

Тотчиев Г.Ф., Гულмухаммедова Д.Ч.

Реабилитация после неразвивающейся беременности

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, г. Москва

Totchiev G.F., Gulmuhammedova G.C.

The rehabilitation after missed abortion

Резюме

Хронический эндометрит (ХЭ) является причиной репродуктивных потерь в 30-35% случаев (EB Johnston-Macananny et al., 2009). При этом 80-90% пациенток – женщины репродуктивного возраста. На сегодняшний день отсутствует четкий алгоритм ведения женщин с ХЭ, учитывающий все звенья патогенеза. Латентное течение, отсутствие клинической манифестации, малоинформативность общедоступных методов исследования определяют сложности профилактики и лечения ХЭ. Изучение возможных механизмов развития ХЭ, разработка наиболее эффективных методов диагностики, лечения и реабилитации больных с данной патологией являются одной из актуальных проблем современного акушерства и гинекологии.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, хронический эндометрит, лечение, реабилитация

Summary

Chronic endometritis (CE) is the cause of reproductive losses in 30-35% of cases (EB Johnston-Macananny et al., 2009). At the same time 80-90% of patients are women of reproductive age. There is no clear algorithm of diagnosis and treatment women with CE, which takes into account all the elements of pathogenesis. There are no the particular clinical signs of CE, an imperceptible progression of the disease – all makes an important to research methods determine the complexity of prevention and treatment of CE. Examination of possible mechanisms of CE development, the development of the most effective diagnostic methods, treatment and rehabilitation of patients with this pathology are one of the important problems of modern obstetrics and gynecology.

Key words: non-developing pregnancy, missed abortion, chronic endometritis, treatment, rehabilitation

Введение

Вопросы охраны здоровья матери и ребенка являются одними из приоритетных направлений в деятельности как мирового здравоохранения, обуславливая не только медицинскую, но и социальную значимость данной проблемы [10; 18]. Статистический анализ данных с 1991 по 2007 годы показал, что в нашей стране сложилась неблагоприятная демографическая ситуация – суммарное число репродуктивных потерь (РП) достигло 204,0 на 1000 родившихся живыми (20,4%), т.е. каждая пятая желанная беременность не была реализована. К 2008 г в структуре РП 63,7% составили самопроизвольные аборты, аборты по медицинским показаниям – 15,7%, по социальным – 9,6% [10]. Согласно прогнозам демографов, к 2015 г. в Европе, в том числе и России, 46% женщин будут старше 45 лет [1; 11; 12; 17]. Отметим, что по официальным данным, сегодня 45,7% женщин России находятся в репродуктивном возрасте.

Таким образом, становится очевидным, что регуляция рождаемости, и её эффективность, как в количественном, так и в качественном отношении определяет жизнеспособность нации и демографическую безопасность страны в будущем.

В структуре невынашивания беременности, особенно ранних ее потерь, одно из главных мест занима-

ет неразвивающаяся беременность (НБ), частота которой остается стабильно высокой [4,10]. По данным публикаций различных авторов отмечено, что частота НБ среди случаев самопроизвольных выкидышей на ранних сроках возросла с 10-20% (Салов И.А., 1998) до 45-88,6% за последние годы [3; 8], в среднем составляет 18,9% (Радзинский В.Е., 2009 г) [9].

НБ – мировая проблема, с обсуждения которой был начат Всемирный конгресс акушеров-гинекологов в Куала-Лумпур, Малайзия (2006 г.) – было принято решение, что все без исключения неразвивающиеся беременности сопряжены с хроническим эндометритом (ХЭ). Спустя год, на Международном конгрессе «Контраверсии в акушерстве и гинекологии» (Барселона, 2007 г.) постановили ставить диагноз и лечить ХЭ у всех женщин, перенесших хотя бы одну НБ [9].

НБ – полиэтиологическое осложнение беременности, в основе которого лежит ХЭ – заболевание, занимающее одно из ведущих мест в структуре воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Частота ХЭ остается стабильно высокой, при этом преимущественно выявляется тенденция к мало- и бессимптомному течению, изменению этиологической структуры, высокому проценту нарушений репродуктивной функции на фоне воспалительного процесса, а именно к ее утрате. (Смет-

ник В.П., 2008; Eckert L.O., 2006). Отметим, что по данным зарубежной литературы ХЭ является причиной репродуктивных потерь в 30-35% случаев [28], при этом 97,6% из больных ХЭ – это женщины репродуктивного возраста, что подчеркивает особую значимость данного заболевания с точки зрения влияния на репродуктивную функцию [7; 19; 21; 28]. Отмечено, что НБ после искусственных абортов составляет приблизительно 24,5%, после родов – 46%, после первой НБ – рецидив в 13% [9].

