

Оценка эффективности медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности у пациенток с синдромом поликистозных яичников

Ю. А. Журавлёва – заместитель главного врача по лечебной работе, врач акушер-гинеколог ООО «КДЦ «Консилиум», г. Екатеринбург

М. Ю. Зильбер – профессор, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ЦГКБ № 24, г. Екатеринбург

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Россоцздрава

Estimation of efficiency of medical abortion of missed abortion at women with PCOS

J.A. Zhuravleva, M.U. Zilber

Резюме

В данной статье рассмотрен метод консервативного прерывания неразвивающейся беременности (НБ) по технологии медикаментозного аборта с использованием препаратов, действующим веществом, которых является мифепристон и мизопростол. Представлен алгоритм обследования, этапы проведения медикаментозного прерывания беременности, описаны побочные эффекты, осложнения, варианты их коррекции у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Цель: оценка клинической эффективности медикаментозного прерывания НБ у пациенток с СПКЯ в сроке до 6 недель. Методы: Было обследовано 63 женщины, решившие прервать неразвивающуюся беременность с использованием фармакологических средств. Все пациентки были разделены на две группы: первая группа – 26 человек с СПКЯ и неразвивающейся беременностью (НБ); вторая группа – 37 человек без гинекологической эндокринной патологии с неразвивающейся беременностью. Результаты: Полный аборт был зарегистрирован у 92,3% пациенток 1 группы и 94,6% пациенток второй группы, что соответствует, имеющимся в литературе данным о клинической эффективности медикаментозного аборта. Побочные эффекты при приёме мифепристона были зарегистрированы в 3 (11,5%) случаях (пациенты 1 группы) в виде усиления проявления токсикоза беременных, а остальные более выраженные побочные эффекты были связаны с приёмом мизоπροстола (тошнота, рвота, диарея, гипертермия) и одинаково часто регистрировались в обеих группах пациенток. Выводы. 1. Медикаментозное прерывание неразвивающейся беременности является одним из эффективных и безопасных методов прерывания беременности ранних сроков у пациенток с СПКЯ при эффективности 92,3%. 2. Для медикаментозного прерывания беременности характерна более низкая частота осложнений, по сравнению с вынужденными хирургическими способами прерывания беременности у женщин с СПКЯ. 3. Побочные эффекты, в большинстве случаев ожидаемы и легко устранимы на фоне комплексной реабилитационной терапии пациенток избранной группы.

Ключевые слова: СПКЯ, неразвивающаяся беременность, прерывание беременности, медикаментозный аборт, мифепристон («Мифегин»), мизопростол.

Resume

Background In this article the method of conservative interruption is considered not developing pregnancy. Misoprostol is increasingly used to treat women who have a failed pregnancy in the first trimester. A combination of mifepristone and misoprostol provides an effective method of medical abortion for early pregnancy at women's with PCOS. **Methods** A total of 63 women with a first-trimester pregnancy failure (embryonic or fetal death) were assigned to receive 600 µg of Misoprostol on day 1. A second dose misoprostol 400 mg on day 3. All women's were divided into two groups: the first group-26 person with PCOS and embryonic or fetal death; the second group-37 person without gynecologic endocrinology pathologies with embryonic or fetal death. **Results** Of the 26 women the first group, 92,3 percent had complete expulsion and 94,6% percent in the second group. Hemorrhage or endometritis requiring hospitalization was rare (1 percent or less in each group), with no significant differences between the groups. The median duration of vaginal bleeding was 10 days. There was no serious complication.

There was no serious complication. Fever, chills and gastrointestinal side-effects (nausea, vomiting and diarrhoea) were common. Identical in both groups. **Conclusions** Treatment of early pregnancy failure with of misoprostol and mifepristone is a safe and acceptable approach, with a success rate of approximately 92,3 percent.

Key words: medical abortion/mifepristone/misoprostol/PCOS/missed abortion

Введение

Проблема неразвивающейся беременности (НБ) продолжает оставаться актуальной и социально значимой в акушерстве. В структуре репродуктивных потерь частота этой патологии составляет 10-20% (1). Причины НБ многочисленны и нередко комплексные. В чис-

Ответственный за ведение переписки -
Журавлёва Юлия Александровна

ле причин можно выделить эндокринологические факторы - нарушение образования и гипofункцию желтого тела, связанную с дефицитом прогестерона и слабой деидуализацией стромы эндометрия, что приводит к уменьшению числа и объема гестационных изменений маточно-плацентарных артерий, снижению маточно-плацентарного кровотока и гибели эмбриона(1). Для пациенток с СПКЯ характерна недостаточная подготовка эндометрия к беременности и неполноценная имплантация плодного яйца.

