

УДК: 618.39-21.3

Порівняльна оцінка ефективності медикаментозного та хірургічного менеджменту ранніх репродуктивних втрат

А.Г. Корнацька, І.Б. Вовк, О.В. Трохимович

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: проведення порівняльного оцінювання ефективності медикаментозного та хірургічного переривання викидня, що не відбувся, у ранні терміни гестації.

Матеріали та методи. Обстежено 100 вагітних із викиднем, що не відбувся, у термінах вагітності 5–9 тиж. У контрольну групу увійшли 30 жінок з одноплідною вагітністю, що нормально розвивається, відповідно до термінів гестації.

З метою переривання викидня, що не відбувся, застосували комбінацію препаратів міфепристон 600 мг перорально та мізопростол 400–800 мг вагінально або сублінгвально з 36–48-годинним інтервалом.

Результати. Установлено, що викидень, що не відбувся, поєднується із суттєвим порушенням мікроекології статевих шляхів, частота асоціативних форм бактеріального обсіменіння статевих органів сягала 73% випадків на тлі підвищення частоти діагностики гарднерел (33%), уреаплазм (27%), мікоплазм (21%) та хламідій (18%). Ефективність медикаментозного методу переривання вагітності становила 98%, що відповідало ефективності хірургічного методу. При цьому частота ускладнень була втричі меншою у разі медикаментозного переривання вагітності, що свідчило про безпечність та пріоритетність застосування даного методу з метою збереження репродуктивного здоров'я жінок із ранніми втратами вагітності.

Заключення. Медикаментозний метод переривання заворженої вагітності у ранні терміни є сучасною безпечною альтернативою хірургічному аборті.

Ключові слова: викидень, що не відбувся, діагностика, лікування.

Згідно зі статистичними даними, 12–24% всіх вагітностей завершуються мимовільним перериванням, при цьому у структурі репродуктивних втрат неухильно зростає частка вагітності на ранньому терміні. Актуальність проблеми ранньої втрати вагітності пов'язана не тільки з її масштабами, але й з можливими негативними наслідками для репродуктивного здоров'я та несприятливим прогнозом для подальших вагітностей, особливо за умов неадекватного та агресивного менеджменту [1, 2].

Викидень, що не відбувся (завмерла вагітність), є патологічним симптомокомплексом, що включає наявність нежитетоздатного ембріона (плода) на тлі патологічної інертності міометрія. До ймовірних механізмів арактивності міометрія належать: щільне прикріплення плаценти, що формується, внаслідок глибокої інвазії ворсин; неповноцінність імунних реакцій відторгнення «алогенного трансплантата»; скорочувальна гіпофункція міометрія (внаслідок хронічного запального процесу у матці, коли утворюється недостатньо рецепторів до утеротонічних речовин) [3].

Як встановлено у чисельних дослідженнях, за умов зупинення розвитку вагітності, виявленого на підставі ультразвукових ознак, протягом двох тижнів спостереження самостійне відходження плідного яйця з порожнини матки відбувається у 44–61% жінок з репродуктивними втратами. При

цьому у разі анембріонії частота мимовільного спорожнення матки становить 53–59% випадків, а за умов загибелі ембріона – 35–52% випадків. Ще у 2,5% жінок протягом двох тижнів вичікувальної тактики виникають показання до дилатації та кюретажу внаслідок виникнення інфекційно-запальних ускладнень або кровотечі. У решти 36,5–53,5% жінок плідне яйце й далі затримується у порожнині матки, що вимагає її артіфіційного спорожнення [4–6].

Усвідомлюючи необхідність дбайливого очищення матки від продуктів запліднення, механічне розширення каналу шийки матки й вишкрябання стінок порожнини матки залишається одним із традиційних методів надання медичної допомоги у разі викидня, що не відбувся. Результатом такого підходу стає подальша структурно-функціональна неповноцінність ендометрія у зоні імплантації, крім того, abrasio cavi uteri може призвести до виникнення хронічного ендометрити. Отже, наявність цілої низки можливих небезпечних ускладнень операції медичного аборту повинні значною мірою обмежити використання хірургічного методу переривання заворженої вагітності [7, 8].

У 2003 році ВООЗ, спираючись на результати численних досліджень, вперше опублікувала керівництво з безпечного переривання вагітності у термінах до 22 тиж гестації із послідовним застосуванням препаратів міфепристон та мізопростол. Відповідно до поданих рекомендацій, на першому етапі призначають перорально 600 мг міфепристону, а через 24–48 год застосовують мізопростол 400–800 мкг (перорально, сублінгвально, трансбукально або вагінально).