До сих пор не разработан единый алгоритм обследования и лечения женщин после перенесенной НБ, хотя в течение последнего десятилетия предпринимались неоднократные попытки в отношении прегравидарной подготовки пациенток после НБ [13] и, конкретно, аутоиммунных причин невынашивания [14].

В настоящее время нет четких критериев поэтапной диагностики ХЭ и программы восстановления репродуктивной функции женщин с наличием хронического эндометрита и повреждением рецепторного аппарата. Большинство ХЭ после НБ протекает латентно и не имеет клинических проявлений инфекции. При использовании обычных бактериологических методов не всегда удается выявить инфекционный агент [21]. Для его обнаружения необходимо использовать более тонкий иммуноцитохимический метод. Также не существует четких данных двуручного гинекологического исследования, свидетельствующих о наличии ХЭ. Это во многом определяет сложности профилактики и лечения данного заболевания и, следовательно, требует пристального внимания исследователей.

Многие исследователи уверены, что причиной хронического воспаления эндометрия является постоянная персистенция повреждающего агента (Cicinelli E. et al, 2008; Сухих Г.Т., Шурушалина А.В., 2010; Рудакова Е. Б., 2008). Тем не менее, считаем важным отметить, что в работах большинства вышеупомянутых авторов, поддерживающих инфекционную теорию возникновения ХЭ, констатируется неинформативность применения рутинных методов диагностики в современных условиях, не позволяющих выявить этиологический фактор в 70% случаев. Эти сведения свидетельствуют о неубедительности теории инфекционного генеза ХЭ, ввиду отсутствия фундаментальных и достоверных данных. Тем самым подтверждается факт существования реальной картины, отличающейся от теоретических выкладок. С одной стороны, это приводит к дальнейшему усложнению диагностических протоколов [23; 28], а с другой – наводит на эмпирический подход к лечению ХЭ [19; 20].

К сожалению, подобная тактика не оправдала себя – частота ХЭ не имеет тенденции к снижению, а наоборот, увеличивается. Отсутствие надежного эффекта от проведения антибактериальной и противовоспалительной терапии хронического эндометрита по общепринятым методикам способствовало разработке и внедрению более эффективных методов лечения, основанных на проведении местного воздействия, непосредственно на очаг воспаления.

Примером тому могут служить исследования М.М.

Падруль с соавт. (2002) рекомендуют проводить внутриматочные орошения жидким бактериофагом в дозе 20 мл (в соответствии с выявленным возбудителем); В.М. Зуева с соавт. (2001), предложивших для лечения хронического эндометрита проводить сеансы внутриматочной озонлазерной терапии; Л.В. Ткаченко с соавт. (2001), внедривших методику внутриматочного лечения больных с хроническим эндометритом при помощи препарата «Инстиллагель».

Чрезвычайно актуальной на сегодняшний день следует считать теорию аутоиммунных нарушений в развитии ХЭ, что привлекает внимание ведущих специалистов-гинекологов, репродуктологов и иммунологов [16; 22; 26; 27; 32]. С точки зрения аутоиммунной теории в основе патогенеза хронического эндометрита лежит длительная антигенная стимуляция иммунокомпетентной системы [5; 7; 22;].

Некоторые авторы считают, что инфекционный фактор является пусковым в развитии воспалительных реакций, но на определенном этапе элиминируется из ткани, запуская при этом аутоиммунный процесс. Таким образом, аутоиммунное повреждение тканей рассматривается как дополнительный (вторичный) компонент хронического воспаления эндометрия [2; 9].

Согласно данным Радзинского В.Е. и соавторов (2009), в патогенетических аспектах ХЭ отмечают следующее – длительно персистирующие микроорганизмы, относящиеся к нормальной микрофлоре человека имеют общие антигены с тканевыми антигенами организма хозяина. Взаимодействия перекрестных антигенов парадоксально индуцируют аутоиммунные реакции в организме, что развивает вторичные иммунодефицитные и иммуносупрессивные состояния и приводит к защите микроорганизмов от воздействия иммунной системы хозяина.