Ранняя профилактика и адекватная терапия осложненной беременности за счет расширения объема услуг и внедрения современных высокотехнологичных стационарзамещающих методов, способны в значительной мере сохранить репродуктивные потери.(2) Ежегодно в мире производится 53 млн. абортов, а в России до сих пор прерывание беременности занимает ведущее место в регуляции рождаемости, сохраняя численность абортов одним из самых высоких в мире.(2)

Осложнения после аборта имеют место у каждой третьей женщины, а особенно неблагоприятно сказывается прерывание беременности на репродуктивное здоровье первобеременных и женщин, имеющих отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (нарушение менструального цикла, бесплодие, невынашивание). Поэтому, использование на практике технологий безопасного прерывания беременности, уменьшает риск развития возможных осложнений(2,3).

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – эндокринное заболевание женщин репродуктивного возраста, встречающееся, по данным различных авторов, от 4 до 10,4% в популяции (6). Согласно современной концепции патогенеза, ключевую роль в развитии СПКЯ играют инсулинорезистентность (ИР), гиперандрогения (ГА), с дисрегуляцией цитохрома р450с 17- аденогенобразующего фермента в яичниках и надпочечниках и аномальный механизм синтеза гонадотропинов. Также, исследователи предполагают наличие молекулярно – генетической основы заболевания, тесной взаимосвязи с ожирением, раком эндометрия, сахарным диабетом и сердечно – сосудистой патологией.

После прерывания беременности большая часть женщин с СПКЯ имеют нарушение репродуктивной функции, бесплодие, последующие неразвивающейся беременности на ранних сроках, поэтому важным вопросом явился выбор метода прерывания неразвивающейся беременности.

В настоящее время одним из наиболее щадящих методов прерывания беременности на ранних сроках является прерывание беременности с помощью препаратов антипрогестеронового действия, действующим веществом которого является мифепристон. Мифепристон подавляет действие гестагенов на уровне рецепторов прогестерона, а также восстанавливает до исходного уровня чувствительность циркулярной мышцы к окситоцину, повышает ответ на Са⁺⁺ в обоих мышечных слоях, повышает сократимость миометрия. Результатом действия этого препарата является отслойка плодного яйца и экспульсия его из полости матки.(5)

Целью нашего исследования явилась оценка клинической эффективности, безопасности и приемлемости медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности у женщин с СПКЯ

Материал и методы исследования

Работа проведена в период с ноября 2004 по январь 2009 года. Основные клинические исследования выполнены на базе женской консультации ЦГКБ № 24 г. Екатеринбурга и «ООО «КДЦ «Консилиум».

Для решения поставленной цели были обследованы 63 женщины, решивших прервать неразвивающуюся беременность с использованием фармакологических средств. Пациентки были разделены на две группы: первая группа – 26 человек с СПКЯ; вторая группа – 37 человек без гинекологической эндокринной патологии. Всем пациенткам при первичном осмотре проводилось комплексное обследование, предусмотренное приказом № 50 МЗ Российской Федерации от 10 февраля 2003 года. Клинико-лабораторные, иммунологические исследования и УЗИ органов малого таза проводились на базе отделения лабораторной диагностики МУ ЦГКБ №24, женской консультации ЦГКБ № 24 и ООО «КДЦ «Консилиум».

На первом этапе обследование включало в себя: анамнез (для исключения противопоказаний со стороны соматической патологии), стандартный гинекологический осмотр, УЗИ органов малого таза, бактериоскопическое исследование мазков из влагалища, цервикального канала, уретры на флору, анализ крови на сифилис, гепатиты В и С, клинический анализ крови, определение показателей свёртывающей системы крови, иммунологический тест на беременность, определение группы крови и резус-фактора

Критерием исключения при выборе контингента пациенток для проведения консервативного прерывания беременности явилось наличие противопоказаний, таких как:

- Подозрение на внематочную беременность
- Хроническая надпочечниковая недостаточность
- Длительная терапия кортикостероидными препаратами
- Индивидуальная переносимость мифепристона и мизопростола
- Геморрагические нарушения, использование антикоагулянтов
- Беременность, наступившая на фоне использования ВМС (перед прерыванием беременности следует удалить ВМС)
- Воспалительные заболевания половых органов в острой стадии
- Печёночная недостаточность
- Лактация (прекратить на время прерывания беременности)
- Острые воспалительные заболевания кишечника

При исключении противопоказаний для проведения данного метода, удовлетворительных результатах обследования пациенток и соответствующего срока беременности, позволяющего производить медикаментозное прерывание беременности, со всеми женщинами была проведена беседа об

этапах прерывания беременности, симптомах и осложнениях данного метода прерывания беременности. Перед проведением манипуляции все пациентки подписывали информированное согласие. Прерывание беременности проводилось всем женщинам по стандартному протоколу, утверждённому Минздравом РФ в обеих группах с использованием препарата «Мифегин», фирма Exelgyn (производство Франции), который был разработан и лицензирован для проведения медикаментозного прерывания беременности, действующим веществом которого является мифепристон, действующим веществом которого является мифепристон, используемым в виде таблеток по 200 мг № 3, и мизопропрост таблетки по 200 мг №2.

