

УДК: 618.31-089-08

UDC: 618.31-089-08

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ЭКТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

NEW APPROACHES TO REHABILITATION AFTER ECTOPIC PREGNANCY

Михельсон Александр Феликсович
д.м.н., профессор

Mikhelson Alexander Felixovich
Dr.Sci.Med., professor

Лебеденко Елизавета Юрьевна
д.м.н.

Lebedenko Elizaveta Yurievna
Dr.Sci.Med.

Рымашевский Александр Николаевич
д.м.н.

Rymashevsky Alexander Nickolaevich
Dr.Sci.Med.

Михельсон Александр Александрович
аспирант кафедры акушерства и гинекологии
Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Mikhelson Alexander Alexandrovich
Postgraduate student of Chair of obstetrics and gynecology
Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russia

Макаренко Юрий Маркович
к.м.н.
*ГБУ РО «Патологоанатомическое бюро»
Ростов-на-Дону, Россия*

Makarenko Yury Markovich
Cand.Med.Sci.
*Rostov region Pathoanatomic office,
Rostov-on-Don, Russia*

В работе проведен сравнительный клинический анализ материнских смертей и случаев, едва не завершившихся летальным исходом – «near miss», по причине геморрагического шока, развившегося в результате разрыва маточной трубы при эктопической беременности. Представлены данные характерных морфологических изменений аденогипофиза в зависимости от объема кровопотери, определяющие направленность реабилитационных мероприятий в группе пациенток, переживших критические состояния

The work includes the clinical comparative analysis of ectopic pregnancy's mortality cases caused by hemorrhagic shock and near miss. Current results contain morphological changes in the adenohypophysis which depend on the amount of hemorrhage and determine the direction of rehabilitation measures in a group of patients who experienced hemorrhage shock

Ключевые слова: ЭКТОПИЧЕСКАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ, ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ШОК, АДЕНОГИПОФИЗ, РЕАБИЛИТАЦИЯ

Keywords: ECTOPIC PREGNANCY, HEMORRHAGIC SHOCK, ADENOHYPHYSIS, REHABILITATION

Внематочная беременность относится к медико-социальной проблеме настоящего времени и входит в пятерку наиболее часто встречающихся патологий в структуре материнской смертности (МС) в мире [1;2;5]. Данная нозология признанный лидер в структуре экстренных состояний в акушерстве и гинекологии, имеющая прямое отношение к последующей фертильности женщины, поскольку лежит в основе трубно-перитонеального бесплодия и эндокринных нарушений [3;7;8]. Данный вид репродуктивных потерь поддерживает в целом крайне неблагоприятную ситуацию в отношении воспроизводства населения.

В последнее десятилетие отмечается тенденция к неуклонному росту частоты ВБ во всем мире за счет увеличения частоты воспалительных заболеваний органов малого таза, искусственных абортов и раннему началу половой жизни, внедрением программ вспомогательных репродуктивных технологий [2;6;7;8]. Частота повторной ВБ колеблется от 4 до 12%.

Наиболее распространенной локализацией эктопической беременности является маточная труба (98,5 %), нарушение целостности которой может привести к массивному кровотечению, угрожающему жизни женщины [1;3;7]. Разнообразие клинических проявлений ВБ, зависящих от локализации плодного яйца, срока беременности и её исходов, определяет многоплановые подходы к диагностике, лечебной тактике и реабилитации. Последствия геморрагического шока не ограничиваются нарушениями кровоснабжения, лимфооттока и иннервации органов периферического эндокриннозависимого звена репродуктивной системы (матка – яичники – трубы), но и лежат в основе изменений деятельности гипоталамуса, гипофиза, надпочечников и, в целом, определяют дезорганизацию иерархических принципов её функционирования [3;6;8]. Вышеизложенное определило цель исследования: обосновать необходимость патогенетических подходов к реабилитации у пациенток, едва не погибших от массивных кровотечений в связи с прервавшейся трубной беременностью, для достижения которой были определены следующие задачи:

1. провести клинический анализ материнских смертей и случаев, едва не завершившихся летальным исходом («near miss») по причине массивных кровотечений при внематочной беременности;
2. дать морфометрическую и иммуногистохимическую характеристику поражения аденогипофиза при кровотечениях, связанных с прерыванием трубной беременности и определить их корреляционные связи с объемом кровопотери;

3. обосновать необходимость патогенетических подходов к реабилитационным мероприятиям для пациенток, едва не погибших от массивных кровотечений, связанных с внематочной беременностью.

Материал и методики исследования. Проведен сравнительный клинический анализ материнских смертей (МС) (n=12) и случаев едва не завершившихся летальным исходом – «near miss» (n=29), произошедших по причине массивных кровотечений в результате прервавшейся трубной беременности.

Использованы положения приказа МЗ СССР от 24.10.89 г. № 584 «О переходе на расчеты показателя материнской смертности в соответствии с определением ВОЗ». Методологической основой явился системный анализ в здравоохранении с последующим синтезом полученных результатов, использовались рекомендации по экспертизе и анализу причин МС (Милованов А.П., 2008).

Комплексный анализ случаев материнских смертей проводился в соответствии с приказом № 500 «О совершенствовании учета и анализа случаев материнской смерти в Российской Федерации», по утвержденным формам первичной медицинской документации: медицинским картам амбулаторного больного ф.№ 025/у, индивидуальным картам беременной и родильницы ф.№ 111/у, медицинским картам стационарного больного ф.№ 003/у, протоколам вскрытия ф.№ 210, заключений ГУЗ РО «Патологоанатомическое бюро» по медицинской документации» формы № 013/у, учетным формам №003/у-МС «Карта донесения о случае материнской смерти», протоколам Областных комиссий по родовспоможению с разборами случаев материнских смертей.

Анализировались результаты макро- и микроскопических исследований при аутопсии, данные морфологических, морфометрических и иммуногистохимических исследований.

Использовалась стандартная окраска приготовленных срезов аденогипофиза гематоксилином и эозином. При необходимости, применялись дополнительные методики: по ван-Гизону, Маллори, Вейгерту, Массону,

Фуру. Гистологическое исследование проводилось бинокулярным микроскопом «Бимам Р-11» с последующей микрофотосъемкой.

