

УДК 618.35: 618.145

Н. И. Фадеева, О. В. Ремнева, С. Д. Яворская, Т. И. Горбачева

ПРОФИЛАКТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОК С РЕПРОДУКТИВНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Аннотация. Рассмотрен процесс улучшения перинатальных исходов у пациенток с репродуктивной дисфункцией и хроническим эндометритом путем проведения патогенетически обоснованной прегравидарной подготовки. Проведенный клинико-статистический анализ особенностей течения беременности, родов и состояния новорожденных у 56 пациенток показал, что комплексная прегравидарная подготовка с включением витаминно-минеральных фитокомплексов, иммуномодуляторов способствует первичной профилактике плацентарной недостаточности, снижая заболеваемость новорожденных в 3,5 раза.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, прегравидарная подготовка, фитотерапия.

Abstract. The article analyses the improvement of perinatal outcomes in patients with reproductive disfunction and chronic endometritis by carrying out pathogenetically proved preparation for pregnancy. The authors carried out a clinical-statistical analysis of 56 patients' pregnancies, childbirths and conditions of newborns. The study has shown that complex preparation for pregnancy with addition of vitamin-mineral phytocomplexes, immunomodulators promotes primary preventive maintenance of placental insufficiency, reducing a sickness rate of newborns 3,5 times.

Key words: placental insufficiency, preparation for pregnancy, a phytotherapy.

Введение

В настоящее время в России отчетливо прослеживается тенденция к ухудшению состояния здоровья населения страны. По данным статистики, 85–98 % женщин фертильного возраста имеют различные соматические заболевания. С каждым годом неуклонно растет частота гинекологической патологии в основном за счет воспалительных и гормонозависимых заболеваний [1]. Среди многих причин женской infertility важное место занимает хронический эндометрит, который возникает вследствие внутриматочных манипуляций, перенесенного инфекционного процесса, применения внутриматочной контрацепции. Основная гипотеза сегодняшнего дня – хронический эндометрит как результат дисбаланса между эндокринной и иммунной системами организма, с одной стороны, и инфекционными патогенами – с другой [2]. На фоне хронического эндометрита нарушается рецепция к гормонам яичников, меняется местный иммунитет, не происходит формирования полноценного имплантационного окна, вследствие чего блокируются процессы имплантации и полноценной инвазии трофобласта, что приводит к бесплодию, ранним потерям беременности или формированию первичной плацентарной недостаточности [3]. Учитывая, что при хроническом эндометрите в патологический процесс включаются многие системы организма, монотерапия, как правило, малоэффективна. Необходимость многокомпонентной подготовки женщин с хроническими эндометритами к беременности сомнений не вызывает. Однако высокая медикаментозная нагрузка в прегравидарный период может породить ряд новых проблем: аллергизацию организма, фор-

мирование генетических аномалий или врожденных уродств [4, 5]. Широкие возможности на этапе планирования беременности открывает фитотерапия – один из наиболее древних способов поддержания здоровья естественным путем. Лечение травами и лекарственными растениями с успехом применялись еще с древних времен. Однако в XX в. бурное развитие фармации отодвинуло траволечение на второй план, и только в последнее десятилетие мы видим «ренессанс» фитотерапии. Современные препараты, созданные на основе лекарственных растений по новым технологиям, как правило, обладают хорошей переносимостью, меньшей частотой побочных реакций, могут использоваться длительно как самостоятельно, так и в сочетании с другими средствами, практически не имеют противопоказаний [6, 7].

Флора Алтайского края богата лекарственными растениями. Закрытое акционерное общество «Бальзам» (659322, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, 1) разработало два витаминизированных фитокомплекса: «Ортилида» (формула 1) и «Ортилида» (формула 2) (патент на изобретение № 2317713 от 27.02.2008, автор Пьянков С. А.). Препарат не является лекарством, в каждую из фитоформул включены специально подобранные лекарственные растения и витамины с учетом их преимущественного воздействия на женский организм в различные фазы полового цикла.

