

Патогенетическое обоснование реабилитации репродуктивного здоровья женщин после прерывания беременности в поздние сроки

Т.Н. Мельник^{1, 2}, Г.В. Тамазян³, А.П. Милованов⁴, О.Ф. Серова^{2, 5},
Л.В. Седая^{2, 5}, Н.В. Шутикова^{2, 5}

Адрес для переписки: Ольга Федоровна Серова, olga-serova@yandex.ru

¹ Люберецкая районная
больница № 3

² Федеральный
медицинский
биофизический центр
им. А.И. Бурназяна

³ Московский
областной научно-
исследовательский
клинический
институт им.
М.Ф. Владимирского

⁴ Научно-
исследовательский
институт
морфологии человека
РАМН

⁵ Московский
областной
перинатальный центр

Прерывание беременности в поздние сроки методом амниоинфузий приводит к структурным изменениям в эндометрии. В ходе проведенного исследования установлено, что восстановление эндометрия после аборта, вызванного Энзапростом Ф, происходит на три – пять дней быстрее, чем при интраамниальном введении 20%-ного раствора хлорида натрия.

Ключевые слова: прерывание беременности, эндометрий, амниоинфузия, простагландины, состояние плаценты, амниоцентез

Актуальность

Проблема аборт в современных демографических условиях в Российской Федерации занимает особое место. Распространенность и динамика аборт, уровень материнской смертности после искусственного прерывания беременности – это показатели, по которым оценивается эффективность государственных мер по охране репродуктивного здоровья и здоровья населения в целом [1–4]. Для нашей страны характерен низкий уровень рождаемости, на фоне которого имеет место значитель-

ное число аборт с последующими нарушениями репродуктивной функции. В этой связи важно выработать организационную систему реабилитации репродуктивного здоровья женщин после прерывания беременности, в том числе на поздних сроках, и принять эффективные меры, направленные на сохранение и улучшение репродуктивного потенциала нации [2, 5–7].

По региональным данным, 16% женщин, перенесших аборт за последние пять лет, нуждались в лечении осложнений, среди которых значительное место за-

нимают воспалительные процессы в репродуктивных органах (50%), нарушения менструального цикла (15% у первобеременных и 40,5% у повторнобеременных) [3, 8–10].

Проведенный анализ литературы по данной проблеме дает основание утверждать, что большинство российских авторов отмечают отрицательные последствия аборт. Среди них следует выделить нарушение репродуктивной системы женщины и развитие гормонально обусловленных заболеваний, нарушение менструального цикла, травматическую истмико-цервикальную недостаточность с последующим невынашиванием беременности, воспалительные заболевания женских половых органов, вторичное бесплодие [6, 7, 11].

В то же время остаются медицинские и социальные показания, при которых прерывание беременности во втором триместре является осознанно необходимым [12, 13]. Система организации пренатального скрининга позволяет выявлять на ранних этапах гестации



наличие врожденных пороков развития у плода, несовместимых с жизнью. Пилотные проекты, реализованные в четырех регионах Российской Федерации, показали хорошие результаты по снижению перинатальной и младенческой смертности в стране. Так, в Московской области, принимающей участие в пилотном проекте, младенческая смертность за последние пять лет снизилась с 7,5 до 7,0 на 1000 родившихся живыми.

При искусственном прерывании беременности во втором триместре по сравнению с первым триместром риск для здоровья женщины повышается в три-четыре раза [7, 9, 14]. Частота осложнений (ранних, отсроченных и отдаленных) пропорционально возрастает по мере увеличения срока беременности. Индуцированное прерывание беременности после 14-й недели беременности связано с резким увеличением частоты осложнений и стоимости последующей медицинской помощи [8, 12]. В России, например, на долю поздних абортот приходится до 2/3 всех осложнений и 50% всех связанных с абортами случаев материнской смертности [7, 11].

Цель исследования

Сравнительная оценка восстановления менструальной функции у женщин после прерывания беременности различными способами.

Материал и методы исследования

Для определения влияния на менструальную функцию различных методов прерывания беременности в поздние сроки было проведено обследование 75 пациенток. Они были разделены на две группы в зависимости от способа прерывания беременности: путем амниоинфузии гипертонического раствора хлорида натрия ($n = 50$) или простагландинов ($n = 25$).

