

НЕРАЗВИВАЮЩАЯСЯ БЕРЕМЕННОСТЬ I ТРИМЕСТРА ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.

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

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

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

Р е з ю м е .

Изучены 195 больных с неразвивающейся беременностью I триместра. У 95 больных причиной НБ являлось восходящее бактериальное инфицирование, у 90 – гематогенное вирусное инфицирование, у 10 – сочетанные причины. Проводилось клиническое, лабораторное и морфологическое исследование. У больных с восходящим бактериальным инфицированием воспалительный процесс в шейке матки выявлен почти в 90% случаев, а во влагалище – в 3 раза чаще, чем в группе с гематогенным вирусным инфицированием.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, бактериальное восходящее инфицирование, гематогенное вирусное инфицирование, клиническая, лабораторная и морфологическая характеристика.

MISSED ABORTION THE I TRIMESTER INFECTIOUS GENESIS, CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS.

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

Institute of Emergency Care prof. I.I.Dzhanelidze

R e s u m e

195 patients with **missed abortion** pregnancy of the first trimester have been studied. The reason of the missed abortion pregnancy of the 95 patients was ascending bacterial infection, 90 – hematogenous viral infection, 10 mixed. Clinical, laboratory and morphological examination were conducted. The infectious process is detected in patients with ascending bacterial

Key words: missed abortion, bacterial ascending infection, hematogenous viral infectio, clinical, laboratory ,morphological characteristics.

В в е д е н и е .

Инфекционно-воспалительные факторы являются ведущей причиной замершей беременности [1, 10, 12, 15]. Количество неразвивающихся беременностей I триместра (НБ) занимает значительную часть репродуктивных потерь современных женщин и поэтому организаторы здравоохранения, акушеры-гинекологи и морфологи, специализирующиеся в области перинатальной патологии, уделяют повышенное внимание этому вопросу [4,7,8].

За последние десять лет частота данной патологии остается стабильно высокой [3, 7, 14] и постоянно растет, при этом на долю НБ первого триместра приходится до 75-80% всех замерших беременностей [9, 11, 14].

При существующей системе недифференцированного подхода к диагностике неразвивающейся беременности 1 триместра в большинстве учреждений здравоохранения РФ, в 40–70% случаев причина прерывания беременности остается неясной [6, 11, 12], что ведет к нерациональному ведению данной категории больных, в последующем на этапах амбулаторно-поликлинической помощи и после выписки из стационара. Результатом неполноценной реабилитации и отсутствием патогенетического подхода к предгравидарной подготовке женщины, часто бывает повторное прерывание беременности. В связи с этим особое значение для полноценного восстановления репродуктивной функции женщины имеет усовершенствование и внедрение комплексного клинικο-лабораторного алгоритма диагностики неразвивающейся беременности в I триместре инфекционного генеза.[6, 8, 10].

Таким образом, актуальность проблемы неразвивающейся беременности I триместра инфекционного генеза обусловлена высокой, имеющей тенденцию к увеличению частотой репродуктивных потерь, риском их рецидива, возникающими осложнениями. [2, 3, 5].

Ц е л ь : определить клинические, лабораторные и морфологические характеристики у женщин с восходящим бактериальным и гематогенным вирусным инфицированием при неразвивающейся беременности I триместра.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы .

Для достижения поставленной цели проводилось изучение анамнеза, особенностей течения беременности у 195 женщин, находившихся на стационарном лечении в СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе с 2010 по 2014 г.

Возраст беременных был от 19 и до 36 года, и в среднем составил в группе с ВБИ $30,2 \pm 3,4$ года, а в группе с ГВИ - $28,8 \pm 2,8$ года соответственно ($p > 0,05$).

Нами обследовано 195 женщин с НБ I триместра. Установлено, что из 195 случаев неразвивающаяся беременность I триместра по причине восходящего бактериального инфицирования (БВИ) была у 95 женщин, у 90 – с гематогенным вирусным инфицированием (ГВИ), и у 10- в сочетании БВИ и ГВИ (см. диаграмма № 1). Во всех случаях производилось «опорожнение» полости матки путем вакуум - аспирации или кюретажа матки при нормальной температуре тела, безболезненной матке и отсутствие лейкоцитоза крови.

Всем пациенткам выполнены лабораторные исследования: общий анализы крови (определение уровня гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов), биохимический анализ крови. У больных проводилось определение содержания в периферической крови С - реактивного белка, показателей свертывающей системы крови (протромбиновый индекс, общий фибриноген, тромбоциты и др.).