Статистическая обработка включала сравнение выборок по критерию Стьюдента (p^1), независимому признаку Манна-Уитни (p^2) и корреляционному анализу по Спирмену, когда морфометрические показатели аденогипофиза у конкретной женщины сопоставлялись с объемом кровотечения от 1000 мл до 3000 мл. Достоверной считалась разница вероятностью не менее 95%, $p < 0,05$, $p < 0,001$. Морфометрические расчеты проведены с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 фирмы Statsoft.

Результаты и их обсуждение. Возрастной состав больных, составивших случаи МС и «near miss», отличался и характеризовался превалированием в случаях с летальным исходом женщин в возрасте старше 30 лет – 9 (75,0%). В группе «near miss» пациенток в возрастном диапазоне до 30 лет и от 31 года и старше оказалось равное количество – соответственно 14(48,4%) и 15(51,7%).

У каждой погибшей пациентки от кровотечения, развившегося в результате разрыва маточной трубы с формированием гемоперитонеума, в анамнезе были беременности, из них роды отмечались лишь у двух (16,7%), а у остальных 10-ти женщин (83,3%) беременности завершались искусственными (80%) и самопроизвольными абортами (20%).

В группе «near miss» ($n=29$) геморрагический шок был также обусловлен прервавшейся трубной беременностью с развитием внутрибрюшного кровотечения. Первобеременными являлись 6 пациенток (20,7%). Предшествующие беременности отмечались у 23-х женщин (79,3%). У 4-х пациенток (17,4%) в анамнезе не было родов, а предыдущие завершались искусственными абортами. Рожавшие пациентки в данной группе, в отличие от случаев МС, составляли большинство – 19 из 29-ти (82,6%), при этом одни и двое родов в анамнезе встречались у равного количества больных (у 9-ти из 23-х – 39,1%), трое родов выявлено лишь у одной пациентки – (4,3%).

Сроки прерывания трубной беременности соответствовали I триместру и в среднем составляли в группе МС $7,4 \pm 1,8$, а в группе «near miss» $6,8 \pm 0,9$ недель гестации.

Более чем у 2/3 пациенток (у 8-ми из 12-ти, 66,7%) группы МС заболевание началось остро в виде внезапного приступа болей внизу живота и потери сознания. Однако, запоздалые сроки поступления в стационар (более 24-х часов от начала клинической симптоматики – 58,3%) определяли в дальнейшем развитие не курабельного состояния. У 4-х больных, умерших по причине ВБ, отсроченному обращению за медицинской помощью (от 2-х суток до 14-ти) также способствовали диагностические и организационные дефекты при оказании медицинской помощи.

Среди едва не погибших пациенток («near miss») госпитализация в стационар позднее 24 часов от момента развития клинических симптомов отмечалась с достоверно меньшей частотой (6 из 29-ти – 20,7%, $p < 0,05$).

Суммарный объем кровопотери в обеих группах варьировал от 1000 до 3000 мл. Тяжелыми осложнениями, которые в группе МС определили летальный исход, а в группе «near miss» развитие критических состояний, явились геморрагический шок и синдром ДВС.

В группе МС суточная летальность имела место в 9 случаях (75,0%), остальные 3 женщин (25,0%) находились в стационаре более 4-х суток.

Данные аутопсийных исследований в группе МС демонстрировали проявления резкого малокровия кожных покровов и внутренних органов, в брюшной полости - признаки геморрагического перитонита, в серозных и слизистых оболочках, а также во внутренних органах многочисленные мелкоточечные и пятнистые кровоизлияния, часто сливающиеся между собой. Микроскопически в стенке маточной трубы отмечалась инвазия интерстициального цитотрофобласта (рис. 1). В случаях неполного трубного аборта в маточных трубах отмечалось резкое полнокровие, кровяные свертки и темная жидкая кровь в просвете; среди кровяных свертков часто встречались ворсины хориона (рис. 2) с дистрофическими изменениями.

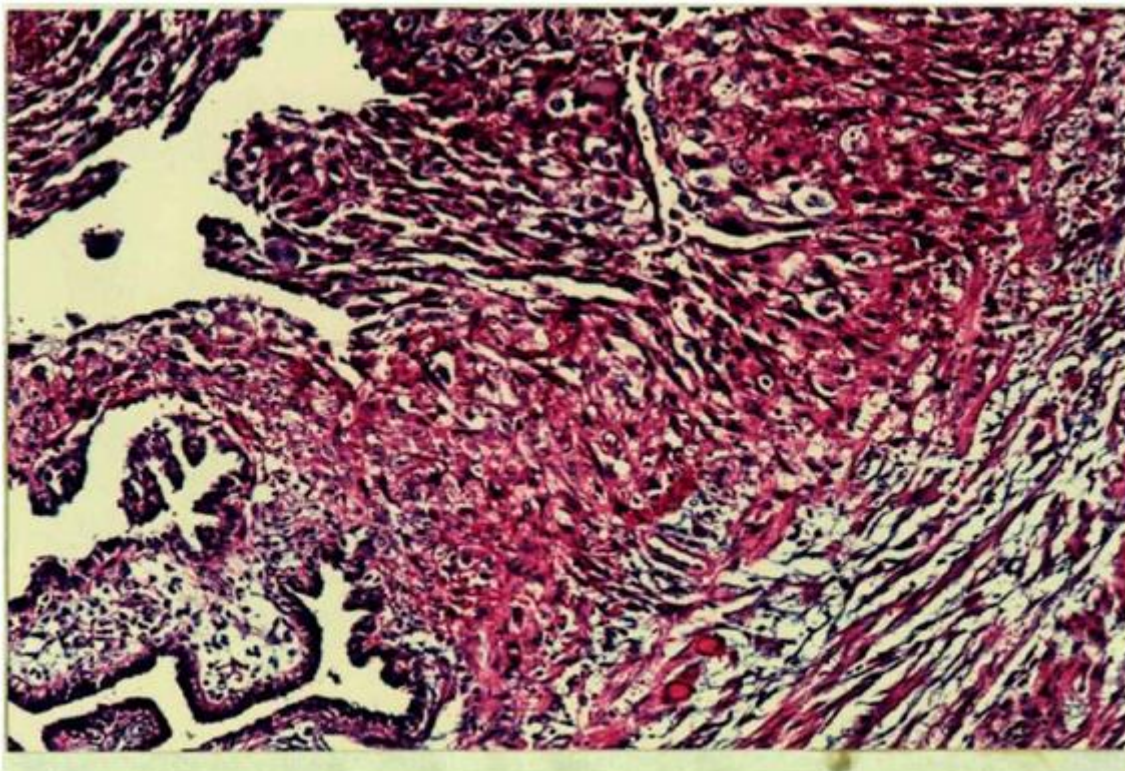


Рис. 1. Трубная беременность: инвазия цитотрофобласта в стенку маточной трубы. Окраска гематоксилином и эозином, x 200.

