ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ

А. Соловьева¹, доктор медицинских наук,
К. Ермоленко¹, кандидат медицинских наук,
О. Герасимова², кандидат медицинских наук

¹Российский университет дружбы народов
(Медицинский институт), Москва

²Медицинский центр «Арбатклиник», Москва

E-mail: av_soloveva@mail.ru

DOI: 10.29296/25877305-2018-01-14

Привычное невынашивание беременности – общемировая проблема, имеющая множество причин: генетические, анатомические, эндокринные, аутоиммунные и др.; патогистологическое исследование аспирата матки после прерывания беременности позволяет сузить их круг. Выделение доминирующей причины позволяет подобрать индивидуальный вариант терапии и улучшить перинатальные исходы.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, привычное невынашивание, патогистологическое исследование аспирата, реабилитация, перинатальные исходы.

Среди проблем акушерства одно из первых мест занимает привычное невынашивание [1–3]. Частота самопроизвольного прерывания беременности в России достаточно высока – от 15 до 23% всех зарегистрированных беременностей; при этом около 80% репродуктивных потерь приходится на I триместр. В акушерской практике широко распространено понятие «привычная потеря беременности». Не только в России, но и в большинстве европейских стран [4] так называют прерывание беременности ≥ 2 раз подряд у одной женщины. После 2 прерываний беременности у 88% женщин обнаруживаются значимые функциональные и структурные изменения в репродуктивной системе. Это дает основание верифицировать диагнозы, как правило, не предполагающие самоизлечения, в чем убеждает и повышающаяся с каждым годом обращаемость в клиники женщин с повторными неразвивающимися беременностями (НРБ).

Привычная потеря беременности имеет множество причин – анатомических, аутоиммунных, генетических, воспалительных и др. [2, 3, 5]. Квалифицированное патоморфологическое исследование аспирата из полости матки может способствовать выявлению причины «замирания» беременности, решению диагностических задач и принятию терапевтических мер [6].

Целью исследования было на основе изучения морфологических особенностей эндометрия улучшить перинатальные исходы у женщин после НРБ или привычного невынашивания.

Обследованы 118 женщин с привычной потерей беременности, составивших 2 группы: в 1-ю (основную; $n=78$) вошли женщины, обратившиеся в клинику с целью завершения НРБ; в их анамнезе были беременности с абортивным исходом, мертворождения и др.; 2-ю группу (контрольную;

n=40) составили женщины с этим же диагнозом, наблюдавшиеся в муниципальных женских консультациях. Женщины были отобраны эмпирическим путем для сравнительного анализа.

Патоморфологическое исследование аспириата у женщин 1-й (основной) группы выполнено в Научно-исследовательском институте морфологии человека (руководитель лаборатории патологии женской репродуктивной системы — член-корр. РАЕН, проф. А.П. Милованов). Материал, полученный при вакуум-аспирации по поводу повторной НРБ, промывали от лишней крови, фиксировали в 10% растворе формалина и обрабатывали по схеме: заливали в парафин, готовили срезы, окрашивали их гематоксилином и эозином. Просматривали микропрепараты по алгоритму:

- выделяли фрагменты париетального эндометрия;
- маточно-плацентарную область — зону непосредственного контакта плацентарных якорных ворсин и материнской децидуальной оболочки матки;
- отдельно просматривали стенку хориального мешка и отходящие от него ворсины (плавающие).

Если в исследованном материале преобладали характерные признаки острого абсцедирующего или хронического эндометрита, выделяли доминирующую причину — **воспаление** (рис. 1).

Признаками, отличающими острый абсцедирующий эндометрит от хронического, были скопление сегментоядерных лейкоцитов и местных малых лимфоцитов на большой площади эндометрия, а также распространение воспалительных клеток между рядами децидуальных клеток промежуточного и эпителиоидного типов, полнокровие сосудов с потерей полного контура эндотелиальных клеток. При хроническом эндометрите в париетальном эндометрии и маточно-плацентарной области преобладали материнские лимфоциты, плазматические клетки и лишь небольшая часть сегментоядерных лейкоцитов.