Производились микробиологические исследования: бактериоскопия мазков из цервикального канала, влагалища, аминотест влагалищной жидкости; бактериальный посев содержимого цервикального канала, по показаниям проводились исследования клеток цервикального канала на наличие ДНК вируса простого герпеса, цитомегаловируса, хламидий, уреаплазмы, микоплазмы и других инфекционных агентов методом полимеразной цепной реакции на базе лаборатории иммунологии СПб НИИ скорой помощи, в том числе ПЦР исследования производились из фрагментов плодных яиц.

Соскобы с экто- и эндоцервикса исследовались цитологом для выявления воспалительной реакции.

Инструментальные методы исследования в себя включали: УЗИ органов малого таза и плода (особое внимание уделялось исследованию матки и плодного яйца).

Пациенткам обеих групп проводилось морфологические исследования материала после вакуум-аспирации или кюретажа (соскобов из полости матки) по расширенной экспресс-диагностической методике д.м.н. Б.И. Глуховца [2], включающей в себя антропометрические,

органометрические, гистологические, морфометрические, цитологические, бактериологические и иммунофлюоресцентные и статистические методы.

.Результаты и их обсуждения .

Критерии включения в исследование: женщины с неразвивающейся беременностью 1 триместра в возрасте 19-36 лет с регулярными овуляторными циклами, без сопутствующей эндокринной и экстрагенитальной патологии.

Критерии исключения из исследования:

-Хромосомная патология плодного яйца на основании патоморфологического исследования абортного материала.

-Женщины с выявленной в процессе обследования эндокринной патологией:

-Сахарный диабет, гиперандрогенией, заболевание щитовидной железы, гиперпролактинемией и др.

-Женщины с установленными анатомическими дефектами плодместилища (УЗИ и гистероскопия).

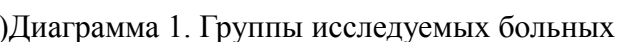
Обследуемые пациентки были разделены на 2 группы: 1 группа - 95 женщин с восходящим бактериальным инфицированием, 2 группа – 90 женщин с гематогенным вирусным инфицированием. В исследуемых группах сопоставлялись клинические данные с результатами лабораторно - инструментальных (клинические и биохимические анализы крови, ультразвуковое исследование, состояние биоценоза влагалища, иммунологические и микробиологические исследования).

Клинические группы и их общая характеристика.

По данным микробиологического, цитологического, иммунного и расширенного патологоанатомического исследования установлено, что из 195 случаев у 95 пациенток НБ I триместра произошла при наличии восходящего бактериального инфицирования, а в 90 случаях при наличии признаков гематогенного вирусного инфицирования. У всех больных с НБ I триместра после клинико-лабораторного обследования и при необходимости проведения антибактериальной терапии, производилось «опорожнение» полости матки под общей анестезией, аспирационный или кюретажный материал отправлялся на расширенное патоморфологическое обследование в Детское патологоанатомическое бюро Ленинградской области. В послеоперационном периоде у больных продолжалось лечение антибактериальными средствами.

1 группа – восходящее бактериальное инфицирование (95)

2 группа – гематогенное вирусное инфицирование (90)

3 группа – сочетание ВБИ + ГВИ (10) 

Из данных анамнеза выяснено, что у больных в группе с ГВИ инфекционные заболевания дыхательной системы встречаются значительно чаще, чем в группе с ВБИ, соответственно 10,5 % и 53,3 % исследуемых ($p < 0,05$) (см. табл. № 1). Это свидетельствует о более «низком» общем иммунитете у больных с неразвивающейся беременностью в группе с ГВИ, по сравнению с группой пациенток у которых замершая беременность связана с ВБИ.

Таблица № 1

Экстрагенитальная патология у больных с НБ I триместра.

Нозологические формы	I группа (ВБИ) n= 95		II группа (ГВИ) N=90	
	абс.	%	абс.	%
Хронический тонзиллит, инфекционные заболевания пазух носа	13	13,4±0,4 %	23	25,26±0,3 %**
Инфекционные заболевания дыхательной системы	10	10,5±0,6 %	48	53,3±0,4% **

(ОРВИ, грипп)				
Инфекционные заболевания мочевыделительной системы	20	20,3±0,7 %*	19	21,1±0,6%
Дисбактериоз кишечника	15	16,4±0,5 %*	15	17±0,3%

Примечание: * $p < 0,05$, ** - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

Так же изучался акушерско-гинекологический анамнез пациенток. Наиболее значимые перенесенные заболевания приведены ниже.

