

Плотко Е.Э.^{1,2}, Абакумова Е.И.²

Неразвивающаяся беременность. Вопросы диагностики и профилактики осложнений

1 - ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; 2 - медицинский центр «Гармония», г. Екатеринбург

Plotko E.E., Abakumova E.I.

Missed abortion. The diagnosis and prevnttion of complications

Резюме

Представлены результаты анализа частоты и структуры осложнений 765 случаев неразвивающейся беременности и результаты углубленного обследования 231 пациентки с неразвивающейся беременностью в сроках до 12 недель. Показана роль хромосомных аномалий, патологии хориона и эндометрия, а также инфекционного фактора в генезе неразвивающейся беременности и ее осложнений. Сделан вывод о необходимости системной антибактериальной терапии в комплексе лечебных и реабилитационных мероприятий после прерывания неразвивающейся беременности с целью снижения частоты инфекционных осложнений

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, хромосомные аномалии, патоморфология, эндометрит

Summary

Data on the incidence and structure of the complications of 765 cases of missed abortion and the results of in-depth survey of 231 patients with missed abortion in gestation age up to 12 weeks are presented. The role of genetic factors and pathology of the chorion and endometrium, as well as infectious factors in the genesis of missed abortion and its complications are shown. The conclusion is drawn about the necessity for a systemic antibacterial therapy in the complex of medical and rehabilitation measures and the possibility of reducing the frequency of infectious complications after interruption of non-developing pregnancy.

Keywords: missed abortion, chromosomal abnormalities, pathomorphology, endometritis

Введение

Невынашивание беременности – главный приоритет научно-практической проблематики отечественной репродуктологии, интерес к которой определяется относительным постоянством частоты этой патологии (10-30%) практически во всех странах мира. В современной кризисной демографической ситуации, сложившейся в России, когда государство и общество заинтересовано в благополучном завершении каждой беременности, прерывается каждая пятая желанная беременность, что приводит не только к медицинским, но и демографическим потерям – в стране не рождается 600.000 желанных детей (прерывается 15 - 20% желанных беременностей) [2,3].

Стабильность частоты невынашивания беременности указывает на трудности, возникающие при ведении этой группы пациенток, обусловленные, с одной стороны, многофакторностью этиологии и патогенетических механизмов заболевания, другой - несовершенством применяемых диагностических методик и отсутствием адекватного мониторинга осложнений, возникающих во время беременности [2,3,4,11].

Особую форму невынашивания беременности представляет собой неразвивающаяся беременность (НБ), характеризующаяся затрудняющим диагностику скрытым

течением, что приводит к длительному пребыванию в матке замершего плодного яйца и возникновению серьезных коагулопатических кровотечений [4].

Резюме секции FIGO (Барселона, 2007), обязующее считать причиной неразвивающейся беременности хронический эндометрит (ХЭ), оказалось более чем актуально: до сих пор в акушерско-гинекологической практике игнорируется необходимость адекватной реабилитационной терапии после ранних репродуктивных потерь, и это на фоне хронического персистирующего эндометрита, сопровождающего каждую четвертую нормальную беременность [2,3].

Многообразие природы НБ подчеркивается отдельными сообщениями: обсуждается роль приобретенных тромбофилий [12], поведенческих факторов - позднего репродуктивного возраста [17], влияния факторов внешней среды – экополлютантов – полициклических ароматических углеводородов, компонентов табачного дыма [16]. С точки зрения патофизиологии анализируют различия децидуальной васкуляризации и экспрессии ангиогенных факторов и протеаз - инных при НБ [15]. О возможности «замершей» беременности при аберрации в Fas – опосредованной системе регуляции апоптоза сообщено А. Karonis et al. [10].

В то же время стремительное развитие генетики за последние три десятилетия позволяет акцентировать внимание на эффекте генных и хромосомных мутаций, связанных непосредственно с изменениями наследственного материала, – инструментом естественного отбора. Определен ряд генетических полиморфизмов, «заинтересованных» в природе НБ [6,7]. Высокая частота аномальных карิโอ типов (65%) обнаружена при цитогенетическом тестировании в случаях НБ [14], причем результаты карiotипирования ворсин хориона убеждают в эффективности метода мультиплексной амплификации для диагностики анеуплоидий [8].

Обсуждается гистероскопия в качестве метода диагностики причин НБ после постановки диагноза ретардации беременности – так, например, распознавались уродства эмбриона [13]. Эмбриофетоскопия – как способ визуализации с возможностью селективного забора тканей плода для морфологического исследования [9]. Кроме того, подчеркивается значимость забора биопсийного материала для цитогенетических анализов непосредственно эндоскопически, что, по заключениям авторов [5], повышает чувствительность выявления анеуплоидий в сравнении с образцами, полученными при кюретаже.