Состав «Ортилида» (формула 1 – свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.4675.4.05 от 28.04.2005): трава ортилии однобокой (матка боровая), корневища и корни копеечника (красный корень), трава и корни сабельника болотного, корневища и корни девясила, экстракт тысячелистника, витамины В1 и В6.

Состав «Ортилида» (формула 2 – свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.4703.4.05 от 28.04.2005): трава ортилии однобокой (матка боровая), корни лопуха, цветки календулы, трава горца птичьего, трава душицы, экстракт зверобоя, витамины Е и С [8].

На базе Алтайского государственного медицинского университета проведено клиническое исследование витаминно-минерального фитокомплекса «Ортилида» (формула 1 + формула 2). Фитокомплекс был включен в комплексную терапию у женщин с хроническим эндометритом и аденомиозом, получил хорошую клиническую оценку и был рекомендован для широкого применения в практике [8]. Полученные результаты клинической апробации фитокомплекса позволили нам включить его в программу прегравидарной подготовки женщин с проблемами репродукции, имеющих «компрометированную» матку.

Учитывая то, что основным критерием эффективности коррекции репродуктивной дисфункции женщин является не частота наступления беременности, а рождение жизнеспособного здорового ребенка при сохранении здоровья матери, целью настоящей работы явилось улучшение перинатальных исходов у женщин с репродуктивной дисфункцией, имеющих хронический эндометрит, путем проведения у них патогенетически обоснованной прегравидарной подготовки.

1. Материалы и методы исследования

В исследование были включены 56 женщин с бесплодием и/или синдромом потери плода в анамнезе, имеющих клинические и параклинические признаки хронического эндометрита. Основную группу составили 28 пациен-

ток, которым была проведена разработанная нами комплексная прегравидарная подготовка. Группу сравнения составили 28 женщин с замершей беременностью в анамнезе и не получивших комплексную прегравидарную подготовку перед настоящей беременностью. Основанием для создания такой группы сравнения было решение Международного конгресса в Барселоне в 2007 г. считать, что «все женщины с замершей беременностью в анамнезе имеют хронический эндометрит» [9].

Критерии включения женщин в основную группу:

1. Женщины репродуктивного возраста с функциональным бесплодием и/или синдромом потери плода.

2. Наличие клинических и параклинических маркеров хронического эндометрита, подтвержденного гистологически.

3. Информированное согласие пациентов участвовать в исследовании.

Критерии исключения:

1. Трубно-перитонеальное бесплодие.

2. Наличие мужского фактора бесплодия или невынашивания беременности.

Работа с пациентками основной группы проводилась в два этапа.

Первый этап: полное клиническое обследование для выявления причин infertility и/или невынашивания беременности, гормонограмма, меноциклограмма, бактериоскопические и бактериологические исследования на заболевания, передающиеся половым путем, ультразвуковое исследование (УЗИ) с цветным доплеровским картированием (ЦДК) органов малого таза и щитовидной железы. Состояние маточных труб оценивалось рентгенологически и/или эндоскопически. Клинические и эндоскопические признаки эндометрита подтверждены гистероскопически и гистологически. Во время гистероскопии проводилась прицельная биопсия эндометрия не только для гистологического исследования, но и для выявления методом полимеразной цепной реакции внутриклеточных микроорганизмов – *Chlamydia trachomatis*. У женщин с синдромом потери плода и/или отягощенным наследственным тромбогенным анамнезом определялись показатели системы гемостаза и уровень гомоцистеина, наличие тромбогенных мутаций. После определения причин infertility проводилась индивидуальная патогенетически обоснованная коррекция выявленных нарушений.

Беременность планировалась на фоне полноценных двухфазных циклов и удовлетворительного состояния эндометрия под контролем базальной температуры и эндоскопической оценки эндометрия на 21–23 дни менструального цикла. В течение трех месяцев перед наступлением беременности все пациентки основной группы получили разработанную нами прегравидарную подготовку.