Первый этап включал в себя приём «Мифегина» (мифепристон) в дозе 600 мг однократно и дальнейшее динамическое наблюдение за пациентом в течение 2 часов. Второй этап прерывания проводился через 36-48 часов, пациентки принимали мизопропрост в дозе 400 мг однократно и находились под наблюдением в клинике в условиях дневного стационара в течение 4 часов. С целью обезболивания использовались ненаркотические анальгетики.

Эвакуация содержимого полости матки при осложнённом медикаментозном аборте проводилась методом мануальной вакуумной аспирации (МВА) с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере.

В работе использованы стандартные методы статистического анализа и компьютерные программы «Microsoft Excel 2002».

Результаты исследования и обсуждение

В I группе наблюдения средний возраст составил $28 \pm 2,1$ года, а во II группе $22,6 \pm 1,1$ года. Возраст менархе у всех наблюдаемых беременных колебался от 10 до 16 лет и в среднем составил $14,3 \pm 1,5$ лет, а в контрольной группе $12,5 \pm 1,9$ лет $p \geq 0,05$.

Частота экстрагенитальной патологии в I группе составила 46,2% и распределилась следующим образом: сердечно-сосудистая патология встречалась у 2 (9,7%) женщин, заболевания желудочно-кишечного тракта у 6 (23,1%) пациенток, заболевания почек у 6 (23,1%), ожи-

рение у 4 женщин (15,4%), ИМТ в среднем составил $27,6 \text{ кг/м}^2$.

Экстрагенитальная патология во II группе была выявлена у 14 человек (37,8%), из них патология сердечно-сосудистой системы у 3 (8,1%) пациенток, у 9 (24,3%) пациенток патология почек. Заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта в I (2,7%).

На курение (около 5 сигарет в день) указывают 5 (19,2%) пациенток I группы и 11 (29,7%) пациенток II группы. Из вредных условий труда 92% пациенток обеих групп указывали на работу с компьютером более 6 часов в день.

Выявленная гинекологическая патология распределилась следующим образом: фиброматоз тела матки встретился у 3 (11,5%) пациенток в I группе и 1 (2,7%) во II группе, аденомиоз у 2 (7,7%) в I группе и у 1 (2,7%) во II группе, дисменорея в 3 случаях (11,5%) в I группе, во II группе 15 (40,5%), патология шейки матки (эктопия, кисты шейки матки) были диагностированы у 6 (23,1%) I группы и соответственно у 14 (37,4%) во II группе, бесплодие у 100% пациенток I группы и в 63% регистрировалось нарушение менструального цикла по типу олигоменореи и вторичной аменореи. Кроме того, длительность бесплодия у пациенток I группы колебалась от 2 до 10 лет. Изучение репродуктивной функции у обследуемых женщин II группы показало среднее число беременностей (до настоящей беременности) $1,3 \pm 0,30$.

Такая патология, как сальпингоофориты (18% и 15,5%), хронический эндометрит (14,1% и 12,3%), встречались с одинаковой частотой в анамнезе пациенток обеих групп.

Таким образом, у пациенток основной группы имелись факторы риска в виде нарушения жирового обмена, гиперпластических процессов эндометрия и миометрия.

Срок гестации у пациенток обеих групп был примерно одинаковым и на момент прерывания беременности в среднем составил $5,02 \pm 0,1$ недели, при средней продолжительности аменореи $40,8 \pm 0,5$ дня у 3 женщин была диагностирована многоплодная беременность (двойня) (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика обследуемых пациенток ($M \pm m$)

Признаки	I группа (n = 26)	II группа (n = 37)	III группа (n = 21)
Возраст, лет	$28 \pm 2,1$	$22,6 \pm 1,1$	$24,8 \pm 0,48$
ИМТ, кг/м^2	$27,6 \pm 1,6$	$22,9 \pm 2,1$	$20,96 \pm 0,12$
Количество родов в анамнезе	0	$1,19 \pm 0,22$	0
Количество абортов в анамнезе	0	$1,30 \pm 0,48$	0
Продолжительность аменореи	$41,2 \pm 0,72$	$39,7 \pm 0,61$	$38,4 \pm 0,23$
Срок гестации	$5,3 \pm 0,28$	$4,74 \pm 0,27$	