Неоднородность и противоречивость сведений о природе НБ побуждает представить результаты собственных исследований.

Цель работы – изучить этиопатогенетические аспекты, характер и частоту осложнений неразвивающейся беременности, оптимизировать мероприятия по профилактике инфекционных осложнений.

Материалы и методы

Объектом исследования явились пациентки, обратившиеся в медицинский центр «Гармония» для прерывания неразвивающейся беременности первого триместра в период с 2008 по 2011 годы. В качестве критерия исключения рассматривали срок беременности, превышающий 12 недель по данным клинического и эхографического исследований. Проведен анализ осложнений прерывания 765 случаев НБ, из них углубленное клинико-лабораторное обследование, направленное на изучение причин НБ выполнено 231 пациентке, заинтересованной в продолжении репродуктивной функции. Средний возраст этих женщин составил 30,4±0,4 лет. У 176 (76,2%) из них беременность наступила спонтанно, у 55 (23,8%) – в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Для решения поставленных задач использовались следующие ме-

тоды: клинический, эхографический, гистологический, цитогенетический. Генетические исследования проводили методом прямого приготовления хромосомных препаратов из ворсин хориона с последующей дифференциальной окраской на G-бенды со степенью бендирования 550. Прерывание беременности осуществляли в условиях «стационара одного дня» методом электрической или мануальной вакуум-аспирации с помощью одноразовых пластиковых канюль. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета программ Statistica 7.0 для Windows.

Результаты и обсуждение

Анализ возрастной структуры пациенток показал, что 75, 8% случаев НБ имели место у женщин среднего репродуктивного возраста – от 20 до 35 лет (Табл. 1). У 74 (32,0%) обследованных в группе настоящая беременность была первой. Роды в анамнезе имела 81 (35,1%) женщина, 5 (6,2%) из них – кесарево сечение. Опыт искусственных абортов отмечен у 86 (37,2%) пациенток, при этом среднее число абортов составило 1,8±0,2.

«Синдром потери плода» в анамнезе (неразвивающаяся беременность, самопроизвольные выкидыши) имел место у 82 (35,5%) женщин. Различные формы бесплодия до наступления настоящей беременности наблюдались у 64 (27,7%). Гинекологические заболевания в анамнезе отмечены у 170 (73,6%) из 231 обследованной пациентки (Табл. 2). Из них 45 (19,5%) женщинам ранее проводилась терапия по поводу ИППП – хламидийной, уреоплазменной и вирусной (герпетической) инфекции гениталий.

Анамнестически срок беременности на момент прерывания составлял от 6 до 14 недель, в среднем 8,6±0,1 неделя. По данным клинического и эхографического исследований был зафиксирован срок гестации от 5 до 12 недель, в среднем 7,1±0,1 неделя, при этом анэмбриония наблюдалась в 87 (37,7%) случаях, а у 144 (62,3%) женщин была установлена гибель эмбриона.

При цитогенетическом исследовании хориона нормальный карiotип определен у 102 (44,2%), а хромосомные аномалии выявлены более чем у половины эмбрионов (Табл. 3).

Наиболее часто встречались числовые аномалии аутосом – 69 (29,9%), которые были ответственны более чем за половину патологических карiotипов (53,5% в структуре выявленных хромосомных aberrаций). Среди диагностированных аутосомных геномных мутаций в форме трисомий выявлено 8 случаев синдрома Дауна,

Таблица 1. Возрастная структура пациенток %

Возраст (лет)	15-19		20-24		25-30		31-35		36-40		40 и старше	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Всего n=231	6	2,6	31	13,4	90	39,0	54	23,4	39	16,9	11	4,7

Таблица 2. Характер и частота гинекологической патологии в анамнезе

Характер патологии	Число случаев	%
Бесплодие	64	27,7
НМЦ	17	7,7
Генитальный эндометриоз	10	4,3
Миома матки	13	5,6
Опухоли яичников	4	1,7
Заболевания шейки матки	14	13,9
Воспалительные заболевания нижних отделов гениталий	16	6,9
Воспалительные заболевания верхних отделов гениталий	14	6,1
ИППП	45	19,5

Таблица 3. Результаты цитогенетических исследований хориона

Характер хромосомных aberrаций	Спонтанная беременность (n=176)		Беременность после ВРТ (n=55)		Всего (n=231)	
	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%
Числовые аномалии половых хромосом	5	2,8	3	5,5	8	3,4
Числовые аномалии аутосом	50	28,4	19	34,6	69	29,9
Полиплоидии	35	19,9	8	14,5	43	18,6
Структурные перестройки хромосом	9	5,1	0	0	9	3,9
Всего	99	56,2	30	54,6	129	55,8

8 - синдрома Патау, 5 – синдрома Реторе и 3 - синдрома Эдвардса. В 43 (18,6%) наблюдениях имели место полиплоидии – триплоидные и тетраплоидные наборы хромосом. С меньшей частотой встречались числовые аномалии половых хромосом, представленные кариотипами, характерными для синдромов Шерешевского-Тернера (7 случаев) и Клайнфельтера (1 случай). Статистически значимых различий по частоте и структуре хромосомных аномалий, наблюдавшихся у пациенток после ВРТ и при спонтанно наступившей беременности, найдено не было.