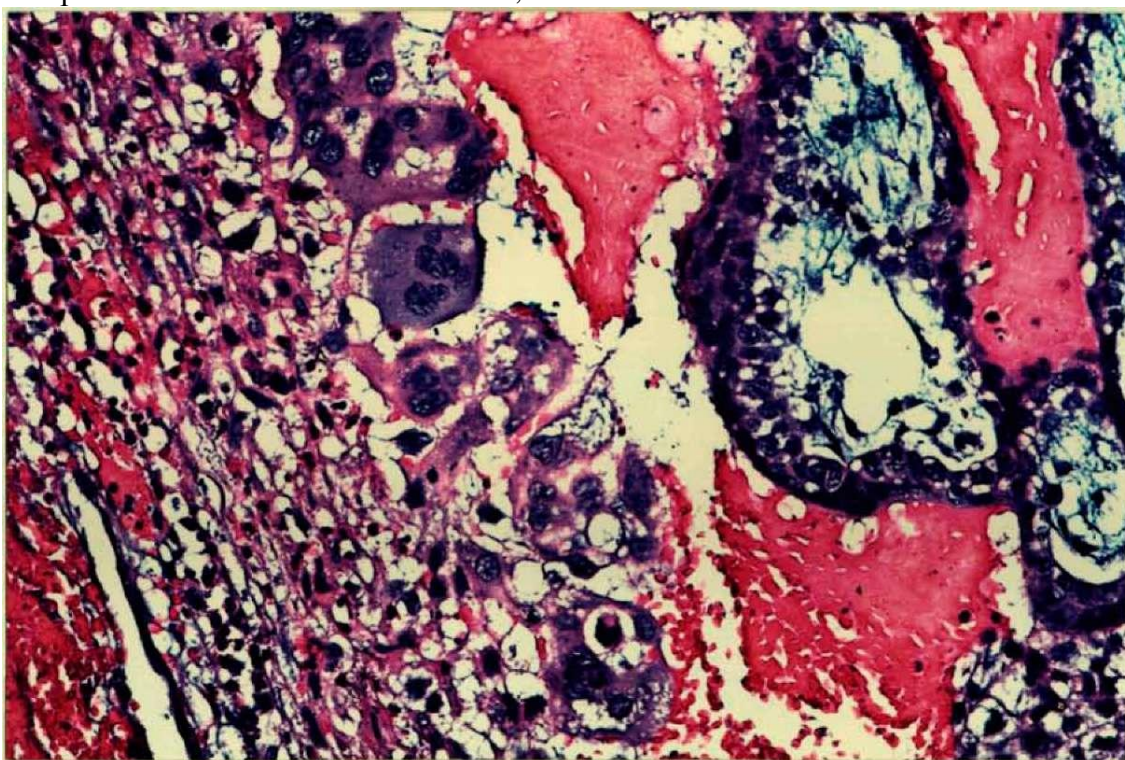
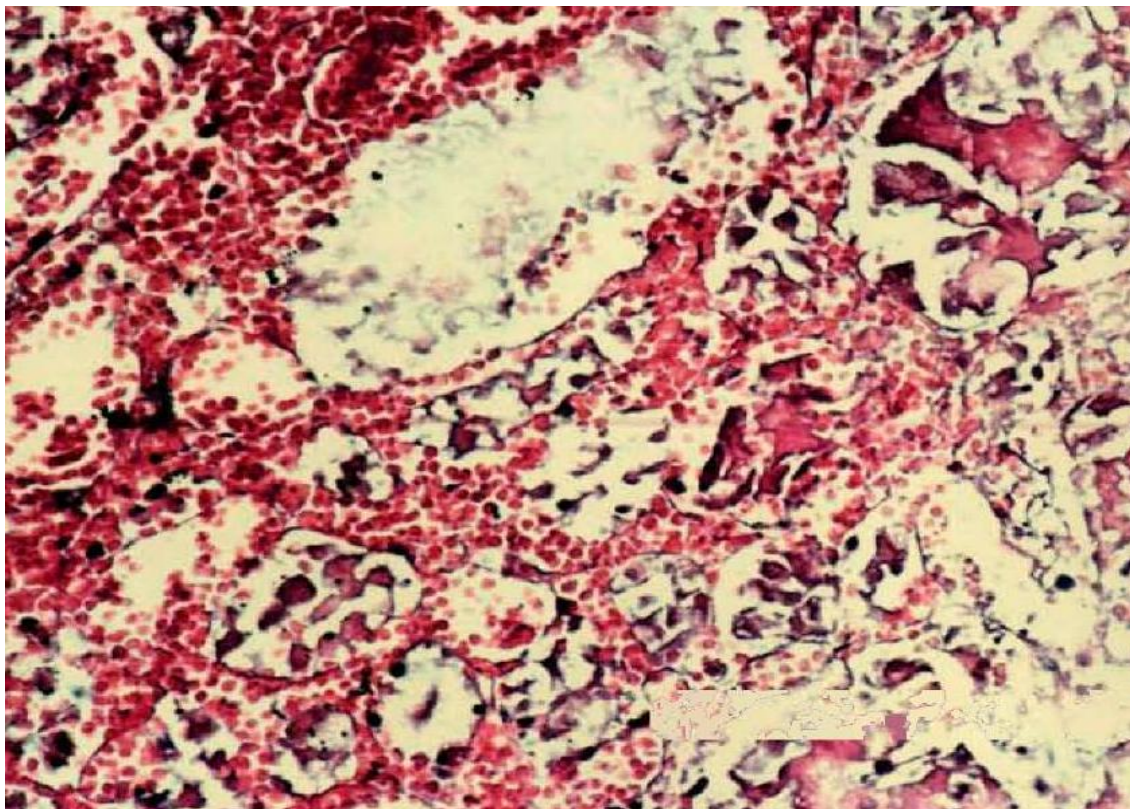