Принимая во внимание все вышесказанное, поиск возможных причин НБ, разработка наиболее эффективных методов лечения и реабилитации больных с данной нозологией остаются одной из актуальных проблем современного акушерства и гинекологии.

Цель. улучшить репродуктивное здоровье женщин после неразвивающейся беременности.

Материалы и методы

Исследование проводилось на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов – ГKB № 64 г. Москвы.

Объектом исследования стали 60 пациенток с НБ I триместра, заинтересованные в продолжении репродуктивной функции. Всем больным проводилось удаление плодного яйца и выскабливание полости матки под контролем гистероскопии.

Пациентки были разделены на 2 группы: I – 30 пациенток, получившие комплекс реабилитационных мероприятий, группа II – (n=30), не получившие восстановительное лечение по тем или иным причинам.

Пациенткам I группы с 5-ого дня после удаления

плодного яйца из полости матки проводился комплекс реабилитационных мероприятий, основу которых составили неспецифическая иммуномодулирующая терапия, физиотерапия, локальное воздействие на эндометрий путем внутриматочного диализа физиологическим раствором под воздействием ультразвука низкой частоты. Для проведения манипуляции был использован кавитационный аппарат ФОТЕК АК100 – компактный и мобильный аппарат, с рабочей частотой 25 кГц и наличием 2 режимов работы: основного - усиленное воздействие, селективного - минимальное инвазивное воздействие. Принцип работы был основан на возникающем под действием ультразвуковой волны в жидкости кавитационном эффекте, что способствовало микромассажу подлежащих тканей. Совокупность всех факторов приводило к улучшению микроциркуляции и ускорению репаративных процессов после внутриматочного вмешательства. Преимущество ультразвукового воздействия было основано на очищении и заживлении раневой поверхности в более короткий срок, удалении некротизированных клеток без дополнительной травматизации ткани.

Пациентки II группы получили курс стандартной превентивной антибактериальной терапии на этапе стационарного лечения по поводу НБ, без последующей реабилитации. Пациентки I группы получили курс стандартной превентивной антибактериальной терапии на этапе стационарного лечения по поводу НБ, без последующей реабилитации.

Восстановительные мероприятия на этапе реабилитации в I группе пациенток были направлены на повышение иммунобиологической резистентности организма в целом и, в частности, эндометрия, устранение явлений воспалительного процесса, улучшение кровотока и метаболизма клеток усиление фагоцитоза и ферментативной активности, улучшение процессов репарации.

В комплекс восстановительной терапии входила специфическая иммунотерапия (пирогенал, по схеме), УФО крови в течение 14 дней, с 6-го дня с целью противовоспалительной терапии назначались ректально свечи с НПВС. С 4-ого дня назначались препараты токоферола ацетата (400 МЕ) в течение 10 дней. Физиотерапевтическое лечение заключалось в лазеротерапии, назначении переменных магнитных полей, электрофорезе с цинком, медью, магнием, йодом, фонофорезе с лидазой, трипсином с 7-го дня лечения, курсом 7-10 процедур.

Инстилляцией полости матки стерильным физиологическим раствором под воздействием ультразвука низкой частоты проводилась с 5-ого дня реабилитационной терапии, 3 процедуры, 1 раз в день с трехкратной экспозицией в течение 7-10 минут.

Через 2 менструальных цикла пациенткам I группы проводился повторный курс реабилитационной терапии на фоне приема КОК по вышеуказанной схеме.

Прием орального контрацептива рекомендовалось начинать непосредственно после проведения процедуры выскабливания полости матки, в течение 3-6 месяцев при отсутствии противопоказаний.

Данные мониторировались результатами морфогистологического и иммуногистохимического исследований. У всех пациентов при морфологическом и гистологическом исследовании соскобов из полости матки по по-

воду НБ было выявлено наличие признаков хронического эндометрита, воспалительной инфильтрации в ворсинках хориона; в микропрепаратах были обнаружены повреждения покровного, маточного эпителия, выстилающего внутреннюю поверхность эндометрия (рис.1 а, б - *этот и другие рисунки к статье на специальной цветной вкладке журнала*), выраженный отек стромы и массивная воспалительная инфильтрация (рис. 1 а).