Неспецифический кольпит, хламидийный цервицит (14,7%), эктопия шейки матки (36%), метроэндометрит (20%), хронический аднексит (33,7%) в группе с ВБИ встречался статистически значительно чаще, чем в группе с ГВИ, соответственно- 6,6%, 15,5%, 4,4 %,10% ($p < 0,05$) (см. табл. № 2).

Таблица № 2

Гинекологические заболевания в анамнезе у больных с НБ I триместра

Заболевания	Число больных	
	I группа (ВБИ) (n=95)	II группа (ГВИ) (n=90)
Хронический аднексит	32 (33,7±0,7%)**	9 (10,0±0,6%)
Нарушение менструального цикла	28 (29,5±0,5%)*	12 (12,6±0,5%)
Эктопия шейки матки	34 (36±0,5%)**	14 (15,5±0,8%)
Метроэндометрит	19 (20,0±0,6%)**	4 (4,4±0,7%)
Трихомонадный кольпит	12 (12,6±0,6%)*	6 (6,6±0,5%)

Хламидиозный цервицит	11 (10,4±0,6%)**	3 (3,3±0,4%)
Неспецифический кольпит	14 (14,7±0,3%)**	6 (6,6±0,2%)
Внематочная беременность	3 (3,1±0,3%)*	2 (2,2±0,2%)

Примечание: * $p < 0,05$, ** - $p > 0,05$ в сравнении со второй группой

На стационарном этапе обследование пациенткам проводились клинические и микробиологическое исследование (микроскопия, бактериальные посевы, ПЦР). Выявлены следующие заболевания - неспецифический кольпит установлен в группе с ВБИ в 26 (27,4%) пациенток, а в группе с ГВИ - у 12 (13,6%), бактериальный вагиноз у 22 (23,2%) и 10 (11,4%) больных соответственно, специфический кольпит (кандидозный) у 21 (22,1%) и 8 (9%). В группе с ВБИ неспецифический кольпит, бактериальный вагиноз и кандидозный кольпит достоверно выявляется чаще, чем в группе с ГВИ, ($p < 0,05$).

При ПЦР исследовании отделяемого из цервикального канала *Ch. Trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. Genitalium* в группе с ВБИ встречались достоверно чаще - в 11 (11,3%), 16 (17,2%), 21 (22%) случаев соответственно, чем в группе с ГВИ в 2 (2,3%), 6 (6,8%) и 4 (4,5%), ($p < 0,05$).

Основными возбудителями, которые выявлялись при бактериологическом исследовании материала из цервикального канала в группе ВБИ, являлись: *E.coli* – 40%, *St.aureus* – 29%, *Klebsiella pneumonia* – 7,6%, *St.epidermidis* – 16,5%, *Streptococcus* – 6,7%. У 138 пациенток обеих групп идентифицировались ассоциации микробов. Наиболее часто наблюдалось сочетание кишечной палочки и стафилококка - 65%, крайне редко клебсиеллы и синегнойной палочки – 4,9%.

Практически в 50% случаев материалы расширенного патоморфологического исследования коррелировали с результатами ПЦР – исследования abortного материала в группе с ГВИ.

В 20 случаях, по 10 исследований в группах, проведены иммунологические исследования цервикальной слизи с помощью набора «sIgA- ИФА - БЕСТ», предназначенного для количественного определения секреторного IgA (sIgA) в биологических жидкостях человека в лаборатории иммунологии СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Показатели иммуноглобулина А в цервикальной слизи у больных ВБИ, были почти в 2 раза ниже (39,7 мг/л), чем у больных с ГВИ (71,5 мг/л), что свидетельствует о снижении бактерицидных свойств шейечной слизи у больных первой группы. Так же в 80 наблюдениях, по 40 больных из каждой

исследуемой группы проводилось специальное цитологическое исследование соскоба из экто- и эндоцервикса.

Цитологический метод позволяет установить клеточные воспалительные изменения в наружной части шейки и цервикальном канале. Воспаление - клеточная реакция (в очаге) - представлялось дегенеративно измененным эпителием, пролиферативными изменениями репаративного, защитного характера, воспалительной атипией. У больных в группе с ВБИ воспалительные изменения в соскобах встречались в 37 случаях (92,5 %) . а в группе с ГВИ в 4 (10 %). Имеются достоверные различия в показателях ($p < 0,01$).