У 2012 році на підставі аналізу досвіду наукової та практичної роботи безлічі авторитетних світових медичних організацій ВООЗ опублікувала схеми медикаментозного переривання вагітності. Внесені у схеми уточнення стосувались рекомендованих доз та методів застосування зазначених вище препаратів (таблиця).

Разом з цим, було зазначено, що за умов недоступності міфепристону з метою переривання вагітності терміном до 12 тиж (84 дня) рекомендується використовувати 800 мкг мізопростолу, що вводять вагінальним або сублінгвальним шляхом. За необхідності можливе введення до трьох повторних доз 800 мкг з інтервалом не менше 3 год, але не більше 12 год [9].

У 2013–2014 роках в 11 медичних центрах у Франції було проведено порівняльне дослідження із включенням 453 жінок щодо вивчення залежності інтенсивності болю під час медикаментозного аборту від дози міфепристону 200 мг або 600 мг. Згідно з отриманим результатом, у разі використання 200 мг міфепристону наявність інтенсивного болю відзначали 33% жінок, а у разі застосування 600 мг міфепристону – лише 16% жінок. Частота інших побічних ефектів (блювання, пронос) також була нижчою у разі використання 600 мг міфепристону порівняно із дозою 200 мг. Результати дослідження засвідчили необхідність поліпшення знеболювальних стратегій, і було запропоновано обирати для протоколу медикаментозного переривання вагітності дозу 600 мг міфепристону [10].

Сучасні достовірно ефективні схеми медикаментозного абортів до 22 тиж вагітності, ВООЗ, 2012 р.

Режим	Термін	Критерії доказовості	Настійність рекомендацій
Міфепристон 200 мг перорально Мізопростол 400 мкг перорально (вагінально, букально, сублінгвально) через 24–48 год	До 49 днів	A	Висока
Міфепристон 200 мг перорально Мізопростол 800 мкг вагінально (букально, сублінгвально) через 36–48 год	50–63 днів	A	Висока
Міфепристон 200 мг перорально Мізопростол 800 мкг вагінально через 36–48 год, у подальшому – по 400 мкг вагінально або сублінгвально кожні 3 год (до 4 доз)	64–84 днів	A	Низька
Міфепристон 200 мг перорально Мізопростол 800 мкг вагінально або 400 мкг перорально через 36–48 год, у подальшому – по 400 мкг вагінально або сублінгвально кожні 3 год (до 4 доз)	12–22 тижні	B	Висока

Результати рандомізованих досліджень довели високу ефективність використання медикаментозного методу у разі ранніх репродуктивних втрат, у тому числі й викидня, що не відбувся. Відтак, при застосуванні комбінації зазначених вище препаратів ефективність лікування замерлої вагітності сягає 90–93%, що відповідає ефективності хірургічної евакуації продуктів запліднення з порожнини матки. За використання медикаментозного методу переривання вагітності відзначено зниження частоти інфекційно-запальних ускладнень порівняно з хірургічним методом, що є особливо важливим за ранніх втрат вагітності з метою збереження репродуктивного здоров'я [9–11].

В умовах сьогодення впровадження рекомендованих експертами ВООЗ та нормативними документами МОЗ України сучасних методів переривання вагітності має певну позитивну тенденцію, проте здійснюється недостатньо швидкими темпами. Використання запропонованих безпечних технологій демонструє значне зниження частоти ускладнень і відсутність випадків материнської смертності [10, 12].

Мета дослідження: проведення порівняльного оцінювання ефективності медикаментозного та хірургічного переривання викидня, що не відбувся, у ранні терміни гестації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 100 вагітних із викиднем, що не відбувся, у термінах вагітності 5–9 тиж. У контрольну групу увійшли 30 жінок з одноплідною вагітністю, що нормально розвивається відповідно до термінів гестації.

З метою переривання викидня, що не відбувся, застосували комбінацію препаратів міфепристон 600 мг перорально та мізопростол 400–800 мкг вагінально або сублінгвально з 36–48-годинним інтервалом.

Ультразвукове дослідження (УЗД) гемодинаміки матки для виявлення ранніх реологічних ускладнень вагітності проводили на апараті VOLUSON 730 EXPERT трансвагінальним доступом з використанням датчика 8 МГц.

Проведення мікробіологічних аналізів та облік результатів здійснювали згідно з Наказом № 234 МОЗ України від 10.05.2007 року.

Для висіву слизу використовували наступні диференційно-діагностичні середовища: кров'яний агар, жовтково-сольовий агар, середовища Ендо, Сабуро, середовище MRS для лактобацил. Посіви здійснювали секторальним методом на щільні поживні середовища, що дозволяє визначити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально можливий спектр аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлори. Таксономічне положення мікроорганізмів визначали відповідно до «Визначника бактерій Берджі». Ідентифікацію мікроорганізмів проводили за їхніми культуральними та морфологічними ознаками.