В зонах отека определялось наличие погибших децидуальных клеток, сопровождавшееся воспалительной инфильтрацией плазматических клеток с красноватой цитоплазмой, сегментоядерных лейкоцитов, больших гранулированных лейкоцитов.

В качестве маркера эффективности реабилитационной терапии оценивалось функциональное состояние эндометрия на 7-9 день менструального цикла, для чего на фоне отмены КОК исследовались пайпель-биоптаты эндометрия через 3 месяца после процедуры выскабливания по поводу НБ во II группе и через месяц после повторного курса реабилитационной терапии после НБ в I группе пациенток.

Результаты и обсуждение

1. После 2 курсов проведенной реабилитационной терапии у пациенток I группы морфологическая картина эндометрия в пайпель-биоптатах, взятых на 7-10 день 4-ого менструального цикла после НБ, характеризовалась полной эпителизацией. Люминальный эпителиальный покров представлял собой волнообразный, местами прерывистый эпителиальный слой (рис. 2), рост которого продолжался из эпителия немногочисленных устьев эндометриальных желез. Сами железы были цилиндрической или овальной формы с кубическими эпителиоцитами и по количеству и по небольшой плотности распределения были похожи на железистый компонент эндометрия. В строме отсутствовали воспалительные клетки. При иммуногистохимическом исследовании выявлена выраженная экспрессия рецепторов к эстрогену во всех ядрах эпителиоцитов желез (рис.3). Коричневое окрашивание ядер четко определялось в эпителиоцитах желез, в маточном эпителии и чуть меньше в стромальных клетках (рис 4). Количество митозов (Ki 67) в люминальном эпителии определялось максимально в местах непрерывной эпителизации (рис. 3).

В то время как морфологическая картина эндометрия пациенток без курса реабилитационного лечения (II группа) отличалась – на 7-10 день 4-ого цикла после выскабливания по поводу НБ в пайпель-биоптатах эндометрия (рис. 5) наблюдались признаки воспаления, проявившиеся в сохранении воспалительной реакции в строме эндометрия, что отражалось в неполной регенерации люминального эпителия (изолированные эпителиальные конгломераты с разрывами между ними).

Следовательно, у пациенток прошедших курс реабилитации по предложенной схеме (I группа) отмечалось улучшение морфогистологических характеристик эндометрия, ухудшение характеристик эндометрия не было отмечено ни у одной из пролеченных женщин; во II груп-

пе – сохранялись признаки хронического эндометрита.

2. Наступление беременности в течение 2 лет после лечения в I группе отмечалось в 63,3% (n=19) случаев, во II группе – 10% (n=3), из которых в I группе наступление беременности на протяжении от 3 до 6 мес. после реабилитации – 30% (n=9), 6-9 мес. – 10% (n=3), 9-12 мес. – 6,6% (n=2).

3. В течение года после НБ предъявляли жалобы по поводу хронического эндометрита в I группе – 13,4% (n=4), во II группе – 70% (n=21). Из них: в I группе (n=30): у 4 пациенток сохранялись жалобы на боли внизу живота после первого курса реабилитации, после повторного курса – не было отмечено ни одного обращения. Во II группе: на протяжении года были зафиксированы периодические обращения с жалобами на ноющие боли внизу живота обратились 21 пациентка (70%); из них: у 13 женщин (43%) жалобы на боли внизу живота сопровождались межменструальными кровавыми вы-

делениями из половых путей. Из 21 пациенток (II группа) за медицинской помощью по поводу хронического эндометрита однократно обратились – 5 (23,8%), 2 раза – 8 (38,1%), 3 и более раз – 8 пациенток (38,1%).

Выводы

Предложенный комплекс реабилитационных мероприятий, в основе которого лежит неспецифическая иммуномодуляция, физиотерапевтическое лечение и местное воздействие на эндометрий ультразвука низкочастотного диапазона (опосредованно через 0,9% физ. раствор) на фоне приема КОК позволил восстановить репродуктивное здоровье женщин в 63,3% случаев. ■

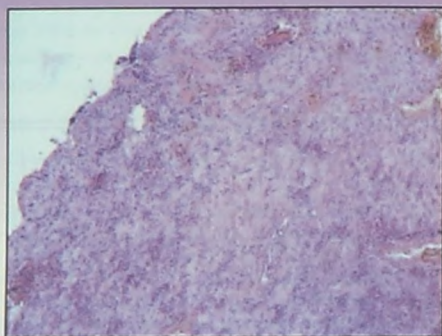
Тотчиев Г.Ф., Гульмухаммедова Д.Ч., кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российской университет дружбы народов, г. Москва; Адрес для переписки - Россия, 117292, Москва, ул. Вавилова, д.61

