

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ
БЕРЕМЕННОСТИ 1 ТРИМЕСТРА.**

Новиков Е.И., Глуховец Б.И., Горбакова Л.Ш., Фомина М.С.

*(НИИ Скорой помощи имени проф. И.И.Джanelидзе , Детское патологоанатомическое бюро
Ленинградской области, Военно-медицинская академия)*

Санкт-Петербург, Будапештская улица д.3, тел-89219123930, e-mail: einovikov@mail.ru

Резюме.

Изучены 432 пациентки с неразвивающейся беременностью I триместра. Выявлены особенности клиники и морфологии плодного яйца в зависимости от причин, вызывающих замершую беременность - восходящее бактериальное инфицирование, гематогенное вирусное инфицирование, гормональная гипоплазия эндометрия, хромосомная и иммунная патология. Реабилитация основывается на диагностике причины неразвивающейся беременности.

Ключевые слова: *неразвивающаяся беременность, клиничко-морфологическая диагностика, этиология, восходящее бактериальное инфицирование, гематогенное вирусное инфицирование, гормональная гипоплазия эндометрия, хромосомная и иммунная патология.*

CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS OF MISSED ABORTION THE I TRIMESTER.

Novikov E.I., Gluchovetch B.I., Gorbakova L.Sh., Fomina M.S.

Institute of Emergency Care prof. I.I.Dzhanelidze

Resume.

432 patients with missed abortion of the first trimester have been studied. Specificity of clinical and morphology of the ovum have been identified. It depends on the causes for the missed abortion: ascending bacterial infection, hematogenous viral infection, hormonal endometrial hypoplasia, chromosomal and immune pathology. Rehabilitation is based on diagnosis of the causes of missed abortion.

Key words: missed abortion, clinical and morphological diagnosis, etiology, bacterial ascending infection, hematogenous viral infection, hormonal endometrial hypoplasia, chromosomal and immune pathology.

Введение.

Неразвивающаяся беременность – патология репродукции, количество которой не только не уменьшается, а, наоборот, возрастает в среднем на 5-7 % [1; 7]. В настоящее время, по официальным данным, в России женщины составляют 53% населения [4]. Из них только 45,7 % (36 млн) находятся в репродуктивном возрасте. Причем под репродуктивным возрастом статистики понимают возрастной диапазон от 16-49 лет [4], реальное число женщин, находящихся в активном репродуктивном возрасте, значительно меньше.

Среди различных форм невынашивания особое место занимает несостоявшийся выкидыш (mission abortion), т.е. гибель эмбриона или плода в раннем сроке с длительной задержкой его в полости матки - неразвивающаяся беременность (НБ) [1-6].

Удельный вес данной патологии в структуре репродуктивных потерь довольно высок: 10-20% [7]. Н. Oldham и А. Mac-Clintok впервые для описания внутриутробной гибели плода без элиминации из полости матки более 6-7 мес применили термин «mission labour» в 1847 г., а в 1872 г. Затем был предложен другой термин «missed abortion», используемый акушерами-гинекологами до настоящего времени для обозначения аналогичной ситуации, при которой гестационный срок был менее 12-14 недель [3; 6].

Причины замершей беременности многочисленны и нередко комплексны. В повседневной практике часто бывает трудно установить конкретный фактор, приведший к данной патологии, так как этому мешает мацерация тканей после смерти плода, что затрудняет их генетические и морфологическое исследование [2; 6; 11].

По мнению многих авторов в нарушение эмбрионального развития и гибели плода основной вклад вносят хромосомные и геномные мутации.[4; 9; 11] Вместе с тем в литературе встречаются мнения, что сравнительно высок удельный вес инфекции, в том числе и вирусной, в этиологии неразвивающейся беременности [10; 14] Многочисленные работы справедливо рассматривают генез неразвивающейся беременности с мультифакторных позиций: клинко-эндокринологических, иммунологических, морфо-функциональных, инфекционных[4; 9; 11] Фактически имеющиеся данные по различным аспектам интересующей нас проблемы нередко носят противоречивый характер и еще не получили достаточно четкого теоретического обоснования. Можно полагать, что внедрение комплексного клинко-морфо-логического подхода к диагностике причин неразвивающейся беременности позволит значительно расширить представления о этиологии и патогенезе неразвивающейся беременности и поможет врачам-гинекологам, в дальнейшем, в подборе адекватного метода коррекции репродуктивной функции пациенток с НБ.