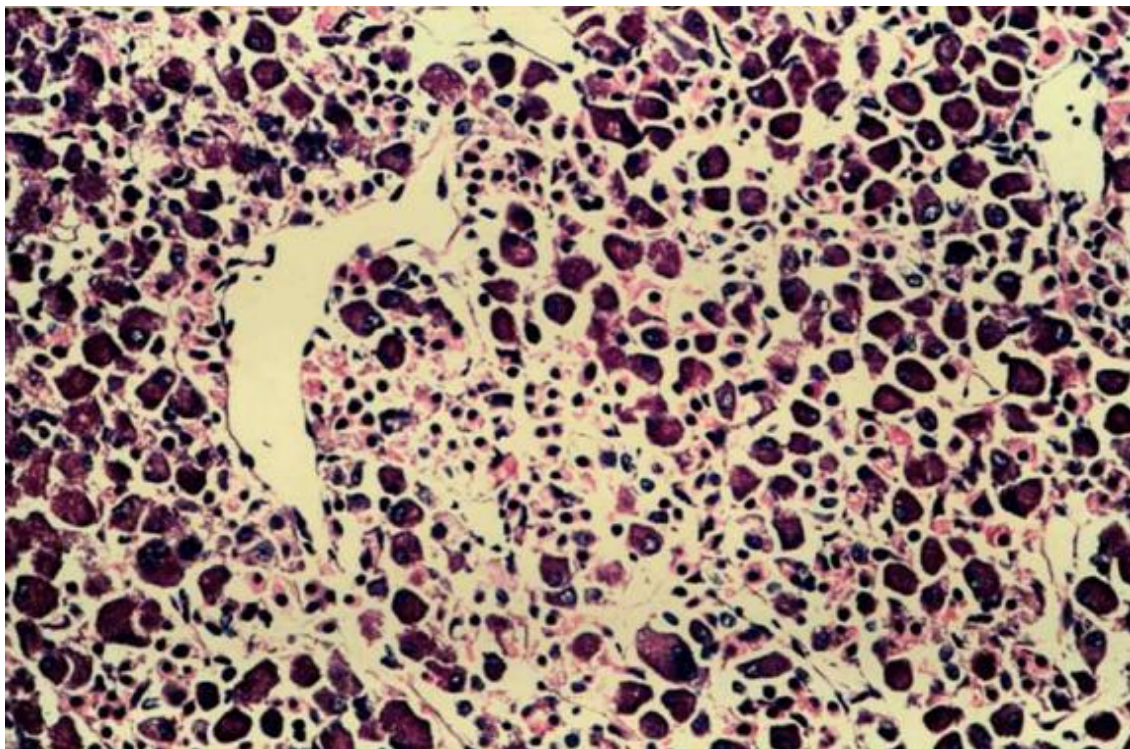
Рис. 2. Трубная беременность: в маточной трубе ворсины хориона, клетки цитотрофобласта, кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином, x 400.

В случаях полного трубного аборта в брюшной полости среди кровяных свертков обнаруживались ворсины хориона. В маточной трубе отмечались фрагментация мышечного слоя с очаговыми, обширными кровоизлияниями по межмышечным пространствам, обострение хронического воспаления. Во внутренних органах, как правило, выявлялись признаки геморрагического шока и синдрома ДВС.

Массивные кровотечения приводили к нарушению важнейшего звена гомеостаза – гемостаза, в которой дисбаланс коагуляции, фибринолиза, эндотелиальных клеток сосудистого русла и тромбоцитов сопровождался прогрессированием кровотечения и развитием синдрома ДВС. Активация системы коагуляции с образованием сети фибрина в сосудистом русле, блокировала питание не только паренхиматозных органов (почек, печени, сердца, легких), но и важнейшей регуляторной эндокринной структуры репродуктивной системы – гипофиза. Об этом свидетельствовали выявленные признаки резкого нарушения кровообращения с участками его гипертрофических и некротических изменений (рис. 3 а,б).



А.



Б.

Рис. 3. Гипофиз: А - резкое нарушение кровообращения и некрозы аденогипофиза. Б - гипертрофические изменения базофилов аденогипофиза. Окраска гематоксилином и эозином, Ах 100, Б х 200.

Морфометрические данные, характеризующие поражения аденогипофиза в зависимости от объема кровопотери представляли особый интерес. Так, при её величине, не превышающей 2000 мл, выявлялись признаки гипертрофии базофильных эндокриноцитов (БЭ) и в меньшей степени ацидофильных эндокриноцитов (АЭ), с незначительными объемами их некроза, отека стромы, экстравазатов и других изменений (табл. 1).

Процентная доля гипертрофированных базофильных клеток в аденогипофизах пациенток, погибших от кровопотери объемом 2200-3000 мл, встречалась почти в 2 раза чаще, чем при меньшей кровопотере (табл. 1, рис.4, рис. 5). Соответственно удельный объем нормальных базофильных клеток при массивной кровопотере был значительно меньше, чем при кровопотере не более 2000 мл.

При оценке удельных долей ацидофильных клеток выявлено меньшая величина гипертрофированных форм при кровопотере от 2200 до 3000

мл, что, вероятно, объясняется активной гипертрофией базофильных клеток.

Более демонстративным оказалось сравнение долей некротизированных клеток в случаях массивных кровотечений ($10,37 \pm 4,05\%$) с меньшей долей некротических изменений при кровопотере до 2000 мл ($0,28 \pm 0,20\%$) (рис. 4). Наряду с этим, объем отека стромы и экстравазаты практически не зависели от величины кровопотери (табл. 1).

Таблица 1.
Морфометрический анализ показателей поражения аденогипофиза при различном объеме кровопотери.

Морфологические показатели	Кровопотеря 1000 - 2000 мл, n=7	Кровопотеря 2200 - 3000 мл n=5	P ¹	P ²
БЭ обычных размеров	$22,23 \pm 0,6\%$	$12,78 \pm 1,5\%$	0,00006	0,00007
Гипертрофия БЭ	$18,71 \pm 0,87\%$	$32,96 \pm 2,31\%$	0,000009	0,00008
АЭ обычных размеров	$23,86 \pm 0,63\%$	$11,73 \pm 1,22\%$	0,000001	0,000007
Гипертрофия АЭ	$21,65 \pm 0,55\%$	$16,19 \pm 1,23\%$	0,004	0,004
Некроз клеток	$0,28 \pm 0,20\%$	$10,37 \pm 4,05\%$	0,02	0,0001
Отечная жидкость	$8,80 \pm 0,33\%$	$6,94 \pm 0,54\%$	0,04	0,09
Экстравазаты	$3,22 \pm 0,42\%$	$4,09 \pm 0,38\%$	0,07	0,09
Микроторомбоз	$0,62 \pm 0,36\%$	$0,69 \pm 0,35\%$	0,000001	0,00002
Микрокисты	$0,48 \pm 0,22\%$	$0,93 \pm 0,39\%$	0,32	0,49

Убедительным доказательством синдрома ДВС, развившимся на фоне различного объема кровопотери оказалась сопоставимая частота тромбоза микрососудов (табл. 1). При этом заслуживало внимания двукратное увеличение удельного процента микрокист (табл. 1, рис. 6), которые встречались чаще и были больше по объему в случаях МС от кровопотери в объеме от 2200 до 3000 мл.