Таблица 2. Показатели гемостаза у пациенток, исследуемых групп

№ группы	Фибриноген, г/л	ПТИ, %	АЧТВ, сек.	Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$
1 (n=26)	4,00 \pm 0,11	97,23 \pm 1,41	38,42 \pm 1,78	180,74 \pm 2,41
2 (n=37)	3,99 \pm 0,13	97,26 \pm 0,55	38,94 \pm 0,90	179,09 \pm 3,95

Таблица 3. Характеристика эффектов на использованные препараты

эффекты	1 группа (n=26)		2 группа (n=37)	
	Абс.	%	Абс.	%
Боли	18	69,2	19	51,4
Тошнота	14	53,8	15	40,5
Слабость	1	3,8	7	18,9
Рвота	6	23,0	7	18,9
Диаррея	5	19,2	8	21,6
Гипертермия	1	3,8	0	0
Озноб	2	7,7	1	2,7

Эффективность метода оценивалась на основании жалоб, изменения общего состояния, объема и длительности кровянистых выделений из половых путей, гинекологического осмотра, проведённого на 7-8 сутки после экспульсии плодного яйца, а так же по данным УЗИ (отсутствие плодного яйца и его элементов в матке, состояние эндометрия) на 14-15 сутки.

Клинически прерывание беременности в виде кровянистых выделений из половых путей различной степени выраженности и экспульсии плодного яйца произошло в течение первых суток после приёма мифепристона у 2 (7,7%) женщин первой группы и у 2 (5,4%) второй группы и у 3 пациенток группы (14,3%).

Остальные пациентки зарегистрировали факт появления кровянистых выделений только после приёма мизопростола в среднем через 2,5 \pm 1,6 часа во время пребывания в дневном стационаре и эти показатели статистически достоверно не различались в первой и второй третьей группах обследуемых. Экспульсия плодного яйца произошла в течение четырёх часов врачебного наблюдения в условиях клиники у 92,3% первой группы и 94,6% пациенток второй группы и 94,7% в третьей группе. Кровянистые выделения у пациенток варьировали и по продолжительности и по количеству выделений от 5 до 17 дней, что составило 12,2 \pm 0,4 и 10,2 \pm 0,3 и 8,4 0,3 дня соответственно для 1 и 2 и 3 групп.

Наши результаты показали отсутствие различий в течение медикаментозного аборта при прерывании прогрессирующей беременности и НБ.

Обильные кровянистые выделения из половых путей отметили 19 (70,1%) пациенток 1 группы и 17 (45,9%) пациенток 2 группы и 7 (33,3%) в 3 группе. Проведение гемостатической терапии понадобилось 5 (19,2%) пациенткам 1 группы и 3 (8,1%) пациенткам 2 группы с использованием транексамовой кислоты, викасола и окситочина в течение 3 дней, хирургический гемостаз не потребовался ни одной из пациенток.

При исследовании показателей клинического анализа крови, достоверного различия в концентрации уровня гемоглобина до прерывания беременности и через 14 дней после не было выявлено (рис. 1). Учитывая наличие у пациенток неразвивающейся беременности, мы до проведения процедуры оценили состояние системы регуляции агрегатного состояния крови при помощи показателей протромбинового индекса (ПТИ), активированного чистого тромбинового времени (АЧТВ) и уровня тромбоцитов (таблица 2) и брали в исследование пациенток только с нормокоагуляцией.

Побочные эффекты при приёме «Мифегина» были зарегистрированы в 3 (11,5%) случаях (пациенты 1 группы) в виде усиления проявления токсикоза беременных, а остальные более выраженные побочные эффекты были связаны с приёмом мизопростола и одинаково часто регистрировались в обеих группах пациентов (тошнота, рвота, диаррея, гипертермия, схваткообразные боли), которые купировались применением спазмолитиков и церукала, данные представлены в таблице 3.

При анализе данных УЗИ органов брюшной полости после медикаментозного аборта мы обращали внимание на состояние эндометрия и полости матки. Среди обследованных пациенток 1 группы толщина М-эхо на 14 сутки составила 10,81 \pm 0,42 мм, а во 2 группе – 8,97 \pm 0,15 мм.

