

Альтернативні методи переривання завартої вагітності

С.І. Жук¹, О.А. Ночвіна²

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²«Центр матері та дитини» м. Вінниця

У статті наведені дані про ефективність та безпеку неінвазивної методики переривання завартої вагітності шляхом застосування синтетичного стероїдного антипрогестагенного засобу міфепростону (Міропристон STADA) та аналога простагландину E₁ мізопростолу (Міролют STADA).
Ключові слова: переривання завартої вагітності, міфепростон, мізопростол.

Питома вага завартої вагітності (ЗВ) в структурі невиношування вагітності складає 10–20%. Установлено, що внутрішньоутробна затримка загиблого плода (ембріона) негативно впливає на материнський організм, спричинюючи синдром мертвого плода, основними проявами якого є пригнічення скоротливої діяльності матки і порушення коагуляційної функції крові. Розвиток зазначеного синдрому перш за все пов'язаний з причинними чинниками завартої вагітності, які в основному визначають його патогенез [9].

ЗВ вважається одним з патогенетичних варіантів невиношування вагітності, етіологія якого різноманітна і залежить від численних факторів, що діють одночасно або послідовно. Однією з найбільш поширених причин невиношування вагітності, особливо на ранніх термінах, значною мірою є гормональні порушення у вигляді істинної гіпофункції яєчників з функціональною недостатністю ендометрія, при яких відсутні оптимальні умови для імплантації і подальшого розвитку заплідненої яйцеклітини [3, 7]. За даними В.М. Сидельникової та співавторів (1989), гіпофункція яєчників і морфофункціональна недостатність ендометрія стали причиною невиношування вагітності у 68% жінок з цією патологією. Нерідко гіпофункція яєчників поєднується з генітальним інфантилізмом, який також відноситься до числа найчастіших причин невиношування. Значна питома вага серед причин, що зумовлюють завартої вагітності, належить порушенням синтезу нормальних продуктів стероїдогенезу у корі надниркових залоз [1, 2, 9].

Причини і механізми внутрішньоутробної затримки плодового яйця, що не розвивається, відсутність спонтанної скоротливої діяльності матки при аборті, що не відбувся, залишаються до теперішнього часу нез'ясованими, а саме їх знання має основне значення для вибору тактики лікування та переривання вагітності при синдромі загиблого плода. Генез нездатності матки до плодовищення при ЗВ різний і не завжди піддається поясненню [1, 2]. Так, А.І. Петченко (1987) причину абортів, що не відбулися, вбачає в зниженні збудливості підкіркових центрів і підвищенні в них гальмівних процесів, зміні гуморального балансу вагітної зі зниженням синтезу естрогенних гормонів, що призводить до незвичайної інертності матки. Відомо, що прогестерон відіграє важливу роль в імплантації і розвитку плодового яйця, з одного боку, а з іншого – гальмує скоротливу діяльність матки. Від вихідного рівня вмісту в крові прогестерону залежить дія катехоламінів на адренергічні рецептори матки. На тлі високих доз прогестерону активуються β-рецептори і проявляється гальмувальний ефект катехоламінів на міометрій. Даний феномен лежить в

основі механізму прогестеронового блока скорочень матки під час вагітності. Результати дослідження М.Н. Abel та D.T. Baird (1989) свідчать, що естрадіол і прогестерон можуть впливати на біосинтез простагландинів (ПГ) у тканинах матки. Естрадіол при тривалій його дії збільшує біосинтез ПГ, а прогестерон зводить нанівець результат дії естрогену. Е.А. Чернуха (1991), В.В. Абрамченко (1994), Г.Е. Райс і співавт. (1997), L. Wilson і співавтори (1991), Е.Ф. Magann і співавтори (1995) та інші відводять головну роль ендогенним ПГ серед факторів, що сприяють розвитку пологової діяльності [3, 7, 8].

Беззаперечним є факт, що основою лікування ЗВ в будь-якому терміні є обов'язкова евакуація плодового яйця з порожнини матки. На сьогоднішній день як за кордоном, так і в нашій країні, загальноприйнятою методикою евакуації плодового яйця з порожнини матки в ранніх термінах є хірургічна, яка полягає в механічному видаленні елементів плодового яйця шляхом вакуум-аспірації або кюретажу порожнини матки. Але дана операція є надзвичайно травматичною, має широкий спектр найближчих та віддалених ускладнень, які можуть призвести до виникнення хронічних запальних процесів органів малого таза, ендометріозу, маткових, перитонеальних та трубних форм порушення фертильності, невиношування вагітності в подальшому та багатьох інших патологічних процесів репродуктивної системи жінки [4, 5].

Останні 10–15 років переривання ЗВ при розмірах матки до 14–15 тиж у нас в країні здійснюється шляхом інструментального вишкрябання матки з подальшим введенням утеротонічних препаратів. М. Karim вперше в 1970 році застосував природні ПГ для переривання ЗВ. Згідно з дослідженнями D. Cabrol та співавторів значною ефективністю в індукції ембріо- і плодовищення при аборті, що не відбувся, володіють препарати лютеолітичної і антипрогестеронової дії [6].

