

Меньшенина Т.А., Зильбер М.Ю.

Течение беременности у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность

Женская консультация МБУ ЦГКБ №24, ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

Menshenina T.A., Zilber M.Y.

During pregnancy in women who underwent non-developing pregnancy

Резюме

Цель исследования – провести многофакторный анализ причин развития неразвивающейся беременности и их влияние на течение последующей беременности. Проведено проспективное рандомизированное исследование, в котором участвовала 131 женщина в возрасте от 19 до 41 года (средний возраст составил $30,15 \pm 0,4$ года). В основную группу вошли 81 женщина, с перенесенной неразвивающейся беременностью в анамнезе. Группа контроля представлена 50 женщинами, с неосложненным течением беременности. Выводы. 1. Неразвивающаяся беременность – одна из причин ранних репродуктивных потерь. Для ее развития характерно многофакторность причин. 2. При развитии патологии эндометрия, доминирующим фактором явился инфекционный. 3. Частое развитие угрозы прерывания может быть обусловлено нарушением секреторной трансформации эндометрия на фоне гиперсекреции половых гормонов или их недостаточности. 4. Ультразвуковым признаком угрожающего выкидыша является выявление субхориальных, субамниотических гематом, которые могут сопровождаться кровотечением, а в части случаев протекают бессимптомно и при прогрессировании беременности являются предрасполагающим фактором к формированию плацентарной недостаточности, преждевременных родов, задержке развития плода.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, течение гестации.

Summary

The purpose of the study - to conduct multivariate analysis of the causes of non-developing pregnancy and their influence on the course of subsequent pregnancies. A prospective randomized study in which 131 women took part in age from 19 to 41 years (average age was $30,15 \pm 0,4$ years). The study group included 81 women with non-developing pregnancy transferred in history. Control group consisted of 50 women with uncomplicated pregnancies. Conclusions. A. Non-developing pregnancy - one of the causes of early reproductive losses. For its development is characterized by multi-factor causes. Two. With the development of endometrial pathology, the dominant factor was infectious. 3. Chastoe interrupt the development of risk may be due to a violation of the secretory transformation of endometrium against hypersecretion of hormones or their failure. 4. Ultrazvukovym sign of threatening abortion is to identify subhoriálnyh, subamnioticheskikh hematomas, which may be accompanied by bleeding, and in some cases are asymptomatic and in the progression of pregnancy is a predisposing factor in the formation of placental insufficiency, premature birth, fetal growth retardation.

Keywords: non-developing pregnancy, during gestation.

Введение

За последние десять лет, частота неразвивающейся беременности достигла 20-25% от всех диагностированных беременностей [1].

Среди причин преждевременного прерывания беременности одно из лидирующих мест занимают инфекционные заболевания [3,4]. Среди вирусных инфекций при невынашивании беременности наибольшее значение имеют герпетические инфекции [2, 5]. Инфекционные заболевания беременных оказывают неблагоприятное влияние на плод или в результате непосредственного воз-

действия на него возбудителя, вызывая первичную фетопатию, или вследствие поражения плаценты, индуцируя плацентарную недостаточность и вторичную фетопатию [7,13]. Вирусные заболевания могут приводить к анэмбрионии.

В последние годы ученые большое внимание уделяют нарушениям гемодинамики на уровне микроциркуляции, ведущая роль, в патогенезе которых принадлежит поврежденной сосудистой стенке [10,11]. По этой причине все большее значение отводится эндотелию сосудов, как фактору способному объединить основные механиз-

мы, обеспечивающие гомеостаз на уровне микроциркуляции [14]. Неоспоримо доказана роль герпес-вируса в патогенезе такого заболевания как антифосфолипидный синдром (АФС). Патогенное действие антифосфолипидного синдрома связано с патологической активацией внутрисосудистого свертывания крови, развитием повторных тромбозомболических состояний, тромбоцитопенией и увеличением цитотоксичности клеток и тканей.