Второй этап: проведение сравнительного анализа течения беременности, родов и состояния новорожденных в группах сравнения на основе данных индивидуальных карт беременных, историй родов и историй развития новорожденных.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена по общепринятым методам вариационной статистики на персональном компьютере с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 2003 и Statistica 6. Значения качественных признаков в двух независимых группах представлены в виде наблюдаемых частот и в процентах, для сравнения кото-

рых использовали непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность (при наличии малых частот < 10). Сравнение качественных признаков в одной группе до и после лечения проведено с помощью критерия Мак-Нимара. За статистически значимые принимались различия при величине $p \leq 0,05$.

2. Результаты исследования и их обсуждение

В исследование вошли женщины репродуктивного возраста от 21 до 36 лет. Средний возраст пациенток основной группы ($31,1 \pm 3,5$ года) был достоверно выше ($p \leq 0,05$), чем в группе сравнения ($28,7 \pm 3,7$ года). Бесплодие в браке в основной группе встречалось достоверно чаще ($p \leq 0,05$) – $53,6 \pm 9,6$ и $14,3 \pm 6,6$ %, тогда как искусственные аборты достоверно реже ($p \leq 0,05$) – $2,8 \pm 0,8$ и $78,6 \pm 7,9$ %, при идентичной частоте привычного невынашивания ($18,8 \pm 7,3$ и $14,3 \pm 6,6$ %) и срочных родов ($21,4 \pm 7,8$ и $10,7 \pm 5,7$ %) в группах сравнения соответственно.

Гинекологический анамнез был более отягощенным у пациенток основной группы (табл. 1).

Таблица 1

Качественная и количественная характеристика гинекологических заболеваний у пациенток в группах сравнения

Нозология	Основная группа ($n = 28$), абс. (%)	Группа сравнения ($n = 28$), абс. (%)	χ^2	p
Нарушение менструальной функции	17 (60,7)	5 (17,8)	9,1	0,00
Воспалительные заболевания	15 (53,6)	3 (10,7)	9,9	0,00
Аденомиоз	16 (57,1)	4 (14,3)	9,4	0,00
Миома матки	2 (5,6)	1 (3,6)	0,0	1,00

После проведения у пациенток основной группы полного обследования дополнительно было установлено: в каждом третьем случае несоответствие толщины эндометрия фазе цикла, в 100 % случаев – хронический эндометрит, в том числе хламидийной этиологии у пяти пациенток. У всех присутствовали симптомы предменструального синдрома различной степени выраженности (табл. 2).

Таблица 2

Некоторые клинические и эхоскопические маркеры дисфункции яичников и матки у пациенток основной группы до и после прегравидарной подготовки

Нозологии	До лечения ($n = 28$), абс. (%)	После лечения ($n = 28$), абс. (%)
Предменструальный синдром	28 (100,0)*	0
Хронический эндометрит	28 (100)*	4 (14,3)
Недостаточность лютеиновой фазы	6 (21,4)	8 (28,6)
Хроническая ановуляция	16 (57,2)*	0
Синдром неовулирующего фолликула	6 (21,4)*	0
М-эхо на 21-й день цикла, $M \pm x$	$5,4 \pm 1,3$ *	$7,9 \pm 2,3$

Примечание. * $p \leq 0,05$ – различия достоверны.

При оценке соматического статуса достоверных различий у пациенток групп сравнения не было (табл. 3). Эндокринная патология в группах сравнения без достоверных различий ($p > 0,05$) была представлена следующими формами: субклинический гипотиреоз – $17,8 \pm 7,2$ и $14,2 \pm 6,6$ % случаев; функциональная гиперпролактинемия – $17,8 \pm 7,2$ и $5,6 \pm 4,4$ % случаев; нейроэндокринный гипоталамический синдром – $7,1 \pm 4,9$ и $5,6 \pm 4,4$ % случаев и надпочечниковая гиперандрогения – 0 и $3,6 \pm 2,5$ % случаев. Перед наступлением беременности всем женщинам групп сравнения проведено лечение выявленных соматических заболеваний.