Отже, необхідними умовами вибору методу штучного переривання ЗВ є: висока ефективність, відсутність або зведення до мінімуму ускладнень і побічних ефектів, простота виконання і економічність. Найбільш сучасним індукційним методом, що відповідає наведеним вимогам, є медикаментозний шлях евакуації завартої плодового яйця.

Мета дослідження: визначення ефективності неінвазивної методики переривання ЗВ консервативним шляхом в термінах до 21 тиж, яка основана на місцевій та загальній дії препарату з антипрогестероновою дією – міфепростону та простагландинового препарату групи E₁ – мізопростолу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до поставленої мети нами були обстежені 102 жінки із ЗВ з гестаційним терміном до 21 тиж (основна група), що знаходилися на стаціонарному лікуванні в Центрі матері та дитини м. Вінниця. У подальшому жінки основної групи були поділені на підгрупи:

I підгрупа основної групи – 69 пацієнток, у яких переривання ЗВ проводили запропонованим консервативним методом;

II підгрупа основної групи – 33 жінки, у яких проведено класичне переривання ЗВ із застосуванням ручної вакуум-

Характеристика менструальної функції

Група Особливості менструального циклу	Контрольна група, n=72		Основна група, n=102	
	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>Вік менархе</i>				
9-11 років	3	4,2*	9	8,8
12-14 років	67	93*	77	76,0
15-18 років	2	2,8*	16	15,2
<i>Тривалість менструального циклу</i>				
Менше 21 дня	2	2,8	3	2,9
21-35 днів	66	91,7*	88	86,3
Більше 36 днів	4	5,5*	10	10,8
<i>Регулярність менструального циклу</i>				
Регулярний	66	92,4*	77	75,6
Нерегулярний з моменту менархе	3	3,8*	14	13,4
Нерегулярний через 2-3 роки	3	3,8*	9	9,1
Нерегулярний після пологів	0	0	2	1,9
<i>Інтенсивність менструації</i>				
Поліменорея	2	2,8*	7	6,9
Опсоменорея	2	2,8*	8	7,8
Альгоменорея	4	5,6*	12	11,7

Примітка: * – основна група /контрольна група $p < 0,05$.

аспірації вмісту порожнини матки або вишкрібання стінок порожнини матки.

Контрольну групу склали 72 здорові вагітні з необтяженим соматичним і акушерським анамнезом.

Клінічне обстеження пацієнок проводили за спеціально розробленою анкетною, яка включала перш за все детальний збір анамnestичних даних. Особливу увагу приділяли вивченню гінекологічного і соматичного анамнезу.

Характеристику гормонального статусу жінок досліджуваних груп вивчали шляхом визначення в сироватці крові концентрації естрадіолу, прогестерону, пролактину та кортизолу. Дослідження проводили за допомогою імунохімічної системи ACCESS. Тест ACCESS базується на методиці конкурентного зв'язування імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів фірми Beckman Coulter (США).

Відомо, що у жінок із ЗВ часто мають місце кровотечі в післяабортний період, основне значення в генезі якої у жінок з ЗВ має стан системи гемостазу. Дослідження системи гемостазу у обстежених жінок проводили за допомогою наступних тестів: визначення концентрації фібриногену в плазмі за методом Р.А. Рутберг; активованого часткового тромбoplastинного часу за методом З.С. Баркагана; часу рекальцифікації плазми за методом Bergerhof та Roka; протромбінового індексу методом Quick в модифікації В.Н. Туголукова; часу лізису еуглобулінових фракцій методом «експрес-Коваржик» в модифікації А.Р. Архипова і Г.Ф. Еремїна; концентрації в плазмі крові продуктів деградації фібрину і фібриногену за допомогою тесту склеювання стафілококів за методом J. Naviger та співавторів; концентрації в плазмі крові розчинних комплексів мономерів фібрину за допомогою фенантролінового тесту за М.П. Момот; протамінсульфатного тесту за Lipinski та співавторами, етанолового тесту за Godal та співавторами; активності антитромбіну-III за Hensen та Loeliger; активності чинника XIII прискореним методом за В.П. Балуде. Дослідження тромбоцитарної ланки системи гемостазу проводилося за допомогою визначення кількості тромбоцитів в камері Горяєва і оцінюванні агрегації тромбоцитів при стимуляції АДФ.

Переривання ЗВ консервативним методом здійснювали в умовах гінекологічного стаціонару за запропонованою методикою. Вагітним до 9 повних тижнів призначали 200 мг міфепристону перорально та через 36–48 год 800 мкг мізопростоу вагінально або 400 мкг сублінгвально. Вагітним в терміні 10–21 тиж призначали наступну схему переривання вагітності: 200 мг міфепристону перорально, через 36–48 год 400 мкг мізопростоу сублінгвально кожні 3 год до 5 доз або 800 мкг мізопростоу вагінально з подальшим його введенням сублінгвально 400 мг кожні 3 год до 4 доз. Через 6–12 год виникало розкриття шийки матки та активна скоротлива діяльність матки, що призводило до фармакологічно індукованого викидня. Тактика ведення жінки в післяабортний період не відрізнялась від такої при класичних методах.