Если в исследованном материале преобладали признаки слабой или недостаточной децидуализации стромы париетального эндометрия и маточно-плацентарной области, что является признаком гормональных нарушений, то в таком случае выделяли доминирующую причину — **недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ)** (см. рис. 1).

Доминирующей причиной массивного тромбоза микрососудов в париетальном эндометрии и ретрохориальной гематомы в исследуемом материале были **тромбогеморрагические нарушения (ТГН)** (см. рис. 1).

У женщин контрольной группы соскоб из матки оценивали в муниципальных лабораториях.

У пациенток обеих групп были собраны и проанализированы анамнестические данные (семейное положение; возраст; образование; становление репродуктивной системы девочек-подростков; начало половой жизни; социально-бытовые условия; наличие вредных привычек, профессиональных вредностей, соматических и аутоиммунных заболеваний) и акушерско-гинекологический анамнез: гинекологические болезни, перенесенные оперативные вмешательства, число и сроки прерывания предыдущих беременностей, а также их течение.

Возраст обследованных колебался от 18 до 42 лет, что соответствует благоприятному репродуктивному периоду. На момент вынашивания беременности женщины обеих групп в большинстве случаев состояли в браке: в основной — 75 (96,1%) человек, в группе сравнения — 35 (87,5%).

При анализе структуры экстрагенитальной заболеваемости значительно больше болезней было у женщин с доминирующей причиной «ТГН» — в среднем 2,7 заболевания на 1 пациентку, у женщин с причинами «НЛФ» и «воспаление» — соответственно 2,1 и 1,9. У женщин с ТГН в 2 раза чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем, неспецифические хронические заболевания легких.

Гинекологическая заболеваемость в основной группе была в 1,3 раза выше, чем в контрольной. Диагнозы хронического эндометрита, сальпингоофорита, эндометриоза, вторичного бесплодия в основной группе встречались в 2 раза чаще, чем в контрольной. Оперативные вмешательства на матке и придатках произведены у каждой 5-й женщины в контрольной группе и у каждой 3-й — в основной. Это подтвердило и морфологическое исследование: почти половина женщин с доминирующей причиной «воспаление» (42,9%) имели в анамнезе оперативные вмешательства.

Гормональные нарушения, преимущественно в виде гиперандрогении, в обеих группах выявлялись практически с одинаковой частотой, но показатели оказались достаточно высокими: в основной группе — 32,5%, в контрольной — 35,9%.

В обеих группах была высокой частота искусственного прерывания 1-й беременности: в основной группе — 26,9%, в контрольной — 27,5%.

Попытка выявить возбудителей инфекции в эндометрии — посевы на питательные среды и полимеразная цепная реакция (ПЦР) на инфекции, передаваемые половым путем, не увенчалась успехом. Только у 3 (3,8%) женщин определен активный рост *Ureaplasma urealyticum*. У всех пациенток основной группы был обследован биоценоз влагалища (рис. 2) методами бактериоскопии, ПЦР и проведено вирусологическое исследование. Хламидийная инфекция и трихомониаз выявлены только в подгруппе с доминированием воспаления — соответственно в 3,2 и 6,7% случаев. Необходимо отметить, что у всех женщин этой подгруппы не было обнаружено моноинфекции, а диагностирована смешанная вирусно-бактериальная инфекция. Обращает на себя внимание широкая распространенность вируса простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса папилломы человека (ВПЧ). Неизвестно, играют ли они причинно-следственную роль в привычном невынашивании.

Рис. 1. Дизайн исследования

Рис. 2. Частота выявления возбудителей в вагинальном отделяемом в основной группе; %

При доминирующей причине «**воспалительная реакция эндометрия**» в нашем исследовании у 28 женщин терапия предусматривала:

- элиминацию возбудителя — антибактериальная терапия (антибиотики широкого спектра действия) в сочетании с препаратами метронидазола;
- восстановление микрофлоры кишечника и биоценоза влагалища с использованием препаратов, содержащих бифидо- и лактобактерии;
- озонотерапию для активации кислородозависимых процессов, регуляции иммунитета, усиления обменных процессов; при местном (вагинальном) применении высоких концентраций озона обеспечивалось бактерицидное, фунгицидное, вирусолитическое воздействие на грамположительные, грамотрицательные бактерии, вирусы, грибы, а также на ряд патогенных простейших;
- восстановление рецепторного аппарата матки с применением физиотерапевтических процедур (ультразвук, магнитотерапия и др.);
- у женщин с хроническим сальпингоофоритом, эндометритом, спаечным процессом в малом тазу — санаторно-курортное лечение.