Таблица 3

Структура и частота экстрагенитальной патологии у пациенток групп сравнения

Нозология	Основная группа ($n = 28$), абс. (%)	Группа сравнения ($n = 28$), абс. (%)	χ^2	p
Сердечно-сосудистая патология	10 (35,7)	11 (39,3)	0,0	1,00
Болезни желудочно-кишечного тракта	2 (5,6)	6 (21,4)	1,3	0,25
Болезни мочевыводящих путей	6 (21,4)	4 (14,3)	0,1	0,72
Болезни ЛОР-органов	3 (10,7)	2 (7,1)	0,0	1,00
Нарушения в системе гемостаза	6 (21,4)	4 (14,3)	0,1	0,72
Эндокринопатии	12 (42,8)	6 (21,4)	2,1	0,15

За три месяца до наступления беременности пациентки основной группы получили предложенную нами прегравидарную подготовку, направленную на нормализацию гормонально-иммунного гомеостаза, восстановление чувствительности рецепторного аппарата матки к гормонам яичников.

Программа включала в себя комплекс витаминов и микроэлементов, травы и неспецифические иммуномодуляторы:

1. Витаминно-минеральный фитокомплекс «Ортилида» (формула 1 + формула 2). Способ употребления: по 2 таблетки 2 раза в день во время еды. С 1 по 14 день цикла – «Ортилида (формула 1); с 15 дня до начала следующей менструации – «Ортилида» (формула 2)

2. Препарат «Фолио» (фолиевая кислота 400 мкг + йод 200 мкг) в связи с тем, что Алтайский край является йод-дефицитной эндемической зоной. С позиций доказательной медицины фолиевая кислота, с одной стороны, значительно снижает риск пороков развития нервной трубки у плода, а с другой, положительно влияет на гемостаз, снижая уровень гомоцистеина и риск тромбообразования в мелких сосудах, улучшая реологические свойства крови [3].

3. Вобэнзим (фирма-производитель «MUCOS PHARMA», Германия) по 3 таблетки 3 раза в день в течение 6 недель.

4. Лонгидаза (фирма производитель ООО НПО «Петровакс Фарм», Россия) – свечи по 1500 Ед вагинально – 1 раз в 3 дня количеством 5–10 свечей на курс.

В период прегравидарной подготовки пациентки вели дневник, где фиксировали общее состояние, негативные симптомы, возникшие на фоне приема препаратов, ежедневно отмечали базальную температуру.

Все пациентки основной группы отметили улучшение общего самочувствия, исчезновение симптомов предменструального напряжения, регулярность менструаций, отсутствие побочных эффектов от приема препаратов, включенных в программу подготовки к беременности. Достоверно реже у них ($p \leq 0,05$) отмечались эхоскопические маркеры хронического эндометрита, а толщина эндометрия соответствовала второй фазе цикла репродуктивно здоровых женщин в $92,8 \pm 5,2$ % случаев (табл. 2).

В первые два месяца половой жизни без контрацепции у всех пациенток основной группы наступила беременность, которая в $92,8 \pm 5,2$ % случаев закончилась родами; у одной женщины была диагностирована замершая беременность при сроке гестации 5–6 недель и у одной – трубная беременность. В первом триместре у женщин группы сравнения отмечалась недостоверно ($p > 0,05$) более высокая частота угрозы невынашивания с эхоскопическими маркерами гипофункции желтого тела, в том числе у четырех пациенток выявлены ретрохориальные гематомы. Каждая четвертая пациентка группы сравнения по поводу сохраняющейся угрозы прерывания во втором триместре получала медикаментозную терапию в условиях стационара, тогда как в основной группе подобное лечение потребовалось только в одном случае (рис. 1). Параклинические маркеры хронической плацентарной недостаточности при третьем УЗ-скрининге (рис. 1) отмечались достоверно чаще в группе сравнения ($\chi^2 = 6,35$, $p = 0,01$), что сочеталось с недостоверно более высокой частотой гестозов у пациенток этой группы ($p > 0,05$).