Препарат міфепристону, який є синтетичним стероїдним антипрогестагеном, блокує дію прогестерону на рівні рецепторів та не виявляє гестагенної активності, має антагонізм з глюкокортикостероїдами за рахунок конкуренції на рівні зв'язку з рецепторами, стимулює вивільнення інтерлейкіну-8 у хоріодецидуальних клітинах, підвищуючи чутливість міометрія до ПГ. У результаті блокування прогестерону відбувається руйнування капілярів у слизовій оболонці матки, що призводить до її відторгнення. Крім того, в результаті дії міфепристону відбувається збільшення концентрації ПГ, які призводять до скорочення матки, сприяють відділенню плодового яйця, а також розм'якшенню і розкриттю шийки матки з подальшим вигнанням продукту зачаття.

Для посилення дії міфепристону (посилення скоротливих здібностей матки) додатково після його застосування призначають препарат ПГ – мізопропол. Про доцільність використання мізопростоу (синтетичного аналога ПРЕ₁) з метою консервативного переривання ЗВ свідчать особливості фармакодинаміки препаратів даної групи. Так, «місцем дії» ПГЕ₁ є шийка і м'язовий апарат матки. Зміни, що виникають в шийці матки в період фармакологічно індукованого пом'якшення, згладжування і відкриття пов'язані з дією клітинних гормонів, які спричиняють швидке руйнування і пом'якшення колагену, а в подальшому – скорочення м'язо-

Структура гінекологічних захворювань у жінок досліджуваних груп

Перенесені захворювання	Контрольна група, n=72		Основна група, n=102	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Хронічні запалення (придатків та матки)	6	8,3	25	24,8*
Ерозія шийки матки	5	6,9	13	12,7
Міома матки	-	-	5	4,9
Безпліддя	-	-	16	15,7*
Дисфункція яєчників	-	-	14	13,7*
Внутрішньоматковий синехії	-	-	9	8,8*

Примітка: * – основна група/контрольна група $p < 0,05$.

вого комплексу тіла матки, що призводить до активної евакуації плодового яйця з порожнини матки. Мізопростол, сприяючи розкриттю шийки матки і стимулюючи скорочення гладком'язової тканини матки, модулює та посилює фазу відторгнення плодового яйця, забезпечуючи неінвазивне щадне його видалення з мінімальним травматизмом для жінки.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок основної групи відповідав $26,92 \pm 0,21$ року, контрольної – $25,73 \pm 0,51$ року ($P > 0,05$), тобто більшість жінок знаходилися в середньому репродуктивному віці.

Аналізуючи менструальну функцію досліджуваних жінок слід зазначити, що середній вік менархе основної групи ($13,05 \pm 0,09$) був достовірно вищим ($P < 0,05$) порівняно з контрольною групою ($12,72 \pm 0,14$), при цьому у кожній 5-ї пацієнтки групи порівняння спостерігали порушення менструального циклу. Серед жінок основної групи виникнення менархе у віці від 9 до 11 років відзначали у кожній 9-ї пацієнтки – 9 (8,8%), пізніше поява менархе (15–18 років) відзначена у 16 (15,2%) пацієнток. У контрольній групі ми виявили статистично достовірну різницю у віковому аспекті появи першої менструації в порівнянні з основною групою. Так, у здорових вагітних рання поява менархе була зафіксована у 3 жінок (4,2%), пізня – у 2 пацієнток (2,8%). Болочі менструації відзначені у 12 (11,7%) жінок основної групи і у 4 (5,6%) – контрольної ($P < 0,05$). Менструальний цикл 21–35 днів відзначений у 88 (86,3%) пацієнток основної групи, менше 21 дня – у 3 (2,9%), більше 36 днів – у 10 (10,8%) жінок. У контрольній групі менструальний цикл 21–35 днів був визначений у 66 (91,7%) пацієнток (табл. 1).

Аналізуючи характер менструацій у жінок досліджуваних груп були виявлені наступні закономірності: у 8 (7,8%) пацієнток основної групи відзначена опсоменорея, яка носила, як правило, вторинний характер, в контрольній групі такий характер менструальних виділень виявлявся у достовірно меншої кількості жінок і становив відповідно 2,8%. Стабільна поліменорея в групі пацієнток із ЗВ була відзначена у 7 (6,9%) жінок в основному старшої вікової групи. У здорових вагітних даний показник становив 2,8%. Таким чином, пізні менархе, тривале становлення менструального циклу, порушення менструальної функції є факторами ризику виникнення ЗВ.

При аналізі гінекологічних захворювань слід зазначити, що 25 (24,8%) жінок основної групи страждали запальними захворюваннями матки і придатків. Крім того, в основній груп жінок значно вищою була частота безпліддя (15,7%) та дисфункції яєчників (13,7%) порівняно з групою контролю (табл. 2).

Отже, згідно з результатами проведеного аналізу менструальної функції та гінекологічного анамнезу для жінок із ЗВ характерна висока частота захворювань інфекційного генезу та порушень гормонального балансу, які пов'язані з ди-

сфункцією яєчників, що формує несприятливий пре-гравідарний фон з подальшим розвитком порушень процесів імплантації, змінами активності хоріона та маткового ложа.