Нормальное состояние эндометрия было зарегистрировано у 34,2% в 1 группе и у 48,6% пациенток 2 группы, контуры его были чёткими и ровными. Множественные мелкие гипозоногенные структуры, неровность контура, и расширение полости матки до 8 – 9 мм в среднем отмечалось у 50% в 1 группе и у 51,4% во второй группе соответственно, но, учитывая данные исследований, проведённых российскими учёными (3), мы расценили такую ультразвуковую картину, как допустимую и при отсутствии клинических проявлений остатков плодного яйца продолжили консервативное наблюдение за

пациентами с назначением реабилитационных мероприятий. Контрольное УЗИ, проведенное на 7 день после начала очередной менструации показало нормальную структуру эндометрия, соответствующую дню цикла.

Признаки гематометры по УЗИ (расширение полости матки до 1,5 мм и крупные гиперэхогенные включения $d=0,6$ мм) было диагностировано у трёх пациенток 1 группы, причём у всех на первичном осмотре определено гетроффоio матки, у всех пациенток опорожнение произошло самостоятельно на фоне консервативного ведения.

У одной пациентки 2 группы при осмотре и по УЗИ выявлены признаки вялотекущего послеабортного эндометрита, что потребовало проведения курса противовоспалительного лечения в условиях дневного стационара.

Осложнение медикаментозного аборта, которое потребовало хирургического опорожнения полости матки по поводу остатков плацентарной ткани, было зарегистрировано нами у 2(7,7%) пациенток 1 группы и у 2(5,4%) пациенток 2 группы, что можно связать с наличием при НБ патологической сократительной гиподисфункции эндометрия и наличием в анамнезе ручного обследования полости матки после первых родов и послеродового эндометрита у 1 пациентки 2 группы.

Обсуждение результатов исследования

В целом, проведённые нами исследования показали, что прерывание с использованием медикаментозных средств является эффективным методом. Положительный результат прерывания беременности был зарегистрирован у 92,3% пациентов 1 группы и 94,6% пациентов второй группы, что соответствует, имеющимся в литературе данным о клинической эффективности медикаментозного аборта при прогрессирующей беременности. После проведённого прерывания беременности, учитывая НБ, пациенткам обеих групп было проведено комплексное противовоспалительное лечение, включившее специфическую антибактериальную, иммунокорректирующую, общеукрепляющую и гормональную терапию.

Динамическое наблюдение за пациентками во время проведения этапов прерывания беременности

Сравнительная характеристика показателя уровня гемоглобина до медикаментозного прерывания беременности и через 2 недели

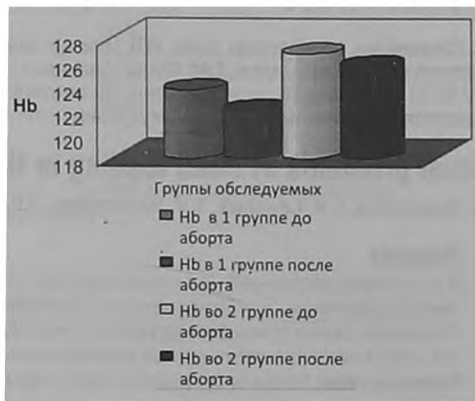


Рисунок 1. Сравнительная характеристика показателей уровней гемоглобина.

позволило на более ранних стадиях выявить развивающиеся осложнения, которые были купированы с использованием адекватной терапии.

Выводы

1. Медикаментозное прерывание НБ является одним из и безопасных методов прерывания беременности ранних сроков у пациенток с СПКЯ при учёте состояния гематологических показателей и эффективность его составила 92,3%

2. Для медикаментозного прерывания беременности характерна более низкая частота осложнений, по сравнению с вынужденными хирургическими способами прерывания беременности у женщин с СПКЯ.

3. Побочные эффекты, в большинстве случаев ожидаемы и легко устранимы на фоне комплексной реабилитационной терапии пациенток избранной группы. ■

Литература:

1. Серова О.Ф., Милованов А.П. Основные патоморфологические причины неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин. *Акуш. и гин.* 2001;3;19-23.
2. Кулаков В.И., Прилепска В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. – «ГЭОТАР-Медиа», 2006. С.3-7.
3. Радзинский В.Е., Ордин И.М., Сидерополу Н.Х. Трудный пациент.- том 5 2007.№1.
4. Дикке Г.Б., Башлыкова И.А. //Бюллетень Восточно-сибирского научного центра СО РАМН.- 2003.-№3.
5. Дикке Г.Б., Сибирский медицинский журнал. – 2003.-№3.
6. Сидельникова В.М. Эндокринологи беременности в норме и при патологии. М.: МЕДпресс-информ, 2007.-С.143-166