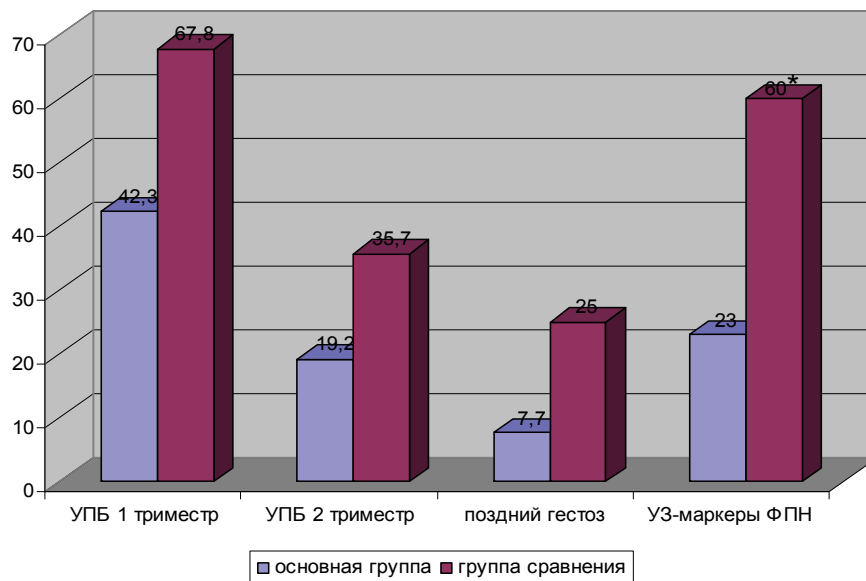


Рис. 1. Частота осложнений беременности в группах сравнения (* – $p \leq 0,05$ – различия достоверны)

Срочные роды произошли в $96,2 \pm 3,9$ и $96,4 \pm 3,7$ % случаев в группах сравнения соответственно ($p > 0,05$). Несмотря на менее отягощенный репродуктивный анамнез пациенток группы сравнения, родоразрешение путем операции кесарева сечения у них выполнялось недостоверно чаще: в $46,1 \pm 9,4$ % случаев, в основном за счет аномалий родовой деятельности

и/или внутриутробного страдания плода, против $26,9 \pm 8,6$ % случаев в основной группе ($p > 0,05$).

Исходом беременности явилось рождение 54 новорожденных. Средние морфометрические показатели были практически идентичны: в основной группе – $3471 \pm 465,3$ г и $52,2 \pm 2,9$ см; в группе сравнения – $3348 \pm 391,2$ г и $51,6 \pm 3,2$ см ($p > 0,05$). Гипотрофию I степени имели два ребенка основной и три ребенка группы сравнения, морфофункциональная незрелость выявлена у двух новорожденных основной и у пяти группы сравнения. В состоянии асфиксии дети рождались одинаково часто: в $11,5 \pm 6,1$ и $14,3 \pm 6,6$ % случаев соответственно ($p > 0,05$). Несмотря на практически одинаковые морфофункциональные параметры при рождении, период ранней неонатальной адаптации был более отягощен у новорожденных группы сравнения: в связи с перинатальной энцефалопатией на второй этап выхаживания они были переведены в $15,4 \pm 7,1$ и $53,6 \pm 9,6$ % случаев соответственно ($\chi^2 = 7,03$, $p = 0,008$).

Осложнения послеродового периода достоверно чаще имели пациентки группы сравнения ($3,8 \pm 1,8$ и $14,3 \pm 6,6$ % случаев соответственно), причем послеродовый эндометрит диагностирован в двух случаях только у пациенток группы сравнения ($p > 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что первичная профилактика плацентарной недостаточности у пациенток с репродуктивной дисфункцией и хроническим эндометритом способствует не только наступлению беременности в 100 % случаев, но и ее своевременному завершению в $92,8 \pm 5,2$ % случаев. Предложенная комплексная прегравидарная подготовка снижает абсолютный риск ($CAR = 0,37$, $NNT = 2,7$) выявляемой эхоскопически фетоплацентарной недостаточности, что свидетельствует о достижении клинически значимого эффекта (относительный риск (OR) = 0,28, снижение относительного риска (COR) = 61 %). Снижение у пациенток после прегравидарной подготовки, по сравнению с женщинами, не получавшими таковой, частоты осложнений беременности и оперативных родоразрешений сочетается с уменьшением в 3,5 раза перинатальной энцефалопатии новорожденных ($CAR = 0,38$, $NNT = 2,6$), что позволяет рекомендовать предложенный нами курс лечебно-профилактических мероприятий для широкого практического применения ($COR = 71$ %) [10].