Аналізуючи структуру екстрагенітальної патології у жінок із ЗВ було виявлено, що 261 (53,1%) пацієнтка даної групи хворіла на різні соматичні захворювання. У групі жінок зі сприятливим перебігом вагітності екстрагенітальна патологія була виявлена у 37 (27,2%) обстежених жінок. Слід зазначити, що за результатами наших досліджень важливу роль у формуванні ризику виникнення ЗВ відіграють захворювання, що супроводжуються змінами коагуляційних властивостей крові і мікроциркуляції, які призводять до дефектів васкуляризації та порушення дозрівання хоріона.

Система «ембріон–трофобласт» спільно з материнським організмом представляють єдину функціональну гормональну систему. Проблема дисфункції наведеної гормональної системи при ЗВ є надзвичайно актуальною, оскільки вона призводить до патологічної міометральної інертності і безпосередньо пов'язана в практичній охороні здоров'я з необхідністю індукції скоротливої активності міометрія при аборті, що не відбувся.

Грунтуючись на відомих гормональних механізмах регуляції СДМ, у нашому дослідженні ми вирішили провести вивчення динаміки вмісту в периферійній венозній крові хворих із ЗВ стероїдних гормонів: прогестерону (П), естрадіолу (Е), кортизолу (Ко), пролактину (Пл).

Отже, при фізіологічному перебігу вагітності в перші 6 тиж рівень П відповідає такому в лютеїнову фазу циклу. Так, в терміні вагітності до 5 тиж концентрація даного стероїду в сироватці крові становила $23,14 \pm 2,74$ нг/мл. З прогресуванням вагітності відзначалось поступове підвищення концентрації П до $31,56 \pm 4,36$ нг/мл в терміні гестації 5–9 тиж і $39,84 \pm 6,76$ нг/мл в 10–14 тиж. У хворих із ЗВ концентрація П у венозній крові була достовірно нижчою, ніж у жінок контрольної групи, а саме: в терміні гестації менше 5 тиж становила $7,56 \pm 2,31$ нг/мл, в 5–9 тиж – $11,13 \pm 2,26$ нг/мл, в 10–21 тиж – $21,21 \pm 4,16$ нг/мл.

Беручи до уваги той факт, що певну роль у змінах концентрації Ко в сироватці крові вагітних відіграє плід (ембріон), дане дослідження проводили в терміні вагітності від 6 до 21 тиж. Так, рівень сумарного Ко в сироватці периферійної крові при фізіологічному перебігу вагітності у практично здорових жінок поступово зростає. Концентрація загального Ко в 6–9 тиж фізіологічної вагітності починала збільшуватися в порівнянні з рівнем його у невагітних і складала $85,26 \pm 4,24$ нг/мл ($P > 6,1$), в 10–21 тиж вагітності рівень Ко в даній групі вагітних становив $112,34 \pm 6,83$ нг/мл. Таким чином, виявлене в проведених дослідженнях більше ніж двократне підвищення загального Ко в сироватці крові матерів після 10 тиж вагітності пояснюється початком секреції кортикостероїдів наднирковими залозами ембріона. У групі жінок із ЗВ виявили різке, статистично достовірне зни-

Концентрація гормонів в сироватці крові досліджуваних жінок

Показники	Групи обстежених жінок	Рівень гормонів залежно від терміну вагітності (тиж)		
		До 5 тиж	5–9 тиж	10–21 тиж
П, нг/мл	Основна	7,56±21*	11,13±2,26*	21,21±4,16*
	Контрольна	23,14±2,74	31,56±4,36	39,84±6,76
Ко, нг/мл	Основна		48,21±3,66*	71,09±6,76*
	Контрольна		85,26±4,24	112,34±6,83
Е, нг/мл	Основна	0,49±0,05*	0,78±0,03*	1,72±0,11*
	Контрольна	0,98±0,12	1,94±0,45	4,56±0,49
Пл, нг/мл	Основна	6,21±0,66	7,29±1,07	9,81±0,88
	Контрольна	12,36±1,74	17,45±3,33	28,24±6,76

Примітка: * – різниця показників до попереднього терміну достовірна, $P < 0,05$.

ження концентрації Ко в венозній крові вагітних. Так, його концентрація в II підгрупі основної групи становила в терміні вагітності 6–9 тиж – 48,21±3,66 нг/мл, в терміні гестації 10–21 тиж – 71,09±6,76 нг/мл ($P < 0,05$).

Щодо рівня Е в сироватці крові, то наші дослідження свідчать, що вагітність, яка нормально розвивається, перебігала на фоні прогресивно наростаючої концентрації Е. Так, концентрація даного естрогену в сироватці крові вагітних в терміні гестації менше 5 тиж становила 0,98±0,12 нг/мл, в 5–9 тиж – 1,94±0,45 нг/мл, в 10–21 тиж – 4,56±0,49 нг/мл. Рівень Е в крові вагітних із замиранням плодового яйця ми виявили різке зниження рівня Е у міру підвищення терміну гестації. Так, при вагітності менше 5 тиж концентрація Е в венозній крові вагітних становила 0,49±0,05 нг/мл, в 5–9 тиж – 0,78±0,03 нг/мл, в 10–21 тиж – 1,72±0,11 нг/мл ($p > 0,05$).