Гарднерели діагностували методом бактеріоскопії шляхом фарбування мазків за Романовським з подальшим підрахунком «ключових» клітин, постановкою амінового тесту, визначенням рН. Діагностику хламідіозу, уреоплазмозу та мікоплазмозу здійснювали люмінесцентним методом за допомогою наборів «Хлами-Скан», «Уреа-Скан» та «Міко-Скан» (Росія, Москва).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок першої групи становив 28,2±3,1 року, другої групи – 29,7±3,4 року, третьої групи – 27,8±3,2 року, а контрольної групи – 26,9±2,8 року. Середній термін завмирання вагітності у жінок основної групи у середньому становив 6,7±1,6 тиж, у контрольній групі середній термін вагітності становив 6,8±1,5 тиж.

Основною скаргою в обстежених жінок була поява «мажучих» кров'янистих виділень зі статевих шляхів (61%), больовий синдром у даного контингенту жінок спостерігався лише у 42% пацієнток, зменшення або зникнення суб'єктивних ознак вагітності відзначала майже чверть жінок (24%). Слід зауважити, що у третини (33%) жінок із викиднем, що не відбувся, діагноз був встановлений на тлі суб'єктивного благополуччя при проведенні УЗД органів малого таза.

Аналіз анамнестичних даних встановив високу частоту хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок із викиднем, що не відбувся. Відтак найбільш часто спостерігали хронічний сальпінгофорит та вагініт, які діагностували відповідно у 69% та у 51% пацієнток основної групи. Слід зауважити, що у 21 (21,0%) жінки із викиднем, що не відбувся, виявляли запальну хворобу матки, причому 17 (17,0%) жінок пов'язували її виникнення із перенесеним штучним перериванням вагітності в анамнезі.

Під час проведення УЗД було встановлено, що у 23% пацієнток спостерігалася анембріонія, а у 77% жінок констатована загибель ембріона (мал. 1 та 2).

За даними ехографії у 39,0% жінок із викиднем, що не відбувся, відзначали гіпертонус міометрія, ознаки часткового відшарування плідного яйця із наявністю ретрохоріальної гематоми констатовано у 28% жінок групи, низька нідація плідного яйця спостерігалась у 18% пацієнток. У 58,0% пацієнток із викиднем, що не відбувся, спостерігалась структурна неповноцінність жовтого тіла яєчника.

Аналіз результатів бактеріологічного обстеження статевих шляхів пацієнток із викиднем, що не відбувся, виявив суттєві порушення мікроекології статевих шляхів. Найчастішими представниками даного біотопу були грампозитивні коки з гемолітичними властивостями та ентеробактерії:



Мал. 1. Замерла вагітність у терміні 4–5 тиж. Анембріонія

стафілокок епідермальний з гемолізом – 35,0%, стафілокок гемолітичний – 28%, стафілокок золотистий – 26%, кишкова паличка – 23% у високих діагностичних концентраціях (lg 4,79 – lg 5,18 КУО/мл), що перевищувало вдвічі відповідний показник контрольної групи. У разі викидня, що не відбувся, частота асоціативних форм бактеріального обсіменіння статевих органів сягала 73% випадків, до складу мікробних асоціацій найчастіше входили ентеробактерії, грампозитивні коки та гриби роду *Candida* у різних поєднаннях.

Аналіз контамінації статевих шляхів жінок із викиднем, що не відбувся, інфекціями, що передаються статевим шляхом, як предиктора репродуктивних втрат встановив підвищення частоти діагностики гарднерел (33%), уреоплазм (27%), мікоплазм (21%) та хламідій (18%).

Дослідження біоценозу статевих шляхів у жінок із фізіологічним перебігом вагітності встановило, що в цілому як частота, так і кількісні показники виділень з піхви умовно-патогенних мікроорганізмів не перевищували норму. Бактеріальний спектр піхви у жінок цієї групи був переважно представлений коринібактеріями (17,0%) та коковою мікрофлорою: стафілокок епідермальний (20,0%), стрептокок зеленкуватий (10,0%). Слід зауважити, що середні показники концентрації зазначеної вище мікрофлори не перевищували допустимі діагностичні значення та знаходились у межах норми (lg 2,27 – lg 3,40 КУО/мл). Характерною особливістю мікробіоценозу жінок контрольної групи була значна та достатня колонізація статевих шляхів представниками лактофлори, що виявляли майже у всіх пацієнток даної групи (93,3%), при цьому їхній кількісний показник колонізації слизової оболонки піхви становив $5,6 \pm 0,17$ КУО/мл.