Одной из основных причин прерывания беременности являются гормональные нарушения. Эстрогенный дефицит яичников и гиперандрогения приводят к нарушению фолликулогенеза, формированию аномальных гамет и, соответственно, к неразвивающейся беременности. По данным ряда авторов, среди гормональных причин прерывания беременности в I триместре основными являются гиперандрогения и гипофункция яичников. 21–32% невынашивания беременности обусловлены гиперандрогенией. Из них гиперандрогения надпочечникового происхождения у 30%, яичникового генеза у 12,1% и смешанного генеза у 57,9% женщин с НБ. Повышение уровня андрогенов приводит, с одной стороны, к гибели зародыша непосредственно, а с другой стороны – к плацентарной недостаточности. При гипофункции яичников нарушается процесс имплантации вследствие недостаточной секреторной и гистохимической перестройки эндометрия.

Нередко причиной НБ может явиться экстрагенитальная патология матери (болезни сердечнососудистой системы, почек, печени, сахарный диабет и др.). Состояние общества, образ жизни, профессиональные условия, семейное положение, экологические факторы, а также вредные привычки оказывают определенное влияние на репродуктивную функцию женского организма. Приводятся данные о влиянии плацентарных белков, цитокинов, снижения уровня содержания витамина В12, локального фактора IGF-I, аутоиммунных процессов и нарушениях гемостаза в патогенезе невынашивания беременности.

Ряд исследований приводят данные о роли эндометриальных факторов в развитии невынашивания беременности. Изменения иммунного статуса у женщин с погибшей беременностью не являются однотипными, а в определенной степени связаны с ведущей причиной гибели плода. Согласно данным Мещеряковой А.В., в генезе НБ в 67% наблюдений определенная роль принадлежит нарушениям локального иммунитета. Для пациенток с НБ характерно снижение содержания Т-супрессоров, В-лимфоцитов и естественных киллеров [7]. По данным отдельных авторов, на фоне хронического эндометрита происходит изменение локального иммунитета. Тетрашвили Н.К. отмечает, что во всех случаях НБ уровень противовоспалительных цитокинов ФНО, ИНФ, ИЛ-1, ИЛ-6 превышал уровень регуляторных цитокинов-ИЛ-4 и Ил-10. В генезе привычного выкидыша важная роль принадлежит материнскому иммунному ответу, развивающемуся путем активации материнских макрофагов и НК и изменения уровня продуцируемых цитокинов. При патоморфологическом исследовании выявляются призна-

ки хронического воспалительного процесса. По данным отдельных исследований, после самопроизвольного прерывания беременности, восстановление менструальной функции и гипофизарно-яичниковых взаимоотношений происходит не ранее, чем через три менструальных цикла. У 10,2% больных остаются стойкие нарушения в системе гипофиз-яичники.

Таким образом, врачу при ведении пациенток группы, с неразвивающейся беременностью в анамнезе - необходимо выделить патологические изменения, подлежащие восстановительному лечению вне беременности, разработать этапность и последовательность восстановительной терапии, установить сроки проведения контрольных исследований, наметить преемственность терапии вне и в процессе следующей беременности.

В соответствии с вышеизложенным, решение проблемы неразвивающейся беременности в последующей попытке вынашивания потомства актуальна, требует изыскания эффективных методов диагностики причин и профилактики данного осложнения.

Цель исследования – провести многофакторный анализ причин развития неразвивающейся беременности и ее влияние на течение последующей беременности.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование, в котором участвовала 131 женщина в возрасте от 19 до 41 года (средний возраст составил $30,15 \pm 0,4$ года). В основную группу вошли 81 женщина, с перенесенной неразвивающейся беременностью в анамнезе. Группа контроля представлена 50 женщинами, с неосложненным течением беременности. Группы сопоставимы по критериям пола, возраста, национальности. В ходе работы использовались следующие методы диагностики: общеклинические (изучение жалоб, анамнеза, данные акушерского осмотра); лабораторные методы (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, оценка гемостазиологических параметров, результаты мазка на флору, посевов, ПЦР, ИФА и т.д.); инструментальные методы диагностики (данные УЗИ, доплерометрии, ЭКГ и т.д.); статистические (определение t-критерия Стьюдента).

Результаты и обсуждение

До наступления настоящей беременности у большинства пациенток в основной группе имелась экстрагенитальная патология. Нами подтверждены данные других авторов о частом сочетании развития неразвивающейся беременности с различными вариантами патологических состояний практически всех органов и систем, данные представлены в таблице 1.