Данные гистологических исследований удаленного плодного яйца и гравидарного эндометрия были систематизированы в соответствии с известными патогенетическими вариантами развивающейся беременности [1]. Патология найдена в 212 (91,8%) препаратах (Табл. 4).

Наиболее часто встречались патоморфологические признаки незавершенной гравидарной трансформации эндометрия, как результат недостаточной функции жел-

того тела. Однако в каждом четвертом случае неполноценная децидуализация эндометрия возникала на фоне воспалительных изменений в эндометрии (хронический или продуктивный эндометрит, децидуит). Среди ведущих причин НБ отмечена патология хориона – незрелость ворсинчатого трофобласта, дистрофия и склероз ворсин хориона, элементы пузырного заноса, которые сочетались с эндометритом в 11,4% наблюдений. В целом, морфологические признаки хронического или подострого продуктивного воспалительного процесса эндометрия были описаны в каждом третьем препарате с тенденцией к большей частоте в случаях НБ при использовании ВРТ. Однако достоверных различий в характере патоморфологических изменений продуктов зачатия после применения ВРТ и при спонтанно наступившей беременности не выявлено.

Нами проведен анализ частоты и характера осложнений, возникших после прерывания НБ у 765 паци-

Таблица 4. Результаты гистологического исследования продуктов зачатия

Характер патоморфологических изменений	Спонтанная беременность (n=176)		Беременность после ВРТ (n=55)		Всего (n=231)	
	Число случаев	%	Число случаев	%	Число случаев	%
Незавершенная гравидарная трансформация эндометрия	67	38,1	18	32,7	85	36,8
Незрелость, дистрофия ворсинчатого трофобласта	54	30,7	16	29,1	70	30,3
Эндометрит, децидуит	53	30,1	21	38,2	74	32,0
Признаки АФС	5	2,8	1	1,8	6	2,6
Пузырный занос	1	0,6	2	3,6	3	1,3

Таблица 5. Частота осложнений прерывания неразвивающейся беременности в зависимости от схемы антибактериальной терапии

Вид осложнения	Антибиотик однократно интраоперационно n=296		Антибактериальная терапия курсом n=469		Всего n=765	
	Случаев	%	Случаев	%	Случаев	%
Эндометрит	14	4,73*	5	1,07*	19	2,48
Плацентарный полип	2	0,68	5	1,07	7	0,92
Неполный аборт, кровотечение	0	0	1	0,21	1	0,13%
Всего	16	5,41**	11	2,35**	27	3,53

Примечание * - уровень достоверности различий между группами $p < 0,01$

** - уровень достоверности различий между группами $p < 0,05$

енток, разделенных на две группы методом стратометрического отбора. Первую группу составили 296 женщин, получивших профилактическую дозу антибиотика интраоперационно (во время вакуум-аспирации плодного яйца), вторую – 469 пациенток, которым была дополнительно назначена курсовая антибиотикотерапия. Осложнения фиксировались в течение 8 недель после вакуум-аспирации, диагноз был установлен на основании клинико-лабораторных критериев, данных эхографии, гистероскопии и морфологических исследований. Закономерно, что наиболее частой патологией, возникающей после прерывания НБ, был острый и подострый эндометрит. В структуре выявленных нами осложнений он занимал 70,4%. Кроме того, при гистологическом исследовании эндометрия у пациенток с плацентарным полипом после прерывания НБ в 5 случаях из 7 были найдены признаки хронического или продуктивного эндометрита. Полученные данные согласуются с представлениями о существенной роли инфекционного фактора в генезе НБ.

Учитывая преобладание инфекционного характера осложнений НБ, особое значение приобретают мероприятия, направленные на снижение частоты развития эндометрита после ее прерывания, а также терапия уже существующего хронического эндометрита или децидуита. Мы провели сравнительный анализ эффективности стандартной интраоперационной антибиотикопрофилактики с использованием цефалоспоринов второго поколения и курсовой антибиотикотерапии. Последнюю начинали с интраоперационного внутривенного введения препарата и продолжали таблетированной формой антибиотика в течение 7 дней. Использование курсовой антибактериальной терапии позволило в 4 раза снизить частоту острого и подострого эндометрита после вакуум-аспирации продуктов зачатия (Табл. 5).