Отже, проведені бактеріологічні дослідження свідчать, що припинення розвитку вагітності відбувається на тлі суттєвих змін мікроекології статевих шляхів жінок, що свідчить про роль запального процесу у патогенезі ранніх репродуктивних втрат.

Жінки основної групи були розподілені на 2 підгрупи залежно від обраного методу переривання заміреної вагітності. Жінкам першої підгрупи (n=50) було проведено переривання вагітності із застосуванням медикаментозного методу, а жінкам другої підгрупи (n=50) – хірургічне переривання вагітності. Показаннями до хірургічного переривання вагітності були: бажання жінки швидко завершити процес переривання вагітності, підозра на наявність міхурового заносу за даними УЗД органів малого таза, наявність протипоказань до використання медикаментозного методу переривання вагітності.



Мал. 2. Ехограма у разі загибелі ембріона у терміні 7–8 тиж гестації

Як встановлено у дослідженні, у 30 (60%) жінок першої підгрупи експульсія плідного яйця відбулась протягом перших 4–6 год після вживання мізопростолу. У 14 (28%) пацієнток експульсія плідного яйця відбулася протягом 6–12 год після застосування мізопростолу, а у 5 (10%) жінок – протягом доби після вживання мізопростолу. В 1 (2%) пацієнтки даної підгрупи спостерігалась затримка відшарованого плідного яйця у порожнині матки більше доби, що потребувало проведення мануальної вакуум-аспірації. Слід зазначити, що в 1 (2%) жінки констатували ускладнення у формі рясних кров'янистих виділень після експульсії елементів плідного яйця, що також потребувало проведення вакуум-аспірації вмісту порожнини матки. Оцінювання ефективності медикаментозного переривання вагітності проводили з урахуванням даних клінічного обстеження (стан шийки матки, розміри і консистенції матки, придатків, характер і кількість виділень, болісні відчуття) та даних УЗД органів малого таза у динаміці через 7–10 днів. У цілому ефективність медикаментозного методу переривання вагітності становила 98%.

Хірургічне переривання вагітності було проведено шляхом вакуум-аспірації та інструментальної ревізії стінок порожнини матки. З метою профілактики постабортних ускладнень усім жінкам призначали антибактеріальну терапію з урахуванням результатів дослідження мікробіоценозу статевих шляхів. Слід зауважити, що після хірургічного переривання вагітності у 2 (4%) жінок спостерігалось загострення хронічного запального процесу статевих органів, а в 1 (2%) жінки за даними УЗД органів малого таза була встановлена наявність залишків плідного яйця і ще в 1 (2%) пацієнтки відзначали гематометру, що потребувало проведення вакуум-аспірації вмісту порожнини матки.

Отже, ефективність медикаментозного методу переривання вагітності відповідала ефективності хірургічного методу, при цьому частота ускладнень була втричі нижчою, що свідчило про безпечність та пріоритетність застосування даного методу з метою збереження репродуктивного здоров'я жінок із ранніми втратами вагітності.

ВИСНОВКИ

Медикаментозний метод переривання заміреної вагітності у ранні терміни є сучасною безпечною альтернативою хірургічному аборті.

Використання медикаментозного методу у 98% випадків дозволило уникнути більш травматичної інструментальної евакуації елементів плідного яйця, що є особливо пріоритетним з метою збереження репродуктивної функції жінок.

Сравнительная оценка эффективности медикаментозного и хирургического менеджмента ранних репродуктивных потерь

А.Г. Корнацкая, I.Б. Вовк, О.В. Трохимович

Цель исследования: проведение сравнительной оценки эффективности медикаментозного и хирургического прерывания несостоявшегося выкидыша в ранние сроки гестации.

Материалы и методы. Обследованы 100 беременных с несостоявшимся выкидышем в сроках беременности 5–9 нед. В контрольную группу вошли 30 женщин с одноплодной беременностью, которая нормально развивается в соответствии со сроками гестации. С целью прерывания несостоявшегося выкидыша применяли комбинацию препаратов мифепристон 600 мг и мизопропрост 400–800 мг вагинально или сублингвально с 36–48-часовым интервалом.

Результаты. Установлено, что несостоявшийся выкидыш сочетается с существенным нарушением микроэкологии половых путей, частота ассоциативных форм бактериального обсеменения половых органов достигала 73% случаев на фоне повышения частоты диагностики гарднерелл (33%), уреаплазм (27%), микоплазм (21%) и хламидий (18%). Эффективность медикаментозного метода прерывания беременности составила 98%, что соответствовало эффективности хирургического метода. При этом частота осложнений была втрое меньше при медикаментозном прерывании беременности, что свидетельствовало о безопасности и приоритетности применения данного метода с целью сохранения репродуктивного здоровья женщин с ранними потерями беременности.