Обращает на себя внимание, что сочетанная соматическая патология была выявлена в основной группе у 56 (69,13%), а у беременных в группе контроля встречалась у 5 (10%), где $p_{1,2} < 0,001$. Изучение экстрагенитальной патологии показало, что ведущее место занимают заболевания сердечно-сосудистой системы в I группе 33 (40,74%), а в группе контроля 5 (10%), где $p_{1,2} < 0,001$. Эти данные рассмотрены в таблице №1. Из сердечнососудистой

Таблица 1. Структура экстрагенитальной патологии в группах исследования

Экстрагенитальные заболевания	Основная группа n=81		Контрольная группа n=50	
	n	%	n	%
Заболевания ССС	33	40,7*	5	10,0
Заболевания ЖКТ	11	13,6	9	18,0
Заболевания органов дыхания	11	13,6*	1	2,0
Заболевания МВС	15	18,5*	3	6,0
Заболевания эндокринной системы	11	16,5*	2	4,0
Нарушение жирового обмена	55	67,9*	2	4,0
Заболевания органов зрения	19	23,45*	3	6,0
Заболевания вен	18	22,22*	3	6,0

Примечание: * – статистически достоверные различия, $p < 0,001$

Таблица 2. Частота гинекологических заболеваний в анамнезе у беременных обследованных групп

Диагноз	Основная группа		Контрольная группа	
	n=81	%	n=50	%
Аденомиоз, эндометриоз	9	11,1	4	8
Миома матки	4	4,9	2	4
Киста яичника	5	6,17	3	6
Бесплодие I	4	4,9	-	-
Бесплодие II	5	6,17	5	10
Спасечная болезнь	4	4,9	-	-
Патология шейки матки	22	27,16	26	52
Хр. аднексит	12	14,8	8	16
Хр. метроэндометрит	7	8,6	9	18
Уреаплазмоз, микоплазмоз	17	20,9	10	20
Хламидиоз	9	11,1	3	6
ВПГ	6	6,17	6	12
ЦМВ	1	1,2	4	8
Вульвовагинит	13	16	9	18
Кандидозный кольпит	8	9,8	6	12

Примечание: * – статистически достоверные различия, $p < 0,001$

патологии: ВСД по гипертоническому типу было диагностировано у 6 (7,4%) в I группе и у 1 (2%) пациентов контрольной группы ($p_{1,2} < 0,001$). ВСД по гипотоническому типу в I группе 15 (18,51%), а в группе контроля у 3 (6%) беременных, $p_{1,2} < 0,001$. Анемия в I группе 10 (12,34%), в группе контроля 3 (6%) беременных ($p_{1,2} < 0,001$). Хронический гепатит В был выявлен у беременных I группы в 4 (4,9%) случаев, в группе контроля данная патология не выявлена ($p_{1,2} < 0,001$). Известно, что беременные с хроническим пиелонефритом представляют собой группу риска, так как, наряду с обострением основного заболевания во время беременности, на таком фоне часто развиваются осложнения гестационного процесса и степень риска в данном случае зависит от давности заболевания и степени поражения почек. Так у беременных I группы пиелонефрит встречался у пиелонефрит встречался у 10 (12,34%), а цистит 4 (4,9%), в группе контроля пиелонефрит не встречался, а цистит имели 2 (6%), $p_{1,2} < 0,001$.

Патология со стороны органов зрения составила в I группе 19 (23,45%), а в группе контроля 3 (6%), где $p_{1,2} < 0,001$.

Видны отличия в нарушении жирового обмена между исследуемыми группами (таб. №1) - I группа 55 (67,9%), в группе контроля 2 (4%) пациентки ($p_{1,2} < 0,001$).

Ряд пациенток исследуемых групп ранее получали лечение по поводу различных заболеваний женских половых органов (таблица 2). Хронический аднексит встречался у пациенток I 12 (14,8%), по сравнению с группой контроля 8 (16%), где $p_{1,2} > 0,05$. Хронический метроэндометрит отмечался в I группе 7 (8,6%) и группы контроля 9 (18%), где $p_{1,2} < 0,001$. Инфекции передающиеся половым путем, такие как уреаплазмоз, микоплазмоз в I группе 17 (20,9%), группе контроля 10 (20%), где $p_{1,2} > 0,05$. ВПГ в I группе 6 (6,17%) и группе контроля 6 (12%), где $p_{1,2} < 0,001$.