Ранжирование морфометрических показателей аденогипофиза с помощью критериев Пирсона и Спирмена показало четкую причинную связь между гипертрофией базофильных клеток и величиной кровопотери (рис. 7).

В такой же линейной зависимости с величиной кровопотери оказался и объем некротизированных клеток (рис.8).

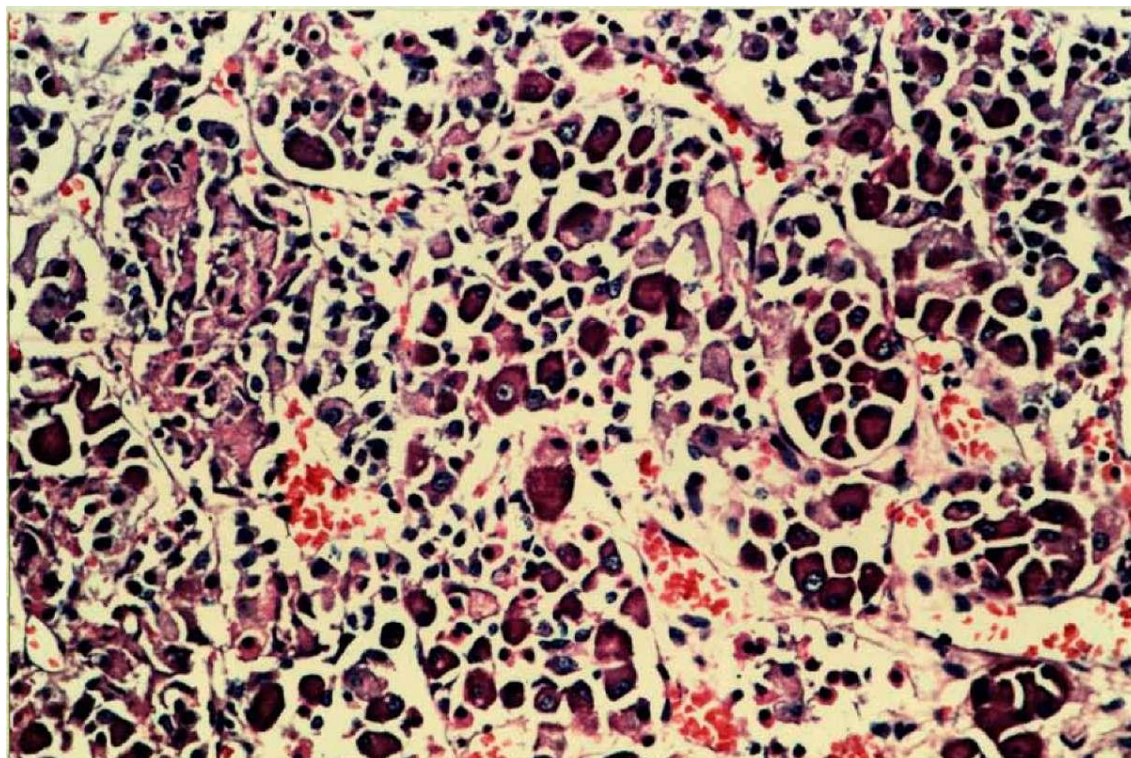


Рис. 4. Аденогипофиз при кровотоке 1500 мл: частичная гипертрофия базофилов. Окраска гематоксилином и эозином, х 200.

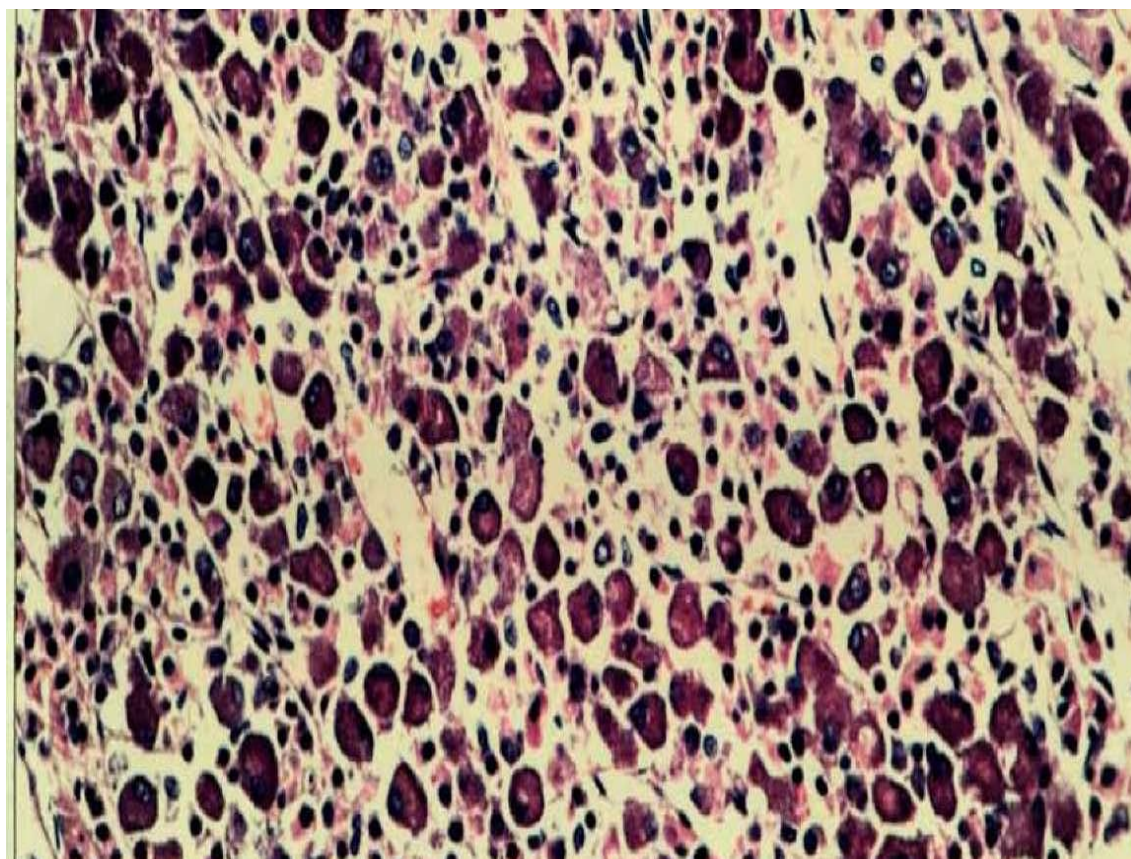


Рис. 5. Аденогипофиз при кровотоке 2000 мл: диффузная гипертрофия базофилов. Окраска гематоксилином и эозином, х 200.