Расширенное патоморфологическое исследование абортного материала по предложенной оригинальной методике позволяет установить характер инфицирования. Наиболее объективным морфологическим маркером восходящего бактериального инфицирования полости матки при беременности является экссудативная воспалительная реакция пораженных тканей плодного яйца и эндометрия (Глуховец Б.И., и др., 2009) с формированием поверхностного экссудативного децидуита (рис. № 1), который по мере прогрессирования патологического процесса дополняется деструктивными изменениями эндометрия, тромбозом сосудов и распространенным апоптозом децидуальной ткани. Степень выраженности воспалительного процесса не зависит от вида инфекционного агента, но достоверно коррелирует с массивностью и продолжительностью бактериального

Гематогенное инфицирование эндометрия характеризуется периваскулярными скоплениями иммунокомпетентных клеток (макрофагов, лимфоцитов, плазмоцитов) в сочетании с фибриноидным набуханием стенки сосудов. В итоге формируются множественные очаги продуктивного воспаления не только в зоне плацентарного ложа, но и в глубоких слоях всего эндометрия. Основными морфологическими эквивалентами гематогенного инфицирования являются:

- базальный продуктивный децидуит с явной ориентацией клеточного инфильтрата в зоне артериоло-капиллярного звена микроциркуляторного русла и отсутствием значимой лейкоцитарной реакции.

- поражение ворсин хориона по типу очагового или диффузного фибринозно-десквамативного интервиллuzита (рис. №2).

Морфологические изменения могут иметь свои особенности при различных видах возбудителей:

– при РНК-вирусной инфекции – десквамативно-фибринозный интервиллuzит;

- при ВПГ I и II типа – кариомегалическая реакция железистого эпителия, массивные некрозы плацентарного ложа и десквамативно-некротический виллузит ;
- при токсоплазменной инфекции – продуктивно-некротический псевдоцистный виллузит;
- при ЦМВ инфекции – пролиферативно-макрофагальный гипертрофический виллузит;

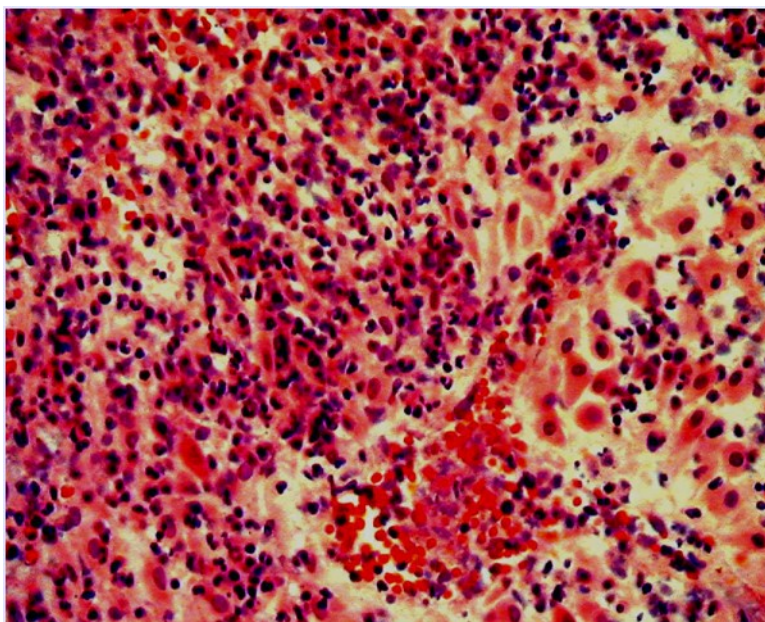


Рисунок № 1 Поверхностный экссудативный децидуит – бактериальное восходящее инфицирование