Беручи до уваги поодинокі літературні дані про важливе значення Пл у збереженні вагітності і розвитку скоротливої діяльності матки ми провели вивчення динаміки вмісту Пл в периферійній крові жінок досліджуваних груп. З прогресуванням вагітності відзначалась тенденція до підвищення концентрації Пл в сироватці крові вагітних, але статистично достовірних відмінностей нам виявити не вдалось. Так, у терміні вагітності до 5 тиж концентрація наведеного стероїду в сироватці крові становила 12,36±1,74 нг/мл, 17,45±3,33 нг/мл в терміні гестації 5–9 тиж і 28,24±6,76 нг/мл в 10–21 тиж. У групі жінок із ЗВ ми виявили статистично достовірне зниження концентрації Пл в венозній крові вагітних: його концентрація становила в терміні вагітності менше 5 тиж – 6,21±0,66 нг/мл, в терміні гестації 5–9 тиж – 7,29±1,07 нг/мл, в 10–21 тиж – 9,81±0,88 нг/мл ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таким чином, характерною особливістю невиношування вагітності є відносна гіперпрогестеронемія, яка, можливо,

спричинює гіперполяризацію мембранного потенціалу і як наслідок цього релаксацію м'язів матки. Крім цього, для ЗВ характерна гіпокортизолемія, зумовлена елімінацією фетального кортикостероїдного фактора скоротливої діяльності матки. Це є однією з вірогідних причин внутрішньоутробної затримки плода (ембріона) при даній патології. Наші дослідження свідчать, що постійно низька концентрація Е в сироватці крові вагітних і тенденція до її подальшого зниження є патогномонічною ознакою внутрішньоутробної загибелі плодового яйця. Узагальнюючи викладене вище, можна припустити, що ЗВ супроводжується порушеннями гормонального гомеостазу, що призводить до виникнення міометральної інертності, а саме, прогресуючим підвищенням концентрації Пл в сироватці крові та зниженням рівня П, Ко, Е.

До основних факторів маткового гемостазу відносяться тонічне скорочення міометрія, що спричинює скорочення матково-плацентарних судин, і взаємодії гемокоагуляційних властивостей крові і тканин, спрямованих на утворення внутрішньосудинного тромбозу. Більшість авторів вважають що кровотечі, які виникають при штучному перериванні вагітності у жінок з внутрішньоутробною загибеллю ембріона, зумовлені порушенням судинно-тромбоцитарного і плазмово-коагуляційного ланок гемостазу, а також порушеннями фібринолізу. У зв'язку з цим, нами проведено комплексне оцінювання ланок гемостазу у жінок досліджуваних груп.

Результати проведеного дослідження свідчать про розвиток синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) у всіх жінок із ЗВ. При аналізі показників прокоагулянтної ланки системи гемостазу у пацієнток із ЗВ в I триместрі гестації було виявлено незначне коливання концентрації фібриногену від 2,0 до 4,0 г/л, середня величина цього показника не відрізнялася від норми ($P < 0,5$). Так,

Таблиця 4

Характер першого менструального циклу у жінок після переривання вагітності різними методами

Характеристика менструального циклу	Групи жінок		P
	I підгрупа основної групи	II підгрупа основної групи	
<i>Початок менструації</i>			
Раніше на 5 днів і більше	17,24	33,36	<0,05
Пізніше на 5 днів і більше	13,79	42,40	<0,05
Своєчасно	68,97	24,24	<0,05
<i>Крововтрата під час менструації</i>			
Збільшилась	51,7	33,4	<0,05
Зменшилась	0	42,4	<0,05
Не змінилась	48,3	24,2	<0,05
<i>Тривалість менструації</i>			
Збільшилась	21,82	32,45	<0,05
Зменшилась	19,65	47,26	<0,05
Не змінилась	58,53	20,29	<0,05
Перед- та постменструальні кров'яністі виділення	19,2	22,45	>0,05
Альгоменорея	23,51	65,50	<0,05