Цель исследования: изучить основные клинические проявления неразвивающейся беременности 1 триместра в зависимости от этиопатогенетических факторов. Провести анализ клинικο-морфологических данных у женщин с НБ 1 триместра. Предложить оптимальный алгоритм диагностики у пациенток с замершей беременностью.

Материалы и методы исследования.

В настоящей работе обследованы 432 пациентки, в возрасте от 18 до 36 лет, поступившие в гинекологический стационар с диагнозом: Неразвивающаяся беременность при сроке 5-13 недель в период с 2009 - 2014 года.

Все пациентки являлись жительницами Северо-западного региона РФ.

Исследование проходило в 3 этапа:

1 этап. Клиническое обследование пациенток интересующей нас группы, которым проводилось комплексное обследование, включающее в себя клинические, гормональные, иммунологические, биохимические, бактериологические методы (432 наблюдений).

2 этап включал в себя патоморфологическое исследование материала, полученного при выскабливании полости матки в ходе лечения пациенток с неразвивающейся беременностью. (432 исследований)

3 этап – динамическое диспансерное наблюдение за женщинами обследуемого контингента. (наблюдаются 174 женщины)

Результаты

В ходе исследования, в результате сопоставления клинικο-лабораторных и морфологических данных, пациентки были разделены на 4 группы: 1 группа-женщины с НБ вирусно-бактериального генеза (восходящее бактериальное инфицирование эндометрия + гематогенное инфицирование); 2 группа-НБ эндокринного генеза; 3 группа- пациентки с НБ, вызванной хромосомной патологией трофобласта; 4 группа-женщины с НБ аутоиммунной этиологии.

Средняя продолжительность нахождения в стационаре после выскабливания полости матки у больных 1 группы оказалась на 3,6 дней больше, чем в случаях наблюдений 2 группы (НБ гормонального генеза), что объясняется большим количеством эндомиометритов в послеабортном периоде.

При изучении структуры экстрагенитальных заболеваний у пациенток отмечен высокий инфекционный индекс, что косвенно свидетельствует в пользу возможных врожденных или приобретенных нарушений системных защитных механизмов. Сердечно-сосудистая патология и нарушение обмена веществ(ожирение) встречались сравнительно редко (1,4% и 5,6% соответственно.

Патология щитовидной железы (эндемический и диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит) отмечена у 74 (17,1%) пациенток и отнесена к наиболее значимым факторам в патогенезе неразвивающейся беременности. У 112 (24%) больных с неразвивающейся беременностью выявлена предшествующая данной беременности дисфункция яичников. Изменения менструальной функции по типу гипо- или гиперменструального синдрома выявлялись у 78 (18%) пациенток, причем в большинстве своем они составили группу наблюдений с гормональной патологией ворсин хориона (морфологически).

Наши исследования подтверждают данные В.Е. Радзинского 2009 о частой повторяемости неразвивающейся беременности. Действительно, у каждой четвертой (106 пациентки) обследованной имеет место привычное невынашивание, в том числе у 16 (15%) женщин по типу НБ. Обращает на себя внимание и то обстоятельство, что у 36 обследуемых (8,3%) исходом первой беременности явилась НБ. Очевидно, женщин, имеющих в анамнезе НБ целесообразно выделять в группу высокого риска по возникновению повторной неразвивающейся беременности, что по нашему мнению принципиально важно, поскольку позволяет рассматривать спорадическую НБ не только как важнейшую составляющую и необходимый элемент естественного отбора, но и как первое проявление серьезных патологических изменений, которые приблизительно в 25% наблюдений являются причиной последующего привычного невынашивания беременности.