Медицинскими показаниями для прерывания беременности являлись врожденные пороки разви-

Таблица 1. Время начала и характер первой после прерывания беременности менструации у обследованных пациенток

Параметр	Первая группа ($n = 50$)		Вторая группа ($n = 25$)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Время начала</i>				
Через 28–35 дней	–	–	–	–
Через 36–59 дней	2	4	14	56
Через 60 дней и более	48	96	11	44
<i>Характер менструаций</i>				
Умеренные	21	42	18	72
Скудные	26	52	5	20
Обильные	3	6	2	8

тия плода, несовместимые с жизнью: сердца и сосудов (14,7%), центральной нервной системы (19,6%), желудочно-кишечного тракта (21,5%), множественные пороки (39,7%), болезнь Дауна (4,5%). Диагноз «врожденные пороки развития плода» подтвержден медико-генетическим консилиумом на основании результатов ультразвукового и инвазивных методов исследования. Обследование пациенток проводилось с помощью общеклинических, ультразвукового, генетических, радиоиммунологического, бактериологического методов. При исследовании эндометрия использовались гистологический и иммуногистохимический методы.

Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее важными клиническими маркерами восстановления менструального цикла являются своевременное начало и характер первой (после прерывания беременности) менструации (табл. 1). У 96% женщин первой группы первая менструация наступила через 60–90 дней. В среднем период времени от момента индуцированного выкидыша до первой менструации составил $78,2 \pm 5,6$ дня, причем у большинства женщин (52%) менструации были скудными, что свидетельствовало о неполноценности восстановления эндометрия. После амниоинфузии простагланди-

нов средняя продолжительность времени до наступления первой менструации составила $46,2 \pm 3,8$ дня. Ни у одной пациентки после применения этого метода прерывания беременности не отмечено своевременного восстановления менструального цикла.

Для сравнительной оценки влияния различных методов прерывания беременности в поздние сроки на гормональную функцию проведено исследование сывороточного содержания гонадотропных и стероидных гормонов на 22–24-й день после индуцированного аборта.

После прерывания беременности методом амниоинфузии гипертонического раствора у 29 (58%) женщин отмечалось увеличение уровня пролактина (до $1020,6 \pm 92,5$ мМЕ/л), у семи (14%) – повышение уровня лютеинизирующего гормона ($8,4 \pm 1,2$ мМЕ/л), у пяти (10%) – низкие значения фолликулостимулирующего гормона ($1,1 \pm 0,4$ мМЕ/л); у 21 (42,0%) – сниженные уровни прогестерона ($14,3 \pm 2,1$ нмоль/л); у 16 (32%) – одновременное снижение сывороточного содержания эстрадиола ($218,6 \pm 21,6$ пмоль/л).

После прерывания беременности методом амниоинфузии простагландинов изменения гормональной функции яичников характеризовались прежде всего увеличением продукции пролактина до $970,6 \pm 44,6$ мМЕ/л у девяти (36%) женщин, снижением прогестерона до

акушерство

Таблица 2. Характер менструального цикла после прерывания беременности в поздние сроки

Характер менструального цикла	Первая группа (n = 50)		Вторая группа (n = 25)	
	абс.	%	абс.	%
Овуляторный цикл	15	30	12	48
Недостаточность лютеиновой фазы	26	52	11	44
Ановуляторный цикл	9	18	2	8

Таблица 3. Экспрессия рецепторов эстрогенов и прогестерона и маркеров пролиферации в эндометрии на 22–24-й день после прерывания беременности методом амниоинфузии гипертонического раствора

Структурный компонент		Окрашенные клетки по четырехбалльной шкале, %				Итоговая экспрессия
		0	1	2	3	
Эпителиоциты желез	ER	89	11	0	0	слабая
	PR	98	2	0	0	отсутствует
	CD34	88	11	1	0	слабая
	Ki 67	91	7	2	0	слабая
Стромальные клетки	ER	91	6	3	0	слабая
	PR	99	1	0	0	отсутствует
	CD34	85	9	6	0	слабая
	Ki 67	82	10	8	0	слабая