Эффект от лечения оценивали по отсутствию признаков воспаления в эндометрии (пайпель-биопсия, морфологическое заключение), данным УЗИ (толщина эндометрия, однородная структура, наличие желтого тела в яичнике диаметром

16–22 мм, кровотока во всех слоях миометрия, а также кровоснабжение желтого тела). Только у 50% пациенток достигнут положительный эффект от терапии по всем указанным параметрам через 3 мес. У 14 пациенток по результатам морфологического исследования признаки воспаления отсутствовали, но наблюдалась НЛФ или недостаточность восстановления рецепторного аппарата эндометрия. У таких женщин использовались препараты прогестерона во II фазе менструального цикла в течение 3–6 менструальных циклов.

Прегравидарная подготовка женщин с морфологическим диагнозом **НЛФ** как основу лечения включала в себя регуляцию гормонального статуса. Женщинам со смешанной гиперандрогемией назначали дексаметазон — 0,25–0,5 мг на ночь с 16-го по 25-й день цикла в течение 3 циклов, а также препараты прогестерона во II фазе цикла, при снижении уровня стероидных гормонов (эстрогены) — препараты заместительной гормонотерапии. Эстрогены в виде геля наносили на кожу по 1–2 г с 5-го по 20-й день цикла и препараты прогестерона — с 16-го по 25-й день. Лечение назначали на 2–3 цикла в зависимости от реакции эндометрия, яичников, параметры которых контролировались УЗИ.

У пациенток с метаболическими нарушениями подготовка начиналась с консультации диетолога, подбора диеты, направленной на снижение массы тела, а затем уже начиналась регуляция гормонального фона. При обнаружении гиперпролактинемии препаратом выбора был каберголин — по 0,5 мг по 1 или ½ таблетки 1–2 раза в неделю в зависимости от исходного уровня пролактина при контроле его уровня каждые 2–3 нед. При гипотиреозе назначали эутирокс или L-тироксин, доза подбиралась индивидуально.

Эффект от лечения в данной группе был получен у 68,6% женщин, из них у ⅓ — с ≥2 НРБ в анамнезе. Морфологические признаки положительного эффекта от лечения характеризовались соответствием эндометрия позднесекреторной стадии менструального цикла; 31,4% женщин, у которых не была зарегистрирована полноценная II фаза менструального цикла, дополнительно к препаратам прогестерона назначали физиотерапию для усиления работы рецепторного аппарата матки с 6-го дня менструального цикла — 10–12 сеансов магнитотерапии. Во всех случаях подтвердился положительный эффект дополнительного лечения.

В группе с морфологическим диагнозом **ТГН** было 13,3% женщин, имевших в анамнезе антенатальную гибель плода при доношенном сроке, 13,3% — с 3 НРБ, 26,7% — с 4 НРБ в анамнезе. Все пациентки обследованы на антифосфолипидный синдром (Сидней, 2006). Пациенток с изменениями в коагулограмме, а также с отягощенным акушерским анамнезом (антенатальная гибель плода, ≥2 НРБ) консультировал гематолог.

С целью регуляции показателей гемостаза использовали низкомолекулярные гепарины (профилактическая доза) и при изменении агрегационной активности тромбоцитов —

Рис. 3. Исходы беременности в группах наблюдения; %

антиагреганты. Во всех случаях терапию дополняли препаратами прогестерона во II фазу менструального цикла в течение 3–6 мес.

Все пациентки в течение 3–6 мес получали фолиевую кислоту (400–800 мкг/сут).