Клинические симптомы НБ у обследуемых больных неспецифичны, наиболее часто встречались скудные, как правило, длительные или периодические мажущие кровянистые выделения из половых путей- 324 пациентки (75%), ноющие или схваткообразные боли внизу живота-194 пациенток (45%), которые чаще проявлялись через 2-3 недели после прекращения развития плодного яйца. Одним из наиболее ранних клинических симптомов НБ являлось уменьшение(исчезновение)вероятных признаков беременности(ВПБ), появляющееся на 3-6 сутки после гибели плодного яйца - у 180 женщин (48%). Гипертермия с повышением температуры до субфебрильных цифр отмечена у 182 (42%) пациентки. Однако при сопоставлении клинических проявлений и генеза неразвивающейся беременности (морфологически) получены следующие данные(таб.1):

Характеристика основных клинических проявлений НБ в зависимости от этиологии.

Симптомы	группы			
	1 групп а	2 группа	3 группа	4 группа
Боли,%	75,4	18,5	12,3	16,7
Кровотечение, %	22,2	77,8	15,7	22,2
Субфебрилите т, %	42,0	11,1	8,7	44,4
Изменение ВПБ, %	86,0	88,9	56,1	94,4

При НБ (1 группа) вирусно-бактериального генеза (N = 228) боли отмечали 172 (75,4%) обследуемых, кровотечения- 56 (22,2%), субфебрилитет- 98 (42%), изменение вероятных признаков беременности-196 (86%) (таб.2)

При НБ эндокринного генеза (2 группа): (N= 54) боли отмечали 10(18,5%) обследуемых, кровотечения- 42 (77,8%), субфебрилитет- 6 (11,1%) , изменение вероятных признаков беременности-48(88,9%), (таб.1).

При НБ , вызванной хромосомной патологией трофобласта (3 группа): (N= 114) боли отмечали 14 (12,3%)обследуемых, кровотечения- 18(15,7%), субфебрилитет- 10 (8,7%), изменение вероятных признаков беременности-64 (56,1%).(таб.2)

При НБ иммунного генеза (4группа) (АФС): (N= 36) боли отмечали 6(16,7%) обследуемых, кровотечения- 8(22,2%), субфебрилитет- 16 (44,4%), изменение вероятных признаков беременности-34 (94,4%).(таб.2).

Проводилось исследование гематологических, биохимических и коагуляционных показателей. Достоверных различий исследуемых гематологических показателей у женщин исследуемых групп не выявлено.

В то же время следует отметить достоверное снижение палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов у пациенток 4 группы; достоверное ускорение СОЭ повышение количества лейкоцитов у пациенток 1 группы.

Оптимальным скрининговым методом диагностики НБ в 1 триместре является трансвагинальная эхография. По нашим данным достоверность и информативность этого метода составляет 98,3%. Сопоставление клинических (календарный срок беременности, размеры матки), лабораторных (определение ХГЧ) и УЗ данных позволяет уточнить диагноз и срок задержки плодного яйца в матке, который статистически составил : $M=4,1 \pm 0,35$ недели.

Наиболее характерными эхографическими признаками НБ, помимо констатации факта отсутствия эмбриона или его внутриутробной гибели, являлись истончение хориона (23,9%), утолщение и неоднородность его структуры (44,7%). Также важным критерием в диагностике НБ являлась УЗ визуализация желтого тела беременности, которое определялось у 62,7% пациенток. Очевидно при НБ, несмотря на аномалию зародышевого мешка, относительно долго сохраняется функциональная активность трофобласта. С одной стороны это поддерживает гравидарные изменения в матке, с другой препятствует экспульсии аномального плодного яйца.

Для морфологической картины замершей беременности были характерны следующие патологические процессы.

1. Нарастающая редукция эмбрио-хориального кровообращения в сочетании с инволюционными изменениями ворсин хориона

2. Прекращение маточно-плацентарного кровообращения в сочетании с инволюционными изменениями децидуальной ткани.