Принимая во внимание, что НБ оказывает влияние на возможность зачатия, течение беременности и родов у пациенток были изучены исходы предыдущих беременностей и паритета. Прерывания беременности в раннем сроке (неразвивающиеся беременности, выкидыши, аборт, внематочные беременности) зафиксированы в обеих исследованных группах. Различные виды прерывания беременности у пациенток с НБ представлены на рисунке 1.

При оценке гестационных осложнений I триместра угрожающий выкидыш диагностировался в основной группе у 55,5% беременных, превышая показатель группы контроля 6% ($p_{1,3} < 0,001$). Госпитализация в гинекологический стационар для проведения курса со-



Рис. 1 Исходы предыдущих беременностей

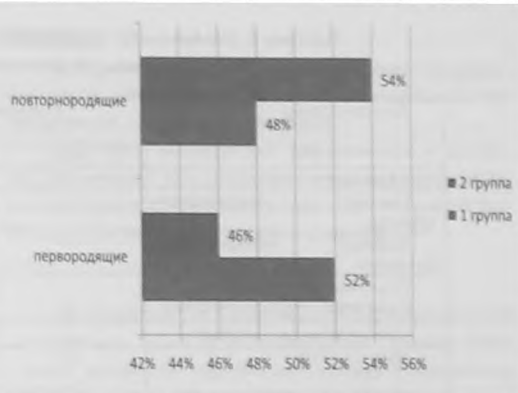


Рис.2. Распределение по паритету

Таблица 2. Частота гинекологических заболеваний в анамнезе у беременных обследованных групп

Вид патологии	Основная группа		Группа контроля	
	n=70	%	n=50	%
Угрожающий выкидыш	8	11,4*	3	6
Плацентарная недостаточность	10	14,2**	2	4
Предлежание плаценты	3	4,2**	-	-
ДМС по УЗИ	16	22,8	9	18
Гипертонус матки по НГГ	6	8,5	3	6
ИЦН	2	2,8**	-	-
Гестоз (лёгк., ср. ст.)	10	14,2**	2	4
Анемия беременности	17	24,2**	5	10
Активация вирусно-бактериальной инфекции	3	4,2**	-	-
Нарушение свёртывающей системы крови	2	2,8	1	2
Поздние репродуктивные потери	2	2,8**	-	-
Гестационный сахарный диабет	2	2,8**	-	-

Примечание: * – статистически достоверные различия, $p < 0,05$

** – статистически достоверные различия, $p < 0,001$

храняющей терапии потребовалась 17 (20,9%) беременным основной группы и 1 (2%) из группы контроля ($p1,2 < 0,001$). Настоящая беременность осложнилась ранним токсикозом различной степени тяжести у 13,5% беременных основной группы и в 16% в группе контроля, что не отличалось от среднестатистических показателей. Тяжёлая степень раннего токсикоза беременных (рвота 8 – 10 раз в сутки, выраженная гиперсаливация, потеря веса на 3 – 5 кг лабораторные признаки метаболического ацидоза) была диагностирована только у 2 (2,3%) пациенток основной группы.

ОРВИ в I триместре беременности перенесли 8,2% беременных основной группы, а в группе контроля 2%, что составило $p1,2 < 0,001$.

По данным ИФА исследование носительство хронической вирусной и бактериальной инфекции в I триместре беременности имело место практически у всех женщин. При этом наиболее часто выявлялись вирусы ЦМВ, ВПГ, а также ассоциации вирусов. Активация вирусной и/или бактериальной инфекции у беременных группы сравнения была выявлена в основной группе 16,7% случаев, а в группе контроля 2%, что имело статистически

значимые отличия ($p1,2 < 0,001$).

Лечение и реабилитацию в условиях стационара дневного пребывания по поводу анемии, токсикоза I половины беременности получили 8 (9,8%) беременные из основной группы и 3 (6%) беременных из группы контроля, $p1,2 < 0,001$.

