

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭКТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

ДИВАКОВА Т.С.* ,САЧЕК Ю.А.** , ТИХОНОВА Л.В.*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»**,

*Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи***

Резюме В статье приведена сравнительная оценка состояния эндокринной функции гипофиза, яичников, щитовидной железы и надпочечников у больных прооперированных по поводу эктопической беременности радикально (16 больных) и с сохранением маточной трубы (9 больных). 14 пациенткам (I группа) в послеоперационном периоде гормональные препараты не назначали, 11 – назначали КОК и мастодинон. В позднем послеоперационном периоде у пациенток прооперированных радикально и не получавших гормональную терапию выявлены значительные нарушения гормонального гомеостаза, в то время как у пациенток, прооперированных с сохранением маточной трубы и/или получавших гормональную терапию, содержание уровня изучаемых гормонов практически не отличалось от контроля. Обоснованы необходимость выполнения органосохраняющих вмешательств при внематочной беременности, применение КОК и мастодиона после радикальных и органосохраняющих операций у больных с эктопической беременностью.

Ключевые слова: эктопическая беременность, радикальное и органосохраняющее лечение, гормональные нарушения, гормонотерапия.

Summary The comparative evaluation of the state of the endocrine function of hypophysis, ovaries, thyroid gland and adrenal glands of patients that had radical surgery because of ectopic pregnancy (16 women) and those with uterotubal preservation (9 women) is given in this article.

14 patients (Group No. 1) were not prescribed hormones postoperatively. 11 (Group No. 2) women received combined oral contraceptives and mastodinon.

Considerable disturbances in hormone homeostasis were found in late postoperative period in those patients that had received radical surgical treatment and were not administered hormones whereas the level of studied hormones in women who had been operated with the method of uterotubal saving and/or who underwent a course of hormone therapy was practically the same as compared with the control one.

The necessity of making organ-saving surgical interventions in case of ectopic pregnancy, the indication of combined oral contraceptives and mastodinon both after radical operations and organ-saving ones in women with ectopic pregnancy are substantiated.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, Витебск, пр-т Фрунзе, 27, ВГМУ, кафедра акушерства и гинекологии ФПКС и ПК. тл.раб. (0212) 22-39-52, тл.дом. (0212) 62-87-40. – Дивакова Т.С.

Введение

Эктопическая беременность (ЭБ) занимает одно из ведущих мест в акушерско-гинекологической практике. Статистические исследования последних лет указывают на стойкий рост частоты этой патологии во всем мире [2,4]. Выполнение радикальной операции – тубэктомии, остающейся до настоящего времени основным видом лечения ЭБ, не является безразличным для здоровья пациентки. Впоследствии развиваются вторичное бесплодие, нейроэндокринные и вегетативные нарушения. После удаления трубы помимо изменений в системе матка – яичники – трубы, обусловленных нарушением кровоснабжения, лимфооттока и иннервации этих органов, включаются механизмы обратной связи. Склеротические и кистозные изменения в яичниках более выражены с оперированной стороны и свидетельствуют о влиянии тубэктомии на высшие центры регуляции функции гонад [1]. Нарушения в периферическом эндокринозависимом звене вызывают также изменения деятельности гипоталамуса и гипофиза со сдвигом в функционировании надпочечников и щитовидной железы [1,3,6]. Учитывая отрицательное влияние тубэктомии на репродуктивную систему и качество жизни пациенток, все большее число отечественных и зарубежных исследователей приходят к необходимости сохранения маточных труб при ЭБ [1,6]. Рядом исследователей доказано, что прием оральных контрацептивов после медицинского аборта оказывает нормализующее действие на эндокринную систему и способствует активизации репаративных процессов во внутренних половых органах [3,5].

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении изменений функции эндокринной системы у больных, прооперированных по поводу ЭБ и возможности ее восстановления путем назначения комбинированных оральных контрацептивов и мастодиона.

Материал и методы исследования

Всего обследовано 25 больных прооперированных по поводу ЭБ. I группу составили 14 пациенток, которым в послеоперационном периоде гормональные препараты не назначали, II группу – 11 больных, которым после операции назначали один из КОК (новинет, мерсилон, регулон, фемоден, жанин) в контрацептивном режиме в сочетании с мастодионом (в виде раствора по 30 капель 2 раза в день) на 3 – 4 месяца. Контрольную группу составили 10 здоровых женщин детородного возраста. Средний возраст больных ($26,5 \pm 5,8$) и здоровых ($25,3 \pm 4,9$) был схож и варьировал от 19 до 32 лет.