Список литературы

1. Гинекология. Национальное руководство / под ред. В. И. Кулакова, Г. М. Савельевой, И. Б. Манухина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.
2. **Шуршалина, А. В.** Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции : автореф. Дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Шуршалина. – СПб, 2007. – 38 с.
3. **Сидельникова, В. М.** Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. – М. : Трида-Х, 2005. – 304 с.
4. **Радзинский, В. Е.** Лекарственные растения и биологически активные добавки в акушерстве и гинекологии / В. Е. Радзинский, Е. Т. Михайленко, К. А. Захаров. – М. : РУДН, 2000. – 286 с.
5. **Vickers, M.** Drugs in pregnancy / M. Vickers, K. Brackley // Curr. Obstet. Gynaecol. – 2002. – V. 12, № 3. – P. 131–137.
6. **Пирогов, С. А.** Секреты травяных сборов: Опыт работы народного фитопрактика / С. А. Пирогов. – Барнаул : Алтайский полиграфический комбинат, 2008. – 208 с.

7. **LaValle, J. B.** Guide to herb, vitamin and mineral use in pregnancy / J. B. LaValle // Obstet. Gynecol. – 2001. – V. 4 (Spec. Ed.). – P. 65–69.
 8. **Болгова, Т. А.** Оценка эффективности комплексной терапии пациенток с хроническим эндометритом и аденомиозом / Т. А. Болгова, О. А. Липатова // Перспективы развития восстановительной медицины в Сибирском Регионе : материалы Всероссийской научно-практической конференции, – Белокураха, 2009. – С. 38–39.
 9. **Тапильская, Н. И.** Применение вильпрофена у пациенток с бесплодием и привычным невынашиванием беременности на этапе прегравидарной подготовки / Н. И. Тапильская // Трудный пациент. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 3–8.
 10. **Бащинский, С. Е.** Как следует представлять данные рандомизированных контролируемых исследований / С. Е. Бащинский // Международный журнал медицинской практики. – 1997. – № 1. – С. 7–8.
-

Фадеева Наталья Ильинична

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой акушерства
и гинекологии № 1, Алтайский
государственный медицинский
университет (г. Барнаул)

E-mail: nat2fad@hotmail.com

Fadeeva Natalya Ilyinichna

Doctor of medical sciences, professor,
head of sub-department of obstetrics
and gynecology №1, Altay State
Medical University (Barnaul)

Ремнева Ольга Васильевна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра акушерства и гинекологии № 1,
Алтайский государственный
медицинский университет (Барнаул)

E-mail: love_to_unusual@mail.ru

Remneva Olga Vasilyevna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of obstetrics
and gynecology №1, Altay State
Medical University (Barnaul)

Яворская Светлана Дмитриевна

кандидат медицинских наук, ассистент,
кафедра акушерства и гинекологии № 1,
Алтайский государственный
медицинский университет (г. Барнаул)

E-mail: L2001@bk.ru

Yavorskaya Svetlana Dmitrievna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of obstetrics
and gynecology №1, Altay State
Medical University (Barnaul)

Горбачева Татьяна Ивановна

ассистент, кафедра акушерства
и гинекологии № 1, Алтайский
государственный медицинский
университет (г. Барнаул)

E-mail: tg72@bk.ru

Gorbacheva Tatyana Ivanovna

Assistant, sub-department of obstetrics
and gynecology №1, Altay State
Medical University (Barnaul)

УДК 618.35: 618.145

Фадеева, Н. И.

Профилактика плацентарной недостаточности у пациенток с репродуктивной дисфункцией на фоне хронического эндометрита / Н. И. Фадеева, О. В. Ремнева, С. Д. Яворская, Т. И. Горбачева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 2 (18). – С. 135–142.