Литература:

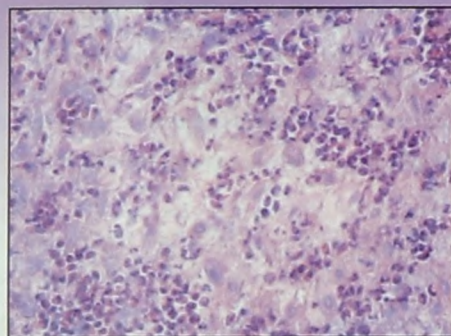
1. Баранов И.И., Серов В.Н. Климатоплан в терапии климактерического синдрома. Русский медицинский журнал. 2005. т 13 (1). С. 11-14.
2. Баранова В.В. Топическая цитокиотерапия в комплексном лечении эндометритов // Баранова Владлена Валерьевна Курск -2006. -С.20-22.
3. Димитрова В.И. Оздоровление женщин после неразвивающейся беременности. Дисс. ... канд. мед.наук. М., 2006.
4. Доброхотова Ю.Э., Савченко Т.Н. Неразвивающаяся беременность: Учебно-методическое пособие. Под ред. О.В. Макарова. М.: РГМУ, 2002. С. 5-10.
5. Ильинских И.Н. Аутоиммунные состояния и проблема цитогенетической нестабильности организма // tele-conf.ru - 2009.
6. Кулаков В.И., Серов В.Н., Шаралова О.В., Кира Е.Ф. Этические и право-вые аспекты акушерско-гинекологической помощи в современной России. Акуш. и гин. 2005. т 5. С. 3-8.
7. Михнина Е.А. Эллиниди В.Н.; Калинина Н.М.; Давыдова Н.И. Способы диагностики хронического эндометрита и характера воспаления // [Электронный ресурс] Диссертационная работа -2007.
8. Подзолкова Н.М., Бархина Т.Г., Казачков А.Р. и др. Комплексное морфологическое изучение роли инфекционных процессов в этиологии и патогенезе неразвивающейся беременности: Матер. 5-го Рос.форума «Мать и дитя». М. 2003. С. 171.
9. Радзинский В.Е., Димитрова Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: Гэотар – Мед, 2009.
10. Радзинский В.Е., Запелтова Е.Ю., Мисник В.В. Генетические и иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. Акуш. и гин. 2005. т 6. С. 24-29.
11. Салов И.А. Неразвивающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Автореф. дисс. ... д-ра мед.наук. Саратов. 1998. 40 с.
12. Салов И.А., Маринушкин Д.И. Гемостазиологические нарушения при неразвивающейся беременности. Пробл. беременности. 2000. т 1. С. 2126.
13. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование предгравидарной терапии женщин. // Акуш. и гинеколог. 2001. - т1.- с. 19-23.
14. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002.-304 с.
15. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. - М.: Медицина, 2001. - 175 с.
16. Симбирцев А.С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление - 2006. - т1 С. 9-16. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит // Гинекология -2010.
17. Сметник В.П. Системные изменения у женщин в климактерии. Русский медицинский журнал. 2001. т 9. С. 358-361.
18. Суханова Л.П. «Социальные аспекты здоровья населения Репродуктивный процесс в демографическом развитии России», (Электронный научный журнал) 21.12.2009 г. УДК: 614.1:314.144+613.888.15
19. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит // Гинекология -2010.
20. Таюкина И.П., Мустафина Л.Р., Тихоновская О.А., Логвинов С.В. Морфофункциональное состояние эндометрия и экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов у пациенток с бесплодием // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2010. Т. 25. т 4-2. С. 110-112.
21. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии // Consilium Medicum том 11 - т6 - 2009.
22. Bayer-Garner I, Nickell J, Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis // Arch Pathol Lab Med -2004.- 1000-3.
23. Buckley CH. Biopsy pathology of the endometrium // NY- Arnold- 2007.
24. Cicinelli E, DeZiegler D, Nicoletti R, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies // FertilSteril -2008.-P.677-84.
25. Disep B, Innes B, Cochrane H, et al. Immunohistochemical characterization of endometrial leucocytes in endometritis // Histopathology -2007.- P.625-32.
26. Gema T Simmons Endometritis // MD «eMedicine Specialties» т 20- 2010.
27. Gilmore H. Diagnosis of chronic endometritis in biopsies