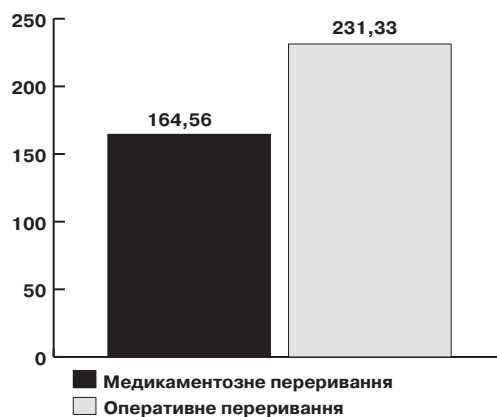
в контрольній групі концентрація фібриногену становила 2,53 г/л, тоді як в групі жінок із затримкою завареного плодового яйця в порожнині матки концентрація фібриногену становила $2,94 \pm 0,86$ г/л. По загальних коагуляційних тестах, що характеризують сумарну активність факторів внутрішньої прокоагулянтної ланки системи гемостазу, таких, як активований парціальний тромбопластиновий час (АПТВ) і час рекальцифікації плазми (ЧРП) в основній групі вагітних з затримкою плодового яйця в порожнині матки ми виявили статистично достовірне ($P > 0,05$) скорочення в часі наведених вище показників прокоагулянтної ланки гемостазу в порівнянні з жінками контрольної групи. Так, у групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності середні показники АПТВ становили $35,31 \pm 1,22$ с. У жінок із ЗВ спостерігалось статистично достовірне ($p > 0,05$) скорочення АПТВ до $26,67 \pm 4,34$ с. Показники ЧРП в контрольній групі становили в середньому $96,23 \pm 3,3$ с. В основній групі жінок – $86,45 \pm 2,95$ с. Аналізуючи показники протромбінового індексу в досліджуваних групах жінок, було виявлено, що у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності середні показники протромбінового індексу становили $97,26 \pm 1,84\%$. При ЗВ даний показник зростав до $101,58 \pm 1,73\%$. При оцінюванні величини споживання природного антикоагулянту – антитромбіну III (АТ-III) в основній групі жінок відзначено зниження середнього показника його активності, порівняно з таким у здорових вагітних на 7,8% ($P_k < 0,05$). Так, активність АТ-III в контрольній групі становила $103,11 \pm 2,42\%$, в основній групі – $95,01 \pm 6,96\%$. Також, у ході дослідження були зафіксовані ознаки патологічної активації інтраваскулярної гемокоагуляції і фібриноутворення в судинах мікроциркуляції за визначенням концентрації продуктів деградації фібрину і фібриногену (ПДФФ). Підвищення плазмового рівня ПДФФ від норми відзначено 38,6% жінок із ЗВ в I триместрі гестації. Так, у контрольній групі концентрація продуктів деградації фібрину і фібриногену становила $1,83 \pm 0,11 \times 10^{-3}$ г/л. У жінок із ЗВ спостерігалось статистично достовірне ($P > 0,05$) підвищення даних показників гемокоагуляції до $3,86 \pm 0,79$ с. Час лізису еуглобулінового згортка у пацієнток із ЗВ незначно подовжувався, в порівнянні з таким у жінок із фізіологічним перебігом вагітності, відповідно – $P_k > 0,2$ і $P_k > 0,1$, що свідчило про адекватне зниження плазмінового потенціалу плазми. У контрольній групі час лізису еуглобулінового згортка становив $6,12 \pm 0,36$ хв, в основній групі – $6,96 \pm 0,37$ хв.

При дослідженні тромбоцитарної ланки системи гемостазу кількість тромбоцитів у більшості хворих істотно не змінювалась і коливалась від $181,12 \times 10^9$ /л до $384,25 \times 10^9$ /л. У групі жінок з фізіологічним перебігом вагітності середні показники кількості тромбоцитів становили $244,15 \pm 11,64 \times 10^9$ /л. В основній групі жінок кількість тромбоцитів прогресивно знижувалась до $227,22 \pm 10,77 \times 10^9$ /л. Виявлені ознаки гіперактивності тромбоцитів і підвищення інтенсивності агрегації при стимуляції АДФ 1×10^{-3} М в середньому в 1,2 разу ($P_k < 0,05$), у порівнянні з середньою величиною аналогічного показника у здорових вагітних.

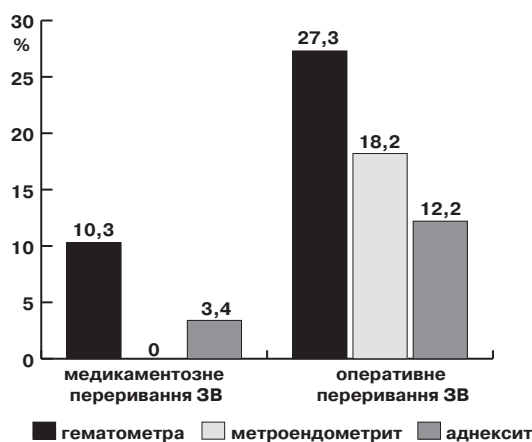
Отже, аналіз змін в системі гемостазу свідчить, що у хворих із ЗВ в I триместрі виникає синдром ДВЗ, який має хронічний перебіг з реальною гіперкоагуляцією і гіперактивністю тромбоцитів. При прогресуванні синдрому ДВЗ розвиваються початкові ознаки коагулопатії і тромбоцитопатії споживання, тобто підгостра форма синдрому ДВЗ.

Ефективність запропонованої методики консервативного переривання вагітності вивчали шляхом оцінки крововтрати під час переривання вагітності та перебігу раннього та пізнього післяабортного періоду.