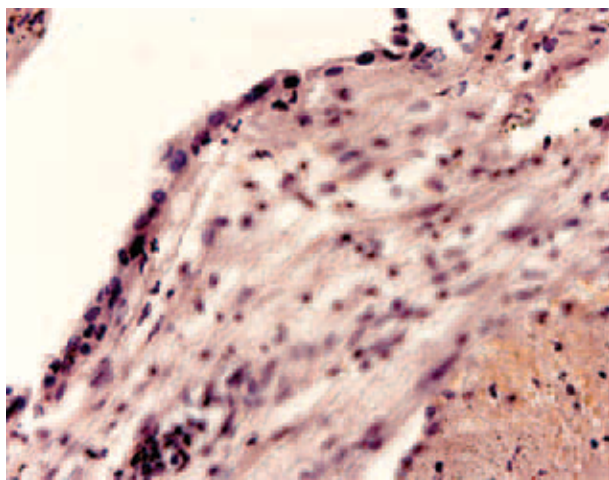


Рис. 1. Пайпель-биопсия на 22-й день после внутриматочного введения гипертонического раствора. Неполная эпителизация внутреннего просвета матки и формирование первых устьев маточных желез. Окраска гематоксилином-эозином (увеличение в 400 раз)

13,2 ± 4,2 нмоль/л – у 16 (48%) женщин, эстрадиола до 324,6 ± 32,4 пмоль/л – у десяти (40%) женщин; повышением уровня лютеинизирующего гормона (10,8 ± 1,3

мМЕ/л) в сочетании с нормальными значениями фолликулостимулирующего гормона (4,5 ± 1,6 мМЕ/л) – у четырех (16%) женщин.

Таким образом, изменения гормонального статуса пациенток после прерывания беременности в поздние сроки характеризовались в основном увеличением пролактина, снижением уровня эстрадиола и прогестерона. Максимально эти изменения были выражены после прерывания беременности методом амниоинфузии с применением гипертонического раствора.

Результаты определения содержания гонадотропных и стероидных гормонов в сыворотке крови пациенток на 22–24-й день первого после прерывания беременности менструального цикла показали, что после амниоинфузии гипертонического раствора у 12 (24%) женщин сохранялась гипопродукция эстрадиола (368 ± 24 пмоль/л) и прогестерона (15,6 ± 1,8 нмоль/л). После амнио-

инфузии простагландинов эти изменения наблюдались у четырех (16,0%) пациенток.

Полноценность восстановления менструальной функции оценивали также по данным УЗИ. После применения амниоинфузий гипертонического раствора для прерывания беременности в поздние сроки лишь у 15 (30%) пациенток была овуляция и полноценная лютеиновая фаза цикла. У 26 (52%) пациенток при УЗИ на 22–24-й день цикла выявлена недостаточность лютеиновой фазы, на которую указывали маленькие размеры желтого тела и нарушение кровотока в яичниковой артерии. У девяти (18%) женщин были ановуляторные циклы, о чем свидетельствовали отсутствие желтого тела и выраженный спазм яичниковых артерий.

После применения амниоинфузий простагландинов восстановление овуляторного менструального цикла отмечено у 12 (48%) из 25 пациенток, недостаточность лютеиновой фазы – у 11 (44%), ановуляция – у двух (8%) пациенток (табл. 2).

Для оценки темпов восстановления эндометрия у 30 пациенток первой группы использованы пайпель-биопсии, проводимые на 22–24-й день после искусственного позднего медицинского аборта, индуцированного методом амниоинфузии гипертонического раствора.

Во всех исследованных пайпель-биоптатах спустя три недели после прерывания беременности методом амниоинфузии гипертонического раствора преобладали инфицированные тромбы, некротизированные фрагменты децидуальной ткани, обрывки желез и сгустки крови. У 18 (72%) женщин в составе биоптатов выявлены небольшие фрагменты новообразованного эндометрия в виде отдельных пластов маточного эпителия. Подобный тип покровного эпителия матки характерен для начального этапа эпителизации (рис. 1). У остальных 12 (28%) женщин в фрагментах эндометрия покровный ма-



точный эпителий отсутствовал, что отражает неполную эпителизацию внутренней поверхности матки.

Дополнительные иммуногистохимические методы исследования биоптатов подтвердили морфофункциональную несостоятельность новообразованного рецепторного аппарата в фрагментах эндометрия. Так, выявлена лишь умеренная иммуноэкспрессия рецепторов к эстрогену в ядрах эпителиоцитов желез и стромальных клеток, рецепторы к прогестерону не выявлялись в биоптатах женщин данной группы. Вместе с тем в тех пайпель-биоптатах, где обнаруживался сохранный маточный эпителий и отдельные железы, присутствовал интенсивный васкулогенез, что демонстративно представлено иммуногистохимически с помощью маркера эндотелия CD34 (табл. 3).