3. Перифокальная лейкоцитарно-фибринозная экссудативная реакция эндометрия. Ее особенностью являлся выраженный фибринозный компонент, благодаря которому происходит биологическая консервация эмбрио-трофобластических остатков

В нескольких наблюдениях- 18 (4,5%) обнаруживали отложение солей извести и участков оксификации в зоне плацентарного полипа, что было расценено как индикатор остатков эмбриональных тканей.

В результате исследования были получены следующие морфологические эквиваленты основных этиологических факторов неразвивающейся беременности.:

Недостаточность гравидарного желтого тела (НГЖТ) – документировалась гормональной гипоплазией эндометрия (ГГЭ) в виде:

1) рассыпного ветвления децидуальных артериол, которые не образуют характерных клубков спиральных артериол;

2) предецидуальной структуры клеток стромы, которые образуют отечную дисконкомплексированную децидуоподобную ткань;

3) гипосекреторной реакции желез, которые сохраняли трубчатую форму и нередко имели кистозно расширенный просвет.

Хромосомная патология трофобласта (ХПТ) – характеризовалась патологическим развитием ворсин хориона (ПРВХ), которое в зависимости от вида хромосомных аномалий бластогенеза может осуществляться по типу:

первичной гипоплазии ворсин хориона (ПГВХ), частичного пузырного заноса (ЧПЗ) и полного пузырного заноса (ППЗ).

Восходящее бактериальное инфицирование эндометрия (ВБИЭ) – находило достоверное отражение в характерной морфологической картине поверхностного экссудативного децидуита, который по мере прогрессирования патологического процесса дополняется деструктивными изменениями эндометрия, тромбозом сосудов и распространенным апоптозом децидуальной ткани.

Степень выраженности воспалительного процесса не зависела от вида инфекционного агента, но достоверно коррелировала с массивностью и продолжительностью бактериального обсеменения. При этом среди выделяемых микробов преобладали *Escherichia coli* (59,6%), *Staphylococcus epidermidis* (38,3%), *Acinetobacter calcoaceticus* (36,2%), *Streptococcus faecalis* (34,0%), *Enterobacter* (34,0%), *Staphylococcus aureus* (29,8%). Реже высевались дрожжеподобные грибы рода *Candida* (19,1%), *Klebsiella* (14,9%) и *Pseudomonas* (8,5%). Морфологические изменения эндометрия в наблюдениях ВБИЭ в определенной мере коррелировали с клинической картиной неполного самопроизвольного выкидыша, которая нередко манифестировалась симптомами инфекционного гинекологического заболевания.

Гематогенное инфицирование эндометрия (ГИЭ) проявлялось:

- 1) десквамативно-продуктивным эндометритом – при РНК-вирусной инфекции;
- 2) кариомегалической реакцией железистого эпителия, массивными некрозами плацентарного ложа и десквамативно-некротическим виллузитом – при герпесе 1-го и 2-го типов;
- 3) продуктивно-некротическим псевдоцистным виллузитом (при токсоплазмозе),
- 4) пролиферативно-макрофагальным виллузитом (при цитомегаловирусной инфекции),
- 5) эндоваскулитом створчатых ворсин (при вирусе краснухи);
- 6) фибринозно-лейкоцитарном абсцедирующим интервиллузитом (при листериозе).

Гематогенное инфицирование последа, как правило, не влияло на общее состояние материнского организма, но нередко (в 23% случаев) сочеталось с инфекционным поражением и гибелью эмбриона.

Иммунная альтерация трофобласта (ИАТ) сопровождалась комплексом патологических процессов, включающих в себя:

- 1) фибриноидную альтерацию плацентарного ложа;
- 2) апоптоз хориального эпителия;
- 3) тромбоз межворсинчатого пространства;
- 4) лимфоцитарную реакцию эндометрия.

В итоге определялось формирование своеобразного плацентарный полипа, представленного конгломератом фибриноида с замурованными в нем нефункционирующими ворсинами, лишенными покровного эпителия, и разрозненными комплексами промежуточного трофобласта, проявляющего признаки выраженного клеточного и ядерного полиморфизма. Лимфоцитарная инфильтрация эндометрия имела повсеместное распространение, но в максимальной мере выражена в зоне плацентарного ложа, где создается морфологическая картина иммунного отторжения аллогенного трансплантата. Отмеченные морфологические эквиваленты иммунных реакций при неразвивающейся беременности, как правило, сочетались с клиническими сведениями о рецидивирующих неразвивающихся беременностях – 66 (15,4% случаев), а также проявлениями различной хронической патологии (чаще всего хронический пиелонефрит), характерными для антифосфолипидного синдрома (АФС).