Ранние репродуктивные потери в основной группе 6(7%), в группе контроля потерь беременности не было, это может быть обусловлено «маточным фактором», который представлен гипоплазией и «незрелостью» эндометрия, нарушением гемодинамики в сосудистом русле матки.

При оценке показателей системы гемостаза частота выявления приобретенных тромбофилических состояний составляла 5 (5,8%) в основной группе, а в группе контроля только у 1(2%), ($p1,2 < 0,001$).

Во II триместре беременности структура акушерских осложнений несколько изменяется, что видно из таблицы 3.

Анализируя полученные данные, мы увидели снижение частоты угрожающего выкидыша в обеих группах исследования по сравнению с показателями I триместра.

Таблица 4. Особенности локализации плаценты и признаков угрожающего выкидыша у беременных с НБ по данным УЗИ

Вид патологии	Основная группа		Группа контроля	
	Абс.	%	Абс.	%
I триместр	n=81		n=50	
Полное предлежание хориона	3	3,7*	1	2
Краевое приращение плаценты	10	12,3**	2	4
Отслойка хориона: Субамниотическая гематома	9	11,1**	2	4
Субхориальная гематома	7	8,6	4	8
ДМС по УЗИ	42	51,8**	8	16
II триместр	n=70		n=50	
Низкое приращение плаценты	6	8,5**	-	-
III триместр	n=68		n=50	
Низкое приращение плаценты	4	5,8**	-	-

Примечание: * - статистически достоверные различия, $p < 0,05$

** - статистически достоверные различия, $p < 0,001$

Истмико-цервикальная недостаточность диагностировалась при мануальном исследовании, а так же подтверждалась трансвагинальной сонографией. Всем пациенткам была проведена хирургическая коррекция ИЦН в сроке 16-24 недели.

Раннее начало гестоза было диагностировано у 14,2% беременных основной группы только у 4% в группе контроля ($p_{1,2} < 0,001$), что проявлялось в большей степени развитием отеков и патологической прибавкой массы тела.

Гестационный диабет во II триместре был диагностирован у 2,5% беременных основной группы, что значительно превышало средние популяционные показатели (2-6%). Формирование плацентарной недостаточности во II триместре встречалось у беременных 14,2% в основной группе и только у 4% группы контроля ($p_{1,2} < 0,001$).

Госпитализация в отделение патологии беременных для коррекции угрожающего позднего выкидыша, гестоза и гестационного диабета потребовалось беременным основной группы 8 (11,4%) и 3 (6%) из группы контроля ($p_{1,2} < 0,001$). В условиях стационара дневного пребывания было пролечено: с анемией беременных, плацентарной недостаточностью и гестозом легкой степени тяжести 41 (58,7%) беременных основной группы и 10 (20%) беременных группы контроля ($p_{1,2} < 0,001$).

Несмотря на осложненное течение II триместра беременности, частота репродуктивных потерь составила в основной группе 2 (2,8%), а в группе контроля 1 (1,2%), но статистически достоверной разницы между группами выявлено не было. Ведущим фактором, обусловившим репродуктивные потери II триместра, стала ИЦН и преждевременное излитие околоплодных вод на фоне обострения вирусно-бактериальной инфекции.

Течение III триместра беременности осложнилось развитием гестоза различной степени тяжести с преобладанием гипертензии у беременных основной группы 29

(42,6%) и в группе контроля у 4 (8%), что можно объяснить снижением адаптационных механизмов в организме наблюдаемых беременных, особенно на фоне имеющейся сопутствующей соматической патологии.

Второе место по частоте встречаемости занимала плацентарная недостаточность, которая имела статистически достоверные различия. В основной группе плацентарная недостаточность диагностировалась у 22 (32,3%) беременных и в 3 (6%) беременных группы контроля ($p_{1,2} < 0,001$), что обусловлено тем, что развитие беременности в условиях первичной плацентарной недостаточности, приводит к нарушению оттока крови из плаценты, недостаточному поступлению крови в межворсинчатые пространства в результате периферического спазма, эндотелиоза и тромбоза сосудов и обуславливает формирование хронической плацентарной недостаточности. Клиническими проявлениями плацентарной недостаточности является задержка роста плода и хроническая гипоксия плода различной степени тяжести [3,5].