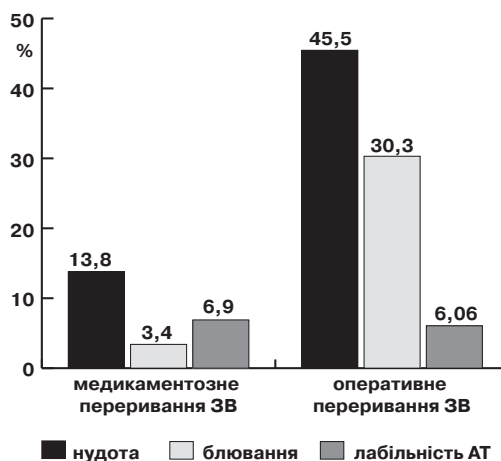
Так, в групі жінок з консервативним перериванням вагітності I підгрупи основної групи середня крововтрата



Мал. 1. Характеристика об'єму крововтрати у жінок досліджуваних груп при різних методах переривання ЗВ



Мал. 2 Частота післяабортних ускладнень у жінок досліджуваних підгруп основної групи



Мал. 3 Частота виникнення побічних ефектів у жінок досліджуваних груп

становила $164,56 \pm 27,18$ мл, в групі вагітних, де проводилось видалення плодового яйця шляхом вакуум-аспірації порожнини матки або вишкрібання, загальна крововтрата становила $231,33 \pm 22,54$ мл ($p < 0,05$) (мал. 1). Причиною підвищення крововтрати при перериванні ЗВ хірургічним шляхом порожнини матки є, на нашу думку, коагуло- та тромбоцитопатія споживання внаслідок розсіяного інтраваскулярного згортання крові з наступною активацією внутрішнього

фібринолізу, який посилювався після інструментального втручання, яке при руйнуванні плодового яйця індукувало активацію фібринолітичної системи в результаті потрапляння зовнішніх факторів плазмінотену в кровообіг матері. В результаті переривання ЗВ консервативним шляхом плодове яйце евакуюється з матки цілим, з усіма оболонками, тобто не відбувається його руйнування, що не призводить до активації фібринолітичної системи.

Післяабортну гематометру в групі жінок з консервативним перериванням вагітності було виявлено у 3 жінок (10,3%), в групі жінок з інструментальним видаленням плодового яйця у 9 жінок (27,3%) ($p < 0,05$). Післяабортного метрорендометри у I підгрупі основної групи жінок не було виявлено в жодному випадку. У пацієнток II підгрупи основної групи частота виникнення наведеного вище ускладнення складала 6 (18,2%) випадків. У однієї жінки (3,4%) з консервативним перериванням ЗВ в післяабортний період був діагностований аднексит, в групі пацієнток з оперативним перериванням вагітності дане ускладнення констатували у 4 вагітних (12,12%) (мал. 2).

Під час виконання консервативного переривання ЗВ відзначали деякі побічні ефекти з боку травного тракту, гіпотензія та гіпертермія, в основному пов'язані із застосуванням ПГ. У жінок I підгрупи основної групи нашого дослідження в 4 (13,8%) випадках була нудота, в 1 (3,4%) – блювання та в 2 (6,9%) пацієнток зниження артеріального тиску (АТ). У ході нашого дослідження у 19 вагітних I підгрупи основної групи (65,5%) відзначали переймоподібний біль внизу живота після застосування ПГ (мал. 3). У переважній більшості випадків даний симптом виникав у жінок, що не народжували. Інтенсивність болю в жодному випадку не вимагала застосування анальгетиків. При перериванні ЗВ інструментальним шляхом нудота спостерігалась у 15 жінок (45,45%), блювання – у 10 пацієнток (30,3%) та у 2 (6,06%) – незначне підвищення АТ, яке не потребувало коригувальної терапії.

Слід зазначити, що у жінок основної групи суттєво знизився термін перебування жінки на лікарняному ліжку – $2,08 \pm 0,76$ дня порівняно з аналогічним показником контрольної групи, який складав $5,34 \pm 1,23$ дня.

Для поглибленого вивчення характеру менструальної функції у жінок після перенесеного консервативного та оперативного штучних абортів нами було проведено дослідження перших трьох менструальних циклів після переривання вагітності. Було встановлено, що у 20 (68,97%) жінок I підгрупи основної групи перша менструація була своєчасною. Серед жінок II підгрупи основної групи перша менструація була своєчасною лише у 24,24% (8 жінок) випадків (табл. 4). У цій групі достовірно частіше спостерігалось подовження менструального циклу – у 14 (42,4%) жінок. Це пояснюється травматичним пошкодженням базального шару ендометрія під час виконання оперативного абортів і таким чином збільшенням часу для його функціонального повноцінного відновлення. При цьому у 65,5% жінок цієї групи крововтрата під час менструації

змінилася. Частіше в даній ситуації спостерігалися порушення за типом гіпоменореї – у 42,4% жінок на фоні зменшення у них же тривалості менструації. У той час як 48,3% жінок I підгрупи основної групи відзначили, що крововтрата під час менструації не змінилася, а у випадку виникнення порушень після консервативного переривання вагітності достовірно частіше спостерігалась гіперполіменорея – у 51,7% випадків. Лише 24,21% жінок після виконання інструментального видалення плодового яйця відзначили, що тривалість менструації у них не змінилася.