В комплекс лечебных и реабилитационных мероприятий входили также нестероидные противовоспалительные препараты с 5 – 6 дня терапии, физиотерапевтические процедуры с 3 – 5 дня. Использовались магнитотерапия, лазеротерапия, синусоидальные модулированные токи или электрофорез с лекарственными веществами (цинк, медь) курсом от 7 до 10 процедур. Реабилитация репродуктивной системы пациенток после прерывания НБ включала низкодозированные и микродозированные комбинированные оральные контрацептивы. Препараты назначались со вторых суток после вакуум-аспирации с

учетом противопоказаний, в том числе тромбофильного анамнеза и клинико-лабораторных признаков антифосфолипидного синдрома.

Как один из путей профилактики воспалительных осложнений мы рассматривали медикаментозную подготовку шейки матки пациенткам с НБ не имевшим самостоятельных родов в анамнезе. Назначался мизопростол в дозе 400 мкг сублингвально за 3 часа до опорожнения матки. Это позволило снизить частоту использования расширителей шейки матки более чем в два раза, уменьшить кровопотерю и, таким образом, сделать манипуляцию менее травматичной.

Выводы

1. Хромосомные аномалии являются причиной неразвивающейся беременности более чем в половине случаев (55,9%), при этом наиболее часто встречаются числовые аномалии аутосом (29,9%).
2. Патоморфологические изменения в эндометрии и хориальной ткани отмечены в 91,8% исследований, преобладают признаки недостаточности желтого тела, воспаления и дистрофии ворсинчатого трофобласта.
3. Не найдено достоверных различий в частоте и видах хромосомных аномалий и патоморфологических изменений при НБ, наступившей спонтанно и после применения ВРТ.
4. Ведущая роль в развитии и формировании структуры осложнений НБ принадлежит инфекционному фактору.
5. Применение курсовой антибактериальной терапии в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий позволяет снизить частоту развития эндометрита после прерывания НБ в 4 раза. ■

Плотко Е.Э. – к.м.н., главный врач медицинского центра «Гармония», доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Екатеринбург; Абакумова Е.И. – заведующая отделением медицинского центра «Гармония», г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Плотко Евгений Эдуардович, 620026, Екатеринбург, ул. Тверитина 16, медицинский центр «Гармония», Тел. (343) 354-67-18, e-mail: plotko@garmonia-mc.ru

Литература:

1. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патоморфологическая диагностика ранних самопроизвольных выкидышей. СПб: 1999.
2. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Не развивающаяся беременность. М: Гостар-Мед, 2009.
3. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. (редакторы). Ранние сроки беременности. М: Status Praesens, 2009.
4. Салов И.А. Не развивающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика и лечение): автореф. дисс ... д-ра мед. наук. Саратов; 1998.
5. Awonuga A.O., Jelsema J., Abdallah M.E. et al. The role of hysteroscopic biopsy in obtaining specimens for cytogenetic evaluation in missed abortion prior to suction dilatation and curettage. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 70 (3): 149-53.
6. Fang Y., Kong B., Yang Q. et al. MDM2 309 polymorphism is associated with missed abortion. *Hum Reprod.* 2009; 24 (6): 1346-9.
7. Fang Y., Kong B., Yang Q. et al. The p53-HDM2 gene-gene polymorphism interaction is associated with the development of missed abortion. *Hum Reprod.* 2011; 26 (5): 1252-8.
8. Gu Y., Xie J.S., Luo F.W. Karyotype analysis of chorionic villi from pregnant women with missed abortion using multiplex ligation-dependent probe amplification. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2009; 44 (7): 509-13.
9. Guida M., Di Spiezio Sardo A., Carbone M.M. et al. Spinal dysraphism in an early missed abortion: embryofetoscopic diagnosis. *J. Minim Invasive Gynecol.* 2009; 16 (6): 768-71.
10. Kaponis A., Skyrlas A., Zagorianakou N. et al. Coelomic cells show apoptosis via Fas/FasL system: a comparative study between healthy human pregnancies and missed miscarriages. *Hum Reprod.* 2008; 23 (5): 1159-69.
11. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril.* 2011; 95 (3): 1156-58.
12. Kosus N., Kosus A., Yildirim M. Mean platelet volume as a marker of thrombosis in patients with missed abortion. *Acta Haematol.* 2011; 125 (4): 208-9.
13. Kuzel D., Horak P., Hrazdirova L. et al. "See and treat" hysteroscopy after missed abortion. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2011; 20 (1): 14-7.
14. Lathi R.B., Mark S.D., Westphal L.M. Cytogenetic testing of anembryonic pregnancies compared to embryonic missed abortions. *J Assist Reprod Genet.* 2007; 24 (11): 521-4.