- with stromal breakdown HumPathol//www.bidmc.org/MedicalEducation/Departments/Pathology/TeachingFaculty.aspx-2007.
28. Johnston-Macananny EB Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization// FertilSteril. Feb 11. 2009.
 29. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis// PMID: 20495539 PubMed -2010.
 30. Lessey B.A. The role of the endometrium during embryo implantation//HUM/Reprod- 2006.- P. 39-50.
 31. Matteo M., Greco P., Rosenberg P., Cicinelli E., Massenzio F., Liso A., Baldini D., Falagario T., Castellana L., Specchia G.//Abnormal pattern lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis //American Journal of Reproductive Immunology -2009. -T. 61. u 5. -C. 322-329.
 32. Reato G., Cuffini A.M., Tullio V. et al. Immunomodulating effect of antimicrobial agents on cytokine production by human polymorphonuclear neutrophils. //Int J. Antimicrob. Agents. - 2007; 23(2):150-4.
 33. Wiesenfeld H.C., Heine R.P., Krolm M.A. et al. Association between elevated neutrophil defensin levels and endometritis// J Infect Dis. - 2006. - Vol.186.

Реабилитация после неразвивающейся беременности



а)



б)

Рис 1. (а, б) Соскоб из полости матки после неразвивающейся беременности.

а - массивная лимфолейкоцитарная инфильтрация, (x50);

б - гибнущие децидуальные клетки, окраска гематоксилином и эозином, (x400).

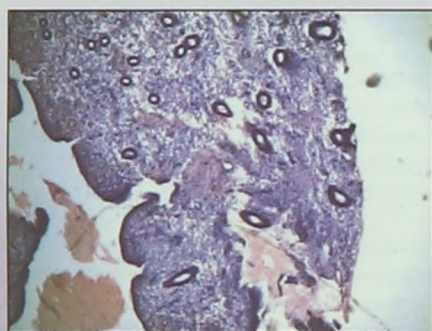


Рис 2. Пайпель-биоптат, взятый на 8-й день первой менструации после соскоба из полости матки при неразвивающейся беременности (абсцедирующий эндометрит). Востановление люминального эпителия (→), окраска гематоксилином и эозином, x50.



Рис 3. Пайпель-биоптат эндометрия. Иммуногистохимическая визуализация рецепторов к эстрогену в ядрах эпителиоцитов и люминального эпителия, стромальных клетках, (x50).

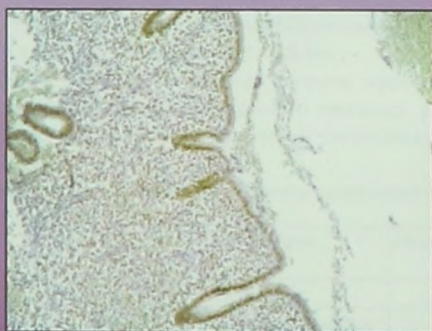


Рис 4. Пайпель-биоптат эндометрия: Иммуногистохимическая визуализация рецепторов к эстрогену в ядрах эпителиоцитов желез, люминального эпителия и стромальных клеток (x50).

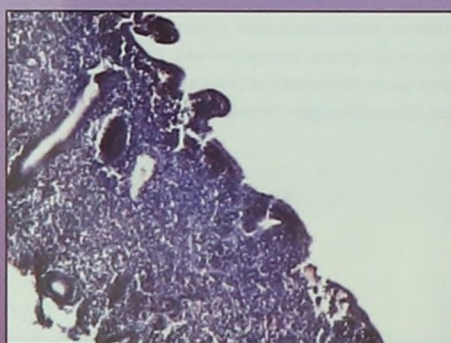


Рис 5. Пайпель-биоптат эндометрия на 7-9 день менструального цикла у пациенток II группы. Прерывистые эпителиальные конгломераты с участками открытой раневой поверхности эндометрия. Слабое развитие желез при выраженной лимфолейкоцитарной инфильтрации стромы. Окраска гематоксилином и эозином (x50).