Госпитализация в отделение патологии беременных в сроках 7-8, 16-18, 22-24, 27-28 и 32-34 недели для проведения курса сохраняющей терапии, коррекции гестоза и плацентарной недостаточности потребовалась 13 (19,1%) беременным основной группы и 4 (8%) беременным группы контроля ($p_{1,2} < 0,001$), а в дневном стационаре были пролечены с такой же нозологией 29 (42,6%) беременных основной группы и 4 (8%) беременные контрольной группы ($p_{1,2} < 0,001$). Основная доля беременных, лечившихся в дневном стационаре 20,2%, окончили курс лечения с улучшением состояния, а у 4,5% больных состояние осталось без изменений, и им потребовалась госпитализация в отделение патологии беременных.

Клинико-ультразвуковая характеристика развития хориона представлена частичным или полным предлежанием, гипоплазией хориона. Частым ультразвуковым признаком угрожающего выкидыша является выявление субхориальных, субамниотических гематом, которые

могут сопровождаться кровотечением, а в части случаев протекают бессимптомно и при прогрессировании беременности являются predisposing фактором к формированию плацентарной недостаточности, преждевременных родов, задержке развития плода.

Особое внимание заслуживает группа пациенток, у которой в начале беременности по УЗИ выявляется полное предлежание хориона (плаценты), сто составило в основной группе 5 (7,3%), во много раз превышая показатели группы контроля ($p1,2 < 0,001$). Характеристика локализации плаценты по данным УЗИ представлены в таблице 5.

Данные КТГ проанализированы с помощью шкалы W.Fiscer и соавт (1976). У 12 (17%) беременных основной группы и у 1 (2%) беременных группы контроля ($p1,2 < 0,001$) зафиксированы показатели КТГ менее 8 баллов, характеризующие наличие признаков гипоксии плода.

Выводы

1. Незривающаяся беременность является многофакторной патологией, и зависит от гормональных, инфекционных, генетических факторов.

2. Течение последующей беременности у пациенток, перенесших НБ, достоверно чаще осложняется гестозом, плацентарной недостаточностью, задержкой развития плода, преждевременными родами. ■

Меньшенина Т.А. - врач акушер-гинеколог женской консультации ЦГКБ 24, г. Екатеринбург; Зильбер М.Ю. - д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии УГМА Минздрава России, зам. главного врача по акушерству и гинекологии МБУ ЦГКБ №24, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Меньшенина Татьяна Александровна, 620000, г. Екатеринбург, ул. Агрономическая, д. 18а, кв. 17; тел. 89086321648

Литература:

1. Барановская Е.И., Латентно протекающие инфекции при спонтанных абортах и неразвивающейся беременности – 2001. Эпидемиология и инфекц. Болезни №6. с. 42-44.
2. Мукова Б.Б., Оптимизация тактики ведения и восстановительного лечения женщин с неразвивающейся беременностью в первом триместре. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук Код спец. 14.00.01. Мукова Б.Б. – 2003
3. Липовенко Л.Н., Клиническое значение эндометриальных факторов в генезе неразвивающейся беременности. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Липовенко Л.Н. – 2004
4. Заякин В.А., Плацентарное ложе матки при неразвивающейся беременности. Автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Заякин В.А. – 2004
5. Попов Г.Д., Морффункциональные особенности децидуальной ткани при неразвивающейся беременности у женщин, включенных в программу ЭКО. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 03.00.25, 14.00.01 Попов Г.Д.
6. Маркдорф А.Г., Выявление факторов риска и причин формирования пороков развития плода и неразвивающейся беременности на основе клинических и цитогенетических исследований. Автореф. Дис. На соиск. Учен. Степ. Канд. Мед. Наук. Код спец. 14.00.01. Маркдорф А.Г. – 2004
7. Мамыкин Е.П., Случай ультразвуковой диагностики многоплодной неразвивающейся беременности, врожденного порока развития – 2001 (Ультразвуковая и функцион. Диагностика №4. с 135-136)