Следовательно, на 22–24-е сутки после медицинского аборта путем интраамниального введения 20%-ного раствора хлорида натрия эндометрий соответствовал лишь ранней стадии пролиферации, то есть пятому-шестому дню нормального цикла.

У 20 пациенток второй группы в пайпель-биоптатах эндометрия покровный маточный эпителий был неравномерной толщины, порой представлял собой конгломерат ядер эпителиоцитов. Иными словами, бывшая раневая поверхность после аборта полностью эпителизирована, но в отдельных участках маточный эпителий не завершил полностью свою дифференцировку (рис. 2). Параллельно с развитием эндометриальных желез формировалась капиллярная сеть стромы, их количество увеличивалось, появлялись первые соединительные веточки. Однако явно отставало образование рецепторов, в частности к эстрогену, которые были выражены в эпителиоцитах отдельных желез, маточного эпителия и редко определялись в ядрах стромальных клеток. На таком же уровне была снижена

экспрессия рецепторов к прогестерону в ядрах эпителиоцитов желез и стромальных клеток.

Следует подчеркнуть, что восстановление эндометрия после аборта, вызванного Энзапростом Ф, происходило на три – пять дней быстрее, чем при интраамниальном введении 20%-ного раствора хлорида натрия, поскольку маточным эпителием полностью закрывается бывшая раневая поверхность матки. Однако маточный эпителий не достигал еще окончательной дифференцировки. В такой же степени отставало формирование желез, несмотря на достаточную пролиферативную активность ядер их эпителиоцитов. Обнаружена также существенная недостаточность рецепторов к эстрогену, особенно в ядрах стромальных клеток, которая должна отразиться на темпах образования рецепторов к прогестерону, столь необходимых для полноценного развития эндометрия в целом.

Иными словами, на 22–24-й день после аборта, вызванного Энзапростом Ф, в биоптатах фиксировалась неполная картина развития эндометрия, которая соответствовала лишь восьмому – десятому дням нормального менструального цикла.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости проведения реабилитации репродуктивной функции женщин после прерывания беременности в поздние сроки. С учетом степени тяжести нарушения гормональной функции яичников и повреждения эндометрия предпринят дифференцированный подход к назначению гормональных препаратов.

Пациенткам с ановуляторными циклами и недостаточностью лютеиновой фазы в первой группе назначали монофазные низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы в течение шести месяцев, затем микронизированный прогестерон (Утрожестан 200–400 мг/сут в зависимости от сыровоточного содержания прогестерона) для кор-

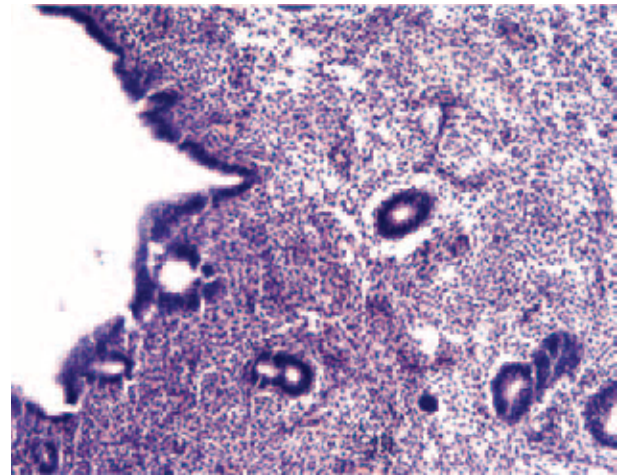


Рис. 2. Пайпель-биопсия на 22-й день после интраамниального введения Энзапроста Ф: неравномерный по толщине непрерывный маточный покровный эпителий, одиночные цилиндрические железы. Плотная клеточная строма с интенсивным ангиогенезом. Окраска гематоксилином-эозином (увеличение в 100 раз)