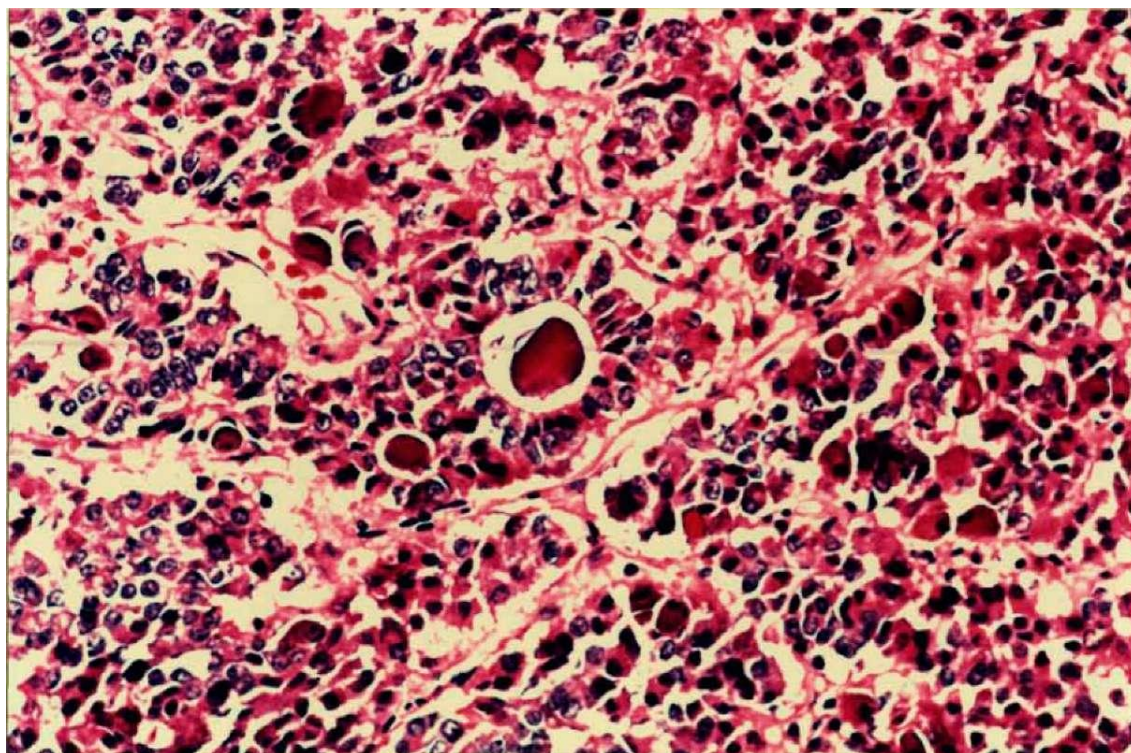


Рис. 6. Аденогипофиз при кровотечении более 2500 мл: гипертрофия базофилов, формирование микрокист. Окраска гематоксилином и эозином, х 200.

Корреляционные связи двух выше приведенных морфологических показателей аденогипофиза (гипертрофированных и некротизированных базофильных клеток) с величиной кровопотери представляются очевидными. Также обнаружена и четкая зависимость доли формирующихся микрокист от величины кровопотери (рис. 9).

Вероятно, количество микрокист находится в прямой зависимости от гипертрофии базофильных клеток. Указанные причинные связи были подтверждены с помощью критерия Спирмена: в отрицательной корреляции с объемом кровопотери оказался показатель нормального состояния базофильных (-0,96) и ацидофильных (-0,92) клеток, в то время как положительную корреляцию выявили такие показатели, как объем некротизированных клеток (+0,83), отек стромы (+0,71), микротромбозов (+0,79) и микрокист (+0,83).

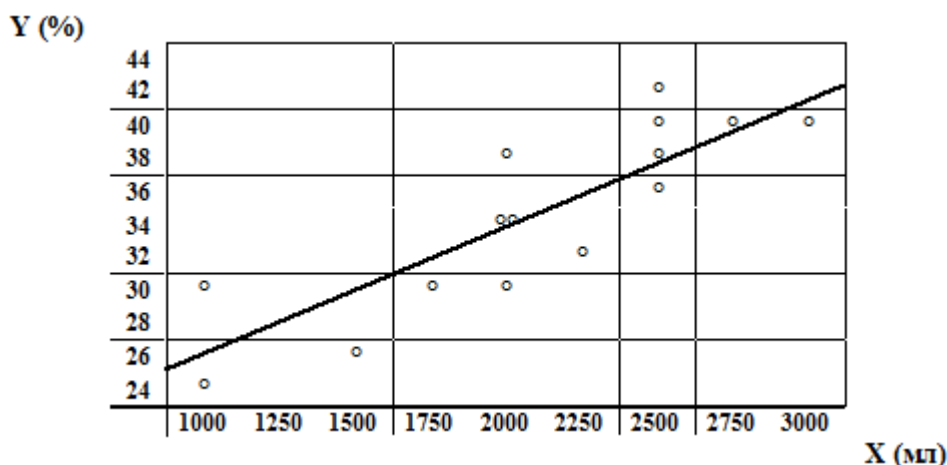


Рис.7. Зависимость гипертрофии базофильных клеток аденогипофиза от величины кровопотери (Y - доля гипертрофированных базофильных клеток (%); X - объем кровопотери (мл)).

