилова // XXXII Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – Сборник тезисов. – Москва. – 2019. – С.74-75.
2. Дружинина, А.Ю. Персистенция условно-патогенной микрофлоры в полости матки как причина хронического эндометрита и несостоявшегося выкидыша (тезисы) / А.Ю. Дружинина, М.А. Союнов, Н.В. Шилова, С.Р.Д. Коннон // XXXII Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – Сборник тезисов. – Москва. – 2019. – С.16-17.
3. Дружинина, А.Ю. Комплексный подход а реабилитации женщин после неразвивающейся беременности (тезисы) / А.Ю. Дружинина, М.А. Союнов, С.Р.Д. Коннон, Токаева Э.С. // XII Международный конгресс по репродуктивной медицине. – Сборник тезисов. – Москва. – 2018. – С.142-143.
4. Дружинина, А.Ю. Оценка состояния здоровья женщин с несостоявшимся выкидышем. / А.Ю. Дружинина, М.А. Союнов, С.Р.Д. Коннон, Н.В. Шилова // **Уральский медицинский журнал**. – 2019. - № 5. – С. 37-44.
5. Дружинина, А.Ю. Течение и исходы беременностей у женщин с эпизодом несостоявшегося выкидыша после проведения комплексной реабилитации. / А.Ю. Дружинина, М.А. Союнов, С.Р.Д. Коннон, Н.В. Шилова // **Фарматека**. – 2019. - № 6. – С. 22-27.
6. Дружинина, А.Ю. Персистенция условно-патогенной микрофлоры в полости матки как причина хронического эндометрита и несостоявшегося выкидыша./ А.Ю. Дружинина, М.А. Союнов, А.В.Минаева// **Врач-аспирант** . - 2019.-N 3. – С.66-72.

Подписано в печать: 23.12.2020
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 Экз.
Заказ №21721
Типография ООО "Цифровичок"
117149, г. Москва, ул. Азовская, д. 13