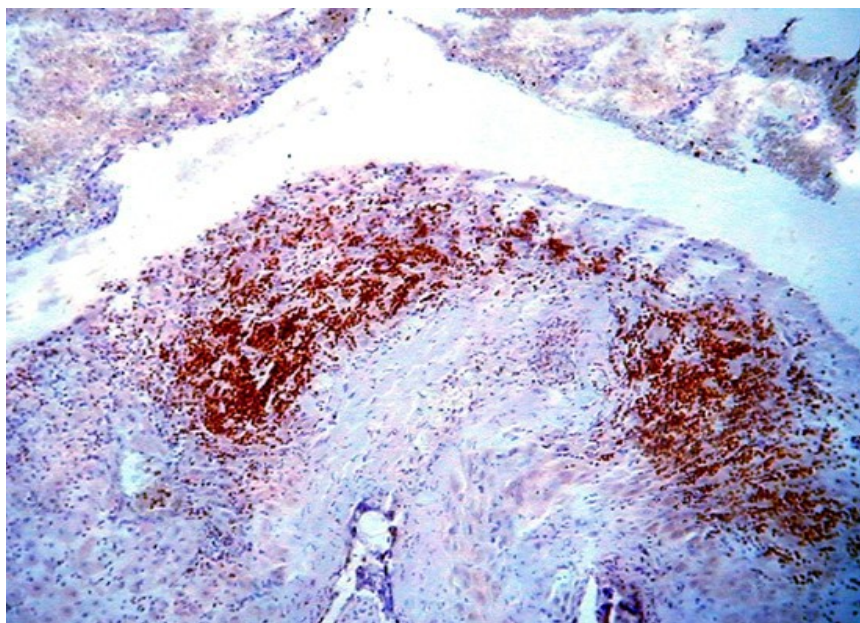


Рисунок № 2 фибринозно-десквамативный интервиллузит- гаматогенное вирусное инфицирование.

Заключение.

На основании проведенного исследования нами сделаны следующие выводы:

Инфекционная причина НБ I триместра подтверждается практически в 100% случаев расширенным комплексным патоморфологическим исследованием аспирационного и кюретажного материала. Более чем в половине случаев эти данные совпадают с результатами ПЦР и исследований абортного материала в группе пациенток с ГВИ. Также у больных в группе с ГВИ в анамнезе значительно чаще встречаются хронические инфекционные заболевания дыхательной системы, тогда как у больных с ВБИ в несколько раз чаще воспалительные заболевания нижнего отдела женских половых органов. У больных в группе с ВБИ снижены показатели иммуноглобулина А в цервикальной слизи, что свидетельствует о снижении ее защитных свойств. Цитологические исследования так же подтверждают, что более чем в 90% случаев имеется воспалительный процесс в шейке матки в группе больных с ВБИ.

Комплексный подход в изучении причин НБ I триместра инфекционного генеза, а именно использование клинических, лабораторных, микробиологических, иммунологических, патоморфологических методов - позволяет определить оптимальный план в дальнейшей реабилитации и разработать программу ведения данных групп пациенток.

Список литературы:

1. Абжалилова А.Р. Анализ причин неразвивающейся беременности // Новые задачи современной медицины. – Пермь: Меркурий, 2012. – С. 52-57.
2. Агаркова И.А. Профилактика потери беременности ранних сроков у женщин с неразвивающейся беременностью: Автореф. дисс. канд. мед. наук. - Самара, 2013. -11с.
3. Глуховец Б.И. Морфологические эквиваленты иммунных реакций при замершей беременности. – Russian J. Immunology. – 2005. – Vol.9. – Suppl.2. – P.160.
4. Глуховец Б.И., Новиков Е И, Рухляда Н.Н., Пособие для врачей, Неразвивающаяся беременность I триместра СПб НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе, 2009. 42 с.
5. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. – СПб. – 2009. 189 с.
6. Давнян Е.Л., Пособие для врачей, Неразвивающаяся беременность I триместра: патогенез и профилактика. М., 2006. 18 с.
7. Доброхотова Ю.Э., Джобова Э.М., Озерова Р.И. Неразвивющаяся беременность. М: Геотар-Медиа 2013; 144
8. Доброхотова Ю.Э., Савченко Т.Н. Неразвивающаяся беременность: Учебно-методическое пособие. Под ред. О.В. Макарова, 2 издание , М: РГМУ 2009; 5-10.
9. Долгая Г.В. Диагностика, лечение и реабилитация женщин с несостоявшимся выкидышем: Автореф. дисс ...канд. мед. наук. –Бишкек, 2010. – 132 с.
10. Линде В.А., Романова О.А., Лебедева Н.Е. О причинах самопроизвольного прерывания беременности в I триместре // Проблемы репродукции. –2009. – Т.15, № 2. – С. 87-89.
11. Маклюк А.М. Патогенетические аспекты невынашивания беременности ранних сроков: Автореф. дисс ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2010. – 24 с.
12. Радзинский В.Е., Дмитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 200.
13. Салов И.А. Неразвивающаяся беременность (патогенез, клиника, диагностика, лечение). Автореф. дисс. Д-ра мед. Наук.- Саратов.-1998.-40с.
14. Сельков С.А., Соколов Д.И. Иммунологические механизмы контроля развития плаценты // Журн. Акушерства и женских болезней. – 2010. –Т.LIX, № 1. – С. 6-10.
15. Серова О.Ф., Милованов А.Р. Основные патоморфологические особенности неразвивающейся беременности и обоснование прегравидарной терапии женщин. Акушерство и гинекология 2009; С. 19-23