У II підгрупі основної групи у 57,6% жінок перша після переривання ЗВ менструація супроводжувалась порушеннями за типом альгодисменореї. Нами не було виявлено статистично достовірної різниці між жінками зазначених підгруп щодо виникнення перед- та постменструальних кров'янистих виділень протягом першого менструального циклу.

Отже, консервативний метод переривання ЗВ з застосуванням антипрогестеронових та простагландинових препаратів є досить простим у виконанні, достатньо високоєфективним та не має вираженого негативного впливу на стан подальшого репродуктивного здоров'я жінки. Відсутність необхідності хірургічного розширення каналу шийки матки і маніпуляцій в порожнині матки та проведення загальної анестезії дозволяє суттєво зменшити кількість ранніх та віддалених ускладнень післяабортного періоду. У результаті переривання ЗВ консервативним шляхом плодове яйце евакуюється з порожнини матки цілим, з усіма оболонками, тобто не відбувається його руйнування, що не призводить до активації фібринолітичної системи та профілактує виникнення коагулопатичних кровотеч у жінок з тривалим перебуванням замерлого плодового яйця в порожнині. Усе це дозволяє нам рекомендувати впровадження консервативного переривання ЗВ у практику лікувальних закладів.

ВИСНОВКИ

1. Замерла вагітність (ЗВ) супроводжується порушеннями гормонального гомеостазу, що призводить до виникнення міометральної інертності, а саме: прогресуючим підвищенням концентрації пролактину в сироватці крові та зниженням рівня прогестерону, кортизолу, естрадіолу.

2. Гемостазіологічні порушення при ЗВ проявляються у вигляді синдрому внутрішньосудинного згортання крові за типом хронічної форми дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) з проявами гіперкоагуляції і гіперактивності тромбоцитів. При прогресуванні синдрому ДВЗ розвиваються початкові ознаки коагулопатії і тромбоцитопатії споживання, тобто підгостра форма синдрому ДВЗ.

3. Медикаментозне неінвазивне переривання ЗВ із застосуванням синтетичного стероїдного антипрогестагенного засобу міфепристону (Міропристон STADA) та аналога простагландину E_1 мізопростолу (Міролют STADA) є досить ефективним і забезпечує зниження кількості ранніх та пізніх післяабортних ускладнень в порівнянні з інструментальним методом видалення плодового яйця з порожнини матки.

Альтернативные методы прерывания замершей беременности С.И. Жук, О.А. Ночвина

В статье приведены данные об эффективности и безопасности неинвазивной методики прерывания замершей беременности путем использования синтетического стероидного антипрогестагенного препарата мифепристона (Миропристон STADA) и аналога простагландина E_1 мизопростолу (Миролют STADA).

Ключевые слова: прерывание замершей беременности, мифепристон, мизопростол.

Alternative methods of interruption missed abortion S.I. Zhuk, O.A. Nachvina

The article presents data on the efficacy and safety of non-invasive techniques interrupt missed abortion by the use of a synthetic steroid drug mifepristone antiprogestagen (Miropriston STADA) and prostaglandin E_1 analogue misoprostol (Mirolyut STADA).

Key words: Interrupt missed abortion, mifepristone, misoprostol.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Zhuksvitlana@ukr.net

Ночвина Елена Анатольевна – Центр матери и ребенка, 21019, г. Винница, ул. Маяковского, 138.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айламазян Э.К., Чириков М.Н., Шелковников С.А. О механизмах действия окситоцина на сократительную деятельность матки // Вестник Росс. ассоц. акуш.- гинекол. – 1995. – № 4. – С. 96–103.
2. Аржанова О.Н., Абрамченко В.В. Катехоламины крови и сократительная активность миометрия во время нормальных и патологических родов // Нарушения сократительной деятельности матки на протяжении беременности и родов: Тез. докл. 1-й научно-практической конференции Саратовской областной ассоциации врачей акушеров-гинекологов. – Саратов: Изд-во СГМУ, 1995. – С. 20–22.
3. Бойчук В.М., Жук С.І., Григоренко А.М. Функціональний стан гормональної системи вагітних із замерлою вагітністю на ранніх термінах // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 2 (додаток). – С. 35–36.
4. Воробьев П.А. Синдромы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. – М.: Ньюдиамед-АО, 1994. – 27 с.
5. Жук С.І., Бойчук В.М., Григоренко А.М. Стан гемостазіологічної системи при замерлій вагітності // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2002. – С. 38–41.
6. Корхов В.В., Мац М.Н. Простагландины в акушерстве // Акуш. и гин. – 1994. – № 1. – С. 66–68.
7. Логвиенко А.В., Мамедалиева Н.М., Розенфельд Б.Е. Особенности плодово-плацентарного кровотока при привычном невынашивании беременности // Акуш. и гин. – 1993. – № 4. – С. 22–24.
8. Омаров С.-М.А., Магомедов Ю.И. Профилактика кровотечений при неразвивающейся беременности // Акуш. и гин. – 1991. – № 3. – С. 43–46.
9. Радзинский В.Е. Ранние сроки беременности // В. Радзинский, А. Оразмурадов, А. Милованов, В. Соболев, И. Алеев. – М.: Издательство МИА, 2005. – 448 с.

Статья поступила в редакцию 14.11.2014