рекции лютеиновой фазы цикла (с 16-го по 25-й дни цикла) в течение трех месяцев. Такая же схема гормональной реабилитации применялась у двух (8%) пациенток второй группы с ановуляторными циклами. Пациенткам с недостаточностью лютеиновой фазы во второй группе назначали только Утрожестан во вторую фазу цикла в течение трех месяцев. Вследствие абсолютной идентичности химической структуры Утрожестана и эндогенного прогестерона препарат полноценно восполнял дефицит последнего, что подтверждалось результатами лабораторных исследований. На фоне приема Утрожестана сыровоточное содержание прогестерона на 22–24-й день менструального цикла у всех пациенток находилось в пределах нормальных референсных значений ($41,3 \pm 3,6$ нмоль/л). Столь выраженный компенсаторный эффект Утрожестана обусловлен его высокой биодоступностью вследствие микронизации. Комплаентность и средство к рецепторам прогестерона обеспечивают его клиническую эффективность, а именно адекватную секреторную трансформацию

эндометрия и регуляцию менструального цикла. Кроме того, Утрожестан не обладает побочными эффектами, присущими ряду синтетических гестагенов (анаболическим, андрогенным). Наблюдение пациенток первой и второй групп в течение года после проведения гормональной реабилитации показало, что нарушения менструальной функции отмечались у трех (6%) пациенток

первой группы и одной (4%) пациентки второй группы, которые имели предшествующие последней беременности гормонально обусловленные заболевания (миому матки, эндометриоз, дисфункцию яичников).

Заключение

Прерывание беременности в поздние сроки методом амниоинфузий вызывает серьезные нарушения

менструального цикла вследствие тяжелых структурных изменений в эндометрии и нарушений гормональной функции яичников, максимально выраженные при использовании гипертонического раствора. Гормональная реабилитация с использованием микроинфузии прогестерона позволяет нормализовать эти нарушения и сохранить репродуктивное здоровье женщин. ♀

Литература

1. Агаркова Е.Ю. Комплексный метод прерывания беременности в поздние сроки с применением дилататора из никелида титана: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2004.
2. Абрамченко В.В. Прерывание беременности в I триместре ПГЕ1 (мизопроустолом) // Искусственное прерывание беременности: сб. науч. тр. Саратов, 2002. С. 13–14.
3. Баграмян Э.Р., Фанченко Н.Д., Колодько В.Г. Содержание стероидных гормонов плаценты в плазме крови при физиологической беременности // Акушерство и гинекология. 1990. № 4. С. 33–37.
4. Сирадзе Э.А. Оптимизация методов прерывания беременности в поздние сроки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
5. Агаркова И.А. Неразвивающаяся беременность: вопросы этиологии и патогенеза // Гинекология. 2010. № 5. С. 38–42.
6. Воронина Е.С. Морфология соскобов эндометрия и плодных оболочек при ранних самопроизвольных абортках: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2009.
7. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999.
8. Беспалова О.Н. Генетические факторы риска невынашивания беременности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009.
9. Серова О.Ф. Гормональные препараты в программе предгравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности // Контрацепция и здоровье женщины. 2001. № 2. С. 18–20.
10. Brandes M., Verzijden J.C., Hamilton C.J. et al. Is the fertility treatment itself a risk factor for early pregnancy loss? // *Reprod. Biomed. Online*. 2011. Vol. 22. № 2. P. 192–199.
11. Мисник В.В. Генетические и иммунологические причины привычного невынашивания беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
12. Сухих Г.Т., Сидельникова В.М., Менжинская И.В. и др. Роль сенсibilизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности // Проблемы репродукции. 2007. № 6. С. 95–99.
13. Миронов А.В. Отдаленные результаты лечения невынашивания беременности в первом триместре: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
14. Костин И.Н. Резервы снижения репродуктивных потерь в Российской Федерации: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012.

Pathogenetic justification for rehabilitation of women's reproductive health after late termination of pregnancy

T.N. Melnik^{1,2}, G.V. Tamazyan³, A.P. Milovanov⁴, O.F. Serova^{2,5}, L.V. Sedaya^{2,5}, N.V. Shutikova^{2,5}

¹ Lyubertsy district hospital № 3

² Federal medical biophysical center named after A.I. Burnazyan

³ Moscow regional research clinical institute named after M.F. Vladimirsky

⁴ Research institute of human morphology of the Russian academy of medical sciences

⁵ Moscow district perinatal center

Contact person: Olga Fyodorovna Serova, olga-serova@yandex.ru

Late termination of pregnancy induced by amniotomies results in structural changes in endometrium. During the performed study it was found that after Enzaprost-F-induced abortion endometrium was restored by three-five days earlier compared to intraamniotic application of 20%-sodium chloride solution.

Key words: termination of pregnancy, endometrium, amniotomies, prostaglandins, condition of placenta, amniocentesis