Заключение. Медикаментозный метод прерывания замершей беременности в ранние сроки является современной безопасной альтернативой хирургическому abortу.

Ключевые слова: несостоявшийся выкидыш, диагностика, лечение.

Comparative evaluation of the medical and surgical management of early reproductive losses

A.G. Kornatskaya, I.B. Vovk, O.V. Trokhymovych

The objective: to carry out a comparative assessment effectiveness of medical and surgical interruption of missed abortion in the early stages of gestation.

Materials and methods. A total of 100 pregnant women with missed abortion aborted miscarriage in terms of pregnancy 5-9 weeks were examined. The control group included 30 women with singleton pregnancy, which normally develops in accordance with the terms of gestation. For the purpose of interrupting the missed abortion, a combination of preparations of mifepristone 600 mg and misoprostol 400-800 mg was administered vaginally or sublingually with a 36-48-hour interval.

Results. It was established that missed abortion were combined with a significant violation of the microecology of the genital tract, the frequency of associative forms of bacterial infection of genitalium was seeds in 73% of cases, on the background of an increase in the frequency of diagnosis of *G. vaginalis* (33%), *U. urealiticum* (27%), *M. hominis* (21%) and *Ch. trachomatis* (18%). The effectiveness of medical abort was 98%, which corresponded to the effectiveness of the surgical abort method, with the frequency of complications being three times less in the case of medical abort, which indicated the safety and priority of the use of this method in order to preserve the reproductive health of women with early pregnancy loss.

Conclusion. The medical method of management of early reproductive losses is a safe alternative to surgical abortion. The use of the medical method in 98% of cases allowed avoiding the more traumatic instrumental products of conception, which is a priority in order to preserve the reproductive function of women.

Key words: missed abortion, diagnosis, treatment.

Сведения об авторах

Корнацкая Алла Григорьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Вовк Ирина Борисовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.

Трохимович Ольга Витальевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды 8; тел. (044) 483-38-61

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Пирогова В.И. Синдром втрати плода / В.И. Пирогова, С.О. Шурпак // Здоров'я України. – 2014. – № 1 (13). – С. 16–17.
2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 534 с.
3. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 200 с.
4. Bagratee J.S randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage/ J.S. Bagratee, V. Khullar, L. Regan et al. // Hum. Reprod. – 2004. – № 19. – P. 266–271.
5. Casikar I. Expectant management of spontaneous first trimester miscarriage: prospective validation of the '2-week rule' / I. Casikar // Ultrasound. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 35 (2). – P. 223–227.
6. Nadarajah R. A randomised controlled trial of expectant management versus surgical evacuation of early pregnancy loss / R. Nadarajah, Y. Quek, K. Kuppanan et al. // J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Jul;178. – P. 35–41.
7. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. Second edition. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. 2012. – URL: <http://www.who.int/>
8. Schreiber C.A. Mifepristone and misoprostol for the treatment of early pregnancy failure: a pilot clinical trial/ C.A. Schreiber, M.D. Creinin, M.F. Reeves, B.J. Harwood // Contraception. – 2006. – Dec; 74(6). – P. 458–62.
9. Niinimäki M. A randomized study comparing efficacy and patient satisfaction in medical or surgical treatment of miscarriage / M. Niinimäki, H. Martikainen, A. Talvensaari-Mattila // Fertil. Steril. – 2006. – Aug;86(2). – P. 367–72.
10. Saurel-Cubizolles M.J. Pain during medical abortion: a multicenter study in France / M.J. Saurel-Cubizolles, M. Opatowski, P. David et al. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2015. – Nov;194. – P. 212–217.
11. Веропотвелян Н.П. Альтернативные подходы к ведению замершей беременности: контраверсии хирургического и консервативного методов / Н.П. Веропотвелян, П.Н. Веропотвелян, И.В. Гужевская // Здоровье женщины. – 2014. – № 2 (88). – С. 36–39.
12. Корнацкая А.Г. Терапія супроводу медикаментозного переривання завершенної вагітності / А.Г. Корнацкая, О.О. Ревенько, М.А. Флаксемберг, О.В. Трохимович // Здоровье женщины. – 2012. – № 8 (74). – С. 77–80. (Особистий внесок: забір матеріалу, аналіз даних, підготовка до друку).

Статья поступила в редакцию 23.03.2018