Обобщая данные проведенного патоморфологического исследования можно сделать вывод:

Основной причиной НБ является гематогенное инфицирование эндометрия ГИЭ, которое обнаружено в половине наблюдений (172 из 432). При этом в подавляющем большинстве наблюдений при иммунофлюоресцентном исследовании эндометрия был верифицирован вирус герпеса 2-типа (120), значительно реже выявлялись антигены вирусов герпеса 1-го типа (18), краснухи (2), цитомегалии (6), гриппа А (12). Кроме этого, определялись антигены токсоплазм (10) и хламидий (4). Далее по частоте выявления располагаются с небольшим отрывом друг от друга восходящее бактериальное инфицирование эндометрия (ВБИЭ) (13%), гормональная гипоплазия эндометрия (ГГЭ) (12,5%) и хромосомная патология

(ХПТ) (26,3%), Частота диагностики иммуно-аллергической этиологии

ИАТ при НБ составила 8,3% (диаграмма №1)

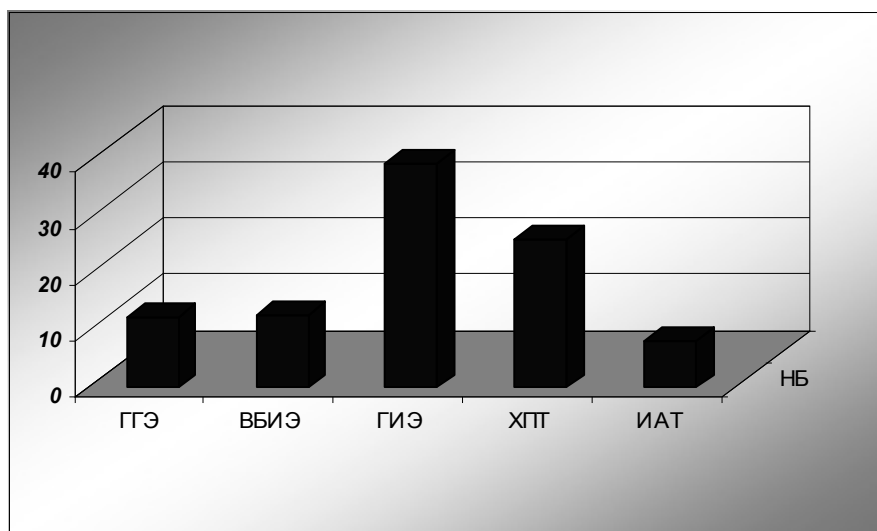


Диаграмма 1. Структура причин неразвивающейся беременности, определенная патоморфологическим исследованием (НБ-неразвивающаяся беременность, ГГЭ-гормональная гипоплазия эндометрия, ВБИЭ-восходящее бактериальное инфицирование эндометрия, ГИЭ-Гематогенное инфицирование, ХПТ-хромосомная патология, ИАТ-Иммуно-аллергическая этиология)

Характерной чертой этиологических факторов НБ является их сочетанное проявление, которое в целом обнаружено в 43,2% наблюдений.

При анализе корреляционной связи учтенных патологических процессов в большинстве вариантов обнаружены высокие отрицательные показатели коэффициента ассоциации. В наблюдениях НБ наиболее выраженный ассоциативный антагонизм отмечался между ГГЭ и ИАТ ($Q = -1$), ВБИЭ и ГИЭ ($Q = -0,87$) и ГИЭ и ИАТ ($Q = -0,81$). В меньшей мере отрицательная ассоциативная связь прослеживалась между ГИЭ и ХПТ ($Q = 0,60$), ВБИЭ и ХПТ ($Q = -0,55$), ГГЭ и ГИЭ ($Q = -0,50$). Остальные ассоциативные связи были ниже значимого уровня ($Q < \pm 0,2$).