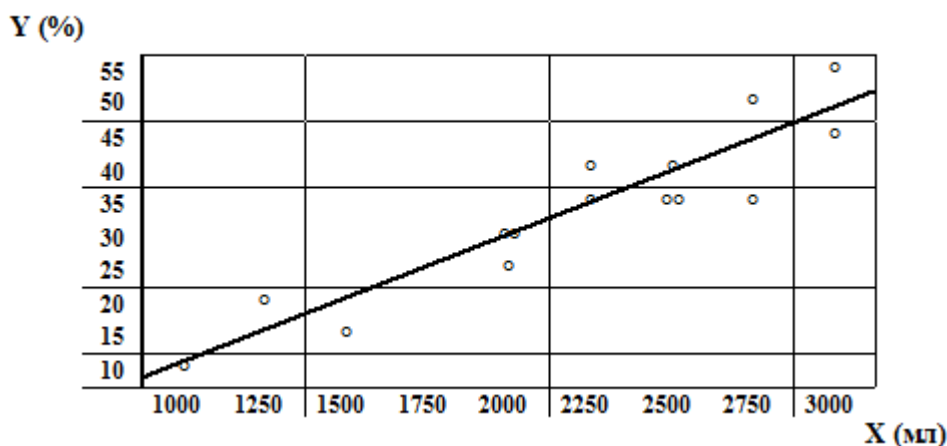


Рис. 8. Зависимость объема некротизированных клеток аденогипофиза от величины кровопотери (Y - доля некротизированных клеток (%), X - объем кровопотери (мл)).

Важной дополнительной характеристикой выявленной гипертрофии базофилов аденогипофиза послужили иммуногистохимические данные, которые позволили конкретизировать продукцию гормонов этими клетками в зависимости от объема кровопотери.

Так, у женщин с кровопотерей до 2000 мл с помощью антител против адренокортикотропного гормона (АКТГ) в большинстве гипертрофированных базофилов была выявлена умеренная иммуноположительная реакция. Гранулы иммуноположительного материала равномерно распределились в их цитоплазме, с некоторой их концентрацией в краевой зоне плазмолеммы (рис. 10).

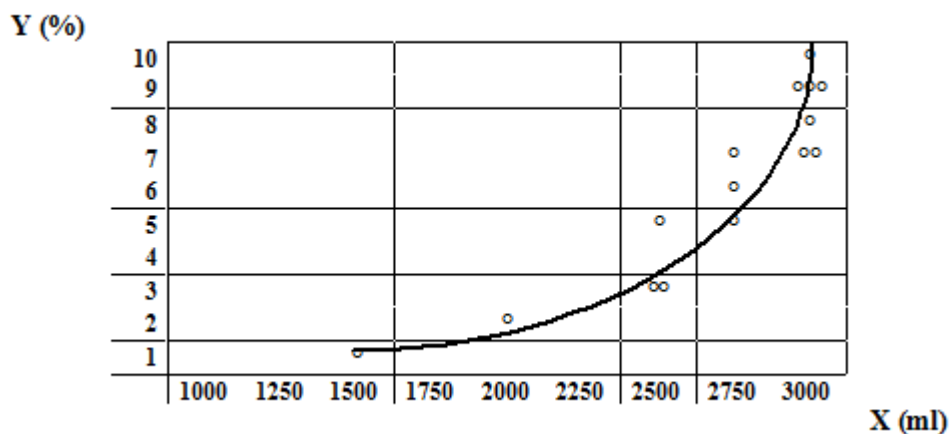


Рис. 9. Зависимость формирования микрокист в аденогипофизе от величины кровопотери (Y - доля микрокист в аденогипофизе (%), X - объем кровопотери (мл)).

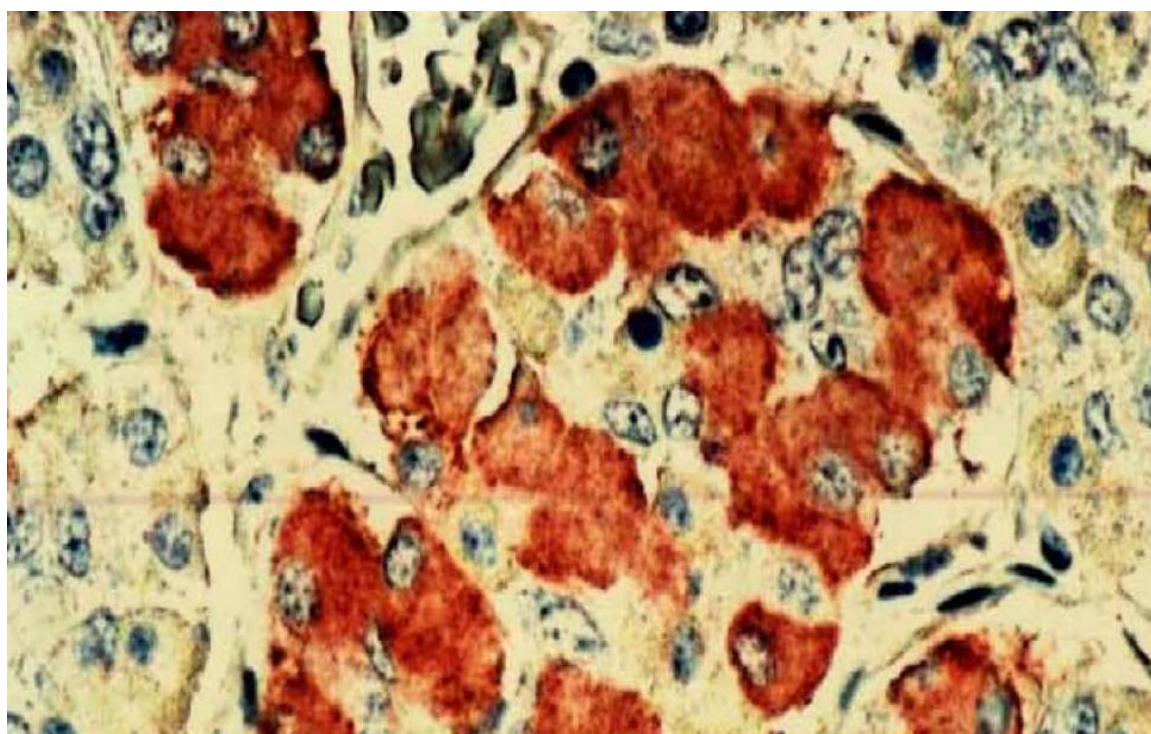


Рис. 10. Аденогипофиз при объеме кровопотери до 1500 мл: умеренная реакция на АКТГ в кортикотрофах. Иммуногистохимическая реакция для выявления АКТГ, x 400.