У 92,3% женщин основной группы после терапии беременность завершилась благополучно, они в срок родили живых доношенных детей. У 7,7% пациенток беременность вновь закончилась неблагоприятно (у 5 — НРБ на сроке 6–7 нед, у 1 — самопроизвольный выкидыш на сроке 21 нед). В сравнении с контрольной группой перинатальные исходы были значительно лучше (рис. 3); в ней срочные роды были только у 65% женщин, преждевременные — у 15%, У каждой 5-й женщины беременность остановилась в развитии при сроке до 20 нед.

Обобщая изложенное, следует отметить, что дифференцированный подход к терапии женщин с привычным невынашиванием, основанный на морфологическом исследовании эндометрия после прерывания беременности и в процессе лечения, позволяет улучшить у них исходы беременности (роды в срок) на 22,2%, а в отдельных случаях — на 27,9%. Индивидуальная дифференцированная терапия женщин способствовала благоприятному исходу беременности у 85 женщин с привычным невынашиванием.

Таким образом, в основной группе в сравнении с контрольной нам удалось повысить число срочных родов почти в 1,5 раза, в 3 раза снизить частоту преждевременных родов и в 2,6 раза — число НРБ.

Исследование показало, что:

- при всех известных морфологических причинах НРБ можно подобрать соответствующее корригирующее лечение;
- использование триады тестов (пайпель-биопсия эндометрия, определение уровня прогестерона в периферической крови, УЗИ органов малого таза) позволяет получить достоверные данные о качестве лечения, готовности женщины к беременности и в итоге увеличить долю благоприятных исходов беременности до 92,3%.

Привычное невынашивание — общемировая и нерешенная проблема репродукции [3]. Мы разделяем мнение Г. Карпа (в пер. В. Радзинского, 2017), согласно которому, «... уста-

новить причину повторных неразвивающихся беременностей можно у 50% и более пар и у $\frac{1}{3}$ пар — добиться успешного исхода...» [7]. Одним из оптимальных диагностических методов может быть анализ структуры эндометрия при завершении беременности вакуум-аспирацией матки. Выделение доминирующей причины невынашивания позволяет сузить поиск диагностических тестов и подобрать варианты терапии индивидуально для каждой женщины.

Литература

1. Donckers J., Scholten R., Oyen W. Unexplained first trimester recurrent pregnancy loss and low venous reserves // *Hum. Reprod.* – 2012; 27 (9): 2613–8.
2. Howard J. Carp Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies and treatment. 2nd Ed. / CRC Press, 2014; 456 p.
3. Неразвивающаяся беременность. Под ред. В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб., и доп. / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016; 176 с.
4. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. November, 2017. www.ESHRE-RPL-Guideline_28112017_Final.pdf
5. Jaslow C., Kutteh W. Effect of prior birth and miscarriage frequency on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: A cross sectional study // *Fertil. Steril.* – 2013; 99: 1916–22.
6. Милованов А.П. Причины и дифференциальное лечение раннего невынашивания беременности: руководство для врачей. Под ред. Милованова А.П., Серовой О.Ф. / Производственно-издательский комбинат ВИНТИ, 2011; 214 с.
7. Привычное невынашивание беременности: причины, версии и контра-версии, лечение. Под ред. Г.Дж. Карпа; Пер. с англ. под ред. В.Е. Радзинского / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 592 с.

EVALUATION OF THE ENDOMETRIUM IN WOMEN WITH RECURRENT MISCARRIAGE

A. Solovyeva¹, MD; **K. Ermolenko¹**, Candidate of Medical Sciences; **O. Gerasimova²**, Candidate of Medical Sciences

¹Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

²Arbatklinik Medical Center, Moscow

Recurrent miscarriage is a worldwide problem that has many causes: genetic, anatomic, endocrine, autoimmune, etc.; histopathological study of uterine aspiration after abortion can narrow the range. Identification of a dominant cause makes it possible to choose an individual treatment option and to improve perinatal outcomes.

Key words: obstetrics and gynecology; recurrent miscarriage; histopathological study of aspiration, rehabilitation, and perinatal outcomes.