ВЫВОДЫ.

Таким образом основными причинами НБ служит гематогенное инфицирование эндометрия (главным образом, вирус герпеса)-39,8%, а также восходящее бактериальное инфицирование эндометрия-29(13,4%) случаев.

Ключевым моментом патогенеза НБ является повреждение плацентарного ложа, вызываемое коагуляционными некрозами (при ГИЭ) или фибриноидной альтерацией (при ИАТ). Отмеченные патологические процессы имеют самостоятельное значение и, как правило, не сочетаются между собой. В результате локальных нарушений структурно-функциональных взаимоотношений в зоне маточно-плацентарного барьера происходит гибель эмбриона, в связи с чем прекращается дальнейшее развитие беременности. При этом длительное отсутствие кровянистых выделений из матки, по-

видимому, обусловлено отсутствием непосредственного контакта поврежденного плацентарного ложа с полостью матки.

Основные этиологические факторы неразвивающейся беременности в подавляющем большинстве характеризуются значимой отрицательной ассоциативной связью и тем самым определяют направление основных реабилитационных мероприятий, которые в оптимальном варианте включают в себя следующие медицинские мероприятия:

1. санацию шейки матки и коррекцию вагинально-цервикального биоценоза (при ВБИЭ);
2. диагностику TORCH-инфекций и коррекцию иммунитета (при ГИЭ);
3. коррекцию овуляторно-менструального цикла (при ГГЭ);
4. выявление и блокаду аутоиммунных факторов (при ИАТ).
5. коррекцию гамето - и бластогенеза (при ХПТ);

Проведенные нами исследования показали, что достоверная, своевременная и рациональная диагностика причин неразвивающейся беременности возможна посредством специального морфологического исследования абортусов и соскобов эндометрия с использованием интегральной аналитической программы в сочетании с комплексным клинико-лабораторным обследованием пациенток.

Список литературы:

1. Айламазян Э.К. Репродуктивное здоровье женщины как критерии биологической диагностики и контроль окружающей среды //Журнал акушерства и женский болезней.-2006.-№ 1.-С. 6-10.
2. Глуховец Б.И. Морфологические эквиваленты иммунных реакций при замершей беременности. – Russian J. Immunology. – 2005. – Vol.9. – Suppl.2. – P.160.
3. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патоморфологическая диагностика ранних самопроизвольных выкидышей. СПб,2008
4. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. – СПб. – 2009.
5. Давнян Е.Л. Неразвивающаяся беременность I триместра: патогенез и профилактика. М., 2006. С.13
6. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность. М: Геотар-Медиа 2013; 144
7. Доброхотова Ю.Э., Савченко Т.Н. Неразвивающаяся беременность: Учебно-методическое пособие. Под ред. О.В. Макарова, 2 издание, М: РГМУ 2009; 5-10.

8. Подзолкова Н.М., Мукова Б.Б. Основные причины неразвивающейся беременности ранних сроков. Международная конференция «Ранние сроки беременности: проблемы, пути решения, перспективы», 4-я: Материалы. М.2008; 274-280с.
9. Радзинский В.Е., Дмитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 200.
10. Салов И.А. Неразвивающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Автореф. Диссертация доктора мед. Наук.- Саратов.-1998.-40с.
11. Серова О.Ф., Милованов А.Р. Основные патоморфологические особенности неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин. Акушерство и гинекология 2009; С. 19-23
12. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М:Триада-Х 2002; 304.
13. Тапильская Н.И. Невынашивание беременности: патогенез, клиника, фармакологическая коррекция., СПб., 2008. - 99 с.
14. Татарова Н.А. Клинико-морфологические аспекты вынашивания и невынашивания беременности: диссертация доктора мед. наук. - СПб, 2002. – 345 с.
15. Фролова О.Г., Волгина В.Ф., Жирова И.А. Аборт (медико-социальные и клинические аспекты). М., 2003 – 112 с.