При кровопотере от 2200 до 3000 мл, отмечалась выраженная гиперпродукция АКТГ в базофилах аденогипофиза, поскольку иммуноположительные гранулы были более выражены в периферийных отделах цитоплазмы, что свидетельствовало о повышенной продукции АКТГ (рис. 11).

Антитела против ФСГ и ЛГ не выявили существенных отличий в зависимости от величины кровопотери, что свидетельствует об отсутствии их гиперпродукции в базофилах.

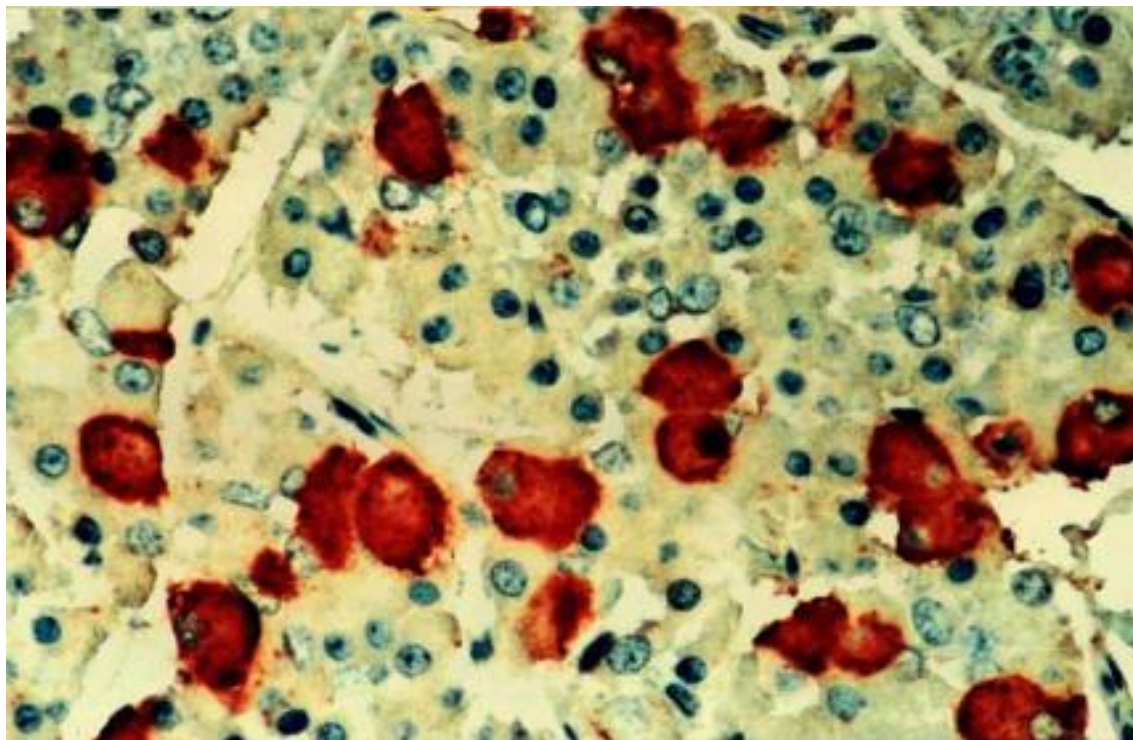


Рис. 11. Аденогипофиз при объеме кровопотери 3000 мл: выраженная реакция на АКТГ в кортикотрофах. Иммуногистохимическая реакция для выявления АКТГ, х 400.

Установлено, что развитие некротических изменений аденогипофиза зависит не только от объема кровопотери, но также и от её продолжительности, поскольку при досуточной летальности некроз аденогипофиза отмечен в 25% случаев, а при наступлении смерти спустя 4 суток после начала кровотечения – в 75%.

Сопоставление морфометрических показателей объективно свидетельствовало о более значимых структурных изменениях аденогипофиза при кровотечениях превышающих 2000 мл.

Таким образом, достоверная причинная зависимость патоморфологических изменений аденогипофиза от объема кровопотери характеризует

компенсаторный механизм в условиях острой надпочечниковой недостаточности, свойственной любому шоку, в том числе и постгеморрагическому. Полученные результаты в группе МС позволяют экстраполировать выявленные изменения и прогнозировать их высокую вероятность развития у больных, едва не погибших от массивных кровотечений в связи с прервавшейся трубной беременностью.

Характерные морфометрические изменения гипофиза представляют собой инициальные стадии синдрома Шихана, который в полной мере развивается при длительном прогрессировании гипопитуитаризма, что обостряет направленность реабилитационных мероприятий для пациенток, едва не погибших от массивных кровотечений, связанных с внематочной беременностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов А.И. Роль трансвагинальной эхографии в системе диагностики внематочной беременности / А.И. Давыдов, В.С. Попова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011.-Т. 10, №3. - С. 34-38.
2. Истомина Н.Г.Современные медицинские технологии, применяемые в диагностике и лечении эктопической беременности / Н.Г. Истомина, А.Н.Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. - 2008. - Т. LVII, № 1. - С. 109-115.
3. Махотин А.А. Оптимизация протокола ранней неинвазивной диагностики эктопической беременности / А.А.Махотин, Н.Е.Махотина, А.И. Шевела // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. -2011. - Т. 9, № 2. - С. 82-86.
4. Семёнова О.К.Состояние репродуктивной функции у женщин с внематочной беременностью / О.К. Семёнова, Л.А.Егорова // Проблемы женского здоровья. - 2008. - Т. 3, № 1. - С. 67-69.
5. Чернова И.С. Современные аспекты этиологии и патогенеза эктопической беременности (обзор литературы) / И.С.Чернова, А.В. Козаченко // Проблемы репродукции. - 2009. - № 5. - С. 28-32.
6. Chen Z.Y., Liu J.H., Liang K., et al. The diagnostic value of a multivariate logistic regression analysis model with transvaginal power Doppler ultrasonography for the prediction of ectopic pregnancy // J Int. Med. Res. – 2012. –Vol. 40(1). – P.184-193.
7. Crochet P., Agostini A. Prognostic value of human chorionic gonadotropin levels 4 days after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy // Clin Evid (Online). – 2012. -10; 1406-09.
8. Molina Sosa A. Conservative, laparoscopic and medical treatment of ectopic pregnancy / Source // Ginecol Obstet Mex. - 2007. - 75(9):539-48.