Для оценки влияния перенесенной ЭБ на состояние эндокринной системы организма больных проводилось клинико-инструментальное обследование и определение в сыворотке крови уровня фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тиреотропного (ТТГ) гормонов, пролактина (ПЛ), эстрадиола (Е2), эстриола (Е3), прогестерона (ПГ), тестостерона (ТС), кортизола (К),

трийодтиронины (ТЗ), тироксина (Т4), свободного тироксина (Т4 своб.), тиреоглобулина (ТГ) на 5 – 7 и 21 – 24 дни менструального цикла в I, II группах и контроле. Исследование гормонального статуса у пациенток I группы производили во 2-м и 6-м менструальных циклах после операции. Так как со 2-5-го дня после операции на протяжении 3-4-х месяцев пациентки II группы принимали гормональные препараты, то изучение содержания гормонов сыворотки крови у них проводили в 6-м менструальном цикле после оперативного лечения. По поводу ЭБ 9 пациенткам I группы и 7 пациенткам II-ой была выполнена лапаротомия и удаление маточной трубы, 5 и 4 соответствующих групп – лапароскопическое органосохраняющее вмешательство (туботомия и удаление плодного яйца, выдавливание плодного яйца).

Уровень гормонов определяли радиоиммунологическим методом в сыворотке крови с использованием сертифицированных наборов реактивов «Хозрасчетного опытного производства ИБОХ НАН РБ» в радионуклидной лаборатории ЦНИЛ ВГМУ. Для статистической обработки результатов проведено вычисление средней арифметической величины, стандартного отклонения, критерия Стьюдента, χ^2 с использованием программы Excel пакета Microsoft Office XP. При $p < 0,05$ различия считали достоверными.

Результаты

При исследовании профиля гормонов во 2-м менструальном цикле у пациенток I группы после органосохраняющего и радикального хирургического лечения ЭБ не было выявлено существенных различий, что послужило основанием для общей оценки полученных результатов (таб. 1, 2).

Таблица 1

Содержание гонадотропинов, пролактина и половых гормонов в сыворотке крови у пациенток, перенесших внематочную беременность

	Группы пациенток				ФСГ	ЛГ	ПРЛ	Е2	Е3	ПГ	ТС
	№	Менструальный цикл после операции	Объем перенесенной операции	n	МЕ/л	МЕ/л	мкг/л	нмоль/л	нмоль/л	нмоль/л	нмоль/л
I фаза	I	2-ой	Удаление плодного яйца	5	4,893±0,665	3,907±0,463	16,86±1,443*	0,567±0,085*	0,390±0,059*	0,612±0,071	4,220±0,542*
			Удаление маточной трубы	7	4,754±0,425	4,647±0,462*	17,67±1,547*	0,504±0,081*	0,345±0,064*	0,594±0,089	3,891±0,412*
		6-ой	Удаление плодного яйца	5	3,955±0,284	3,497±0,229	12,24±1,366	0,213±0,067	0,168±0,061	0,821±0,099	2,425±0,437
			Удаление маточной трубы	9	2,756±0,263*	2,917±0,512	13,06±1,570	0,466±0,074*	0,368±0,069*	0,929±0,102	3,192±0,384
	II	6-ой	Удаление плодного яйца	4	4,229±0,447	3,220±0,299	8,673±0,973	0,255±0,062	0,140±0,032	0,739±0,086	2,305±0,392
			Удаление маточной трубы	7	4,074±0,403	3,187±0,404	7,997±1,045	0,225±0,046	0,147±0,023	0,697±0,094	2,433±0,414

	Группы пациенток				ФСГ	ЛГ	ПРЛ	Е2	Е3	ПГ	ТС	
	№	Менстру- альный цикл по- сле опе- рации	Объем пе- ренесен- ной опе- рации	n	МЕ/л	МЕ/л	мкг/л	нмоль/ л	нмоль/ л	нмоль/ л	нмоль/ л	
	Контроль				10	4,121± 0,455	3,348± 0,374	9,375± 1,428	0,238± 0,067	0,130± 0,031	0,765± 0,094	2,499± 0,398
II фаза	I	2-ой	Удаление плодного яйца	5	4,755± 0,545	5,129± 0,492*	15,49± 1,320*	0,642± 0,074*	0,467± 0,082*	17,05± 1,788	3,907± 0,392*	
			Удаление маточной трубы	7	4,813± 0,488	5,734± 0,541*	15,96± 1,453*	0,595± 0,064*	0,545± 0,092*	15,75± 1,482*	3,573± 0,408*	
		6-ой	Удаление плодного яйца	5	4,085± 0,469	3,486± 0,462	11,92± 1,464	0,441± 0,052	0,251± 0,045	22,54± 1,735	2,380± 0,375	
			Удаление маточной трубы	9	2,611± 0,429*	3,901± 0,475	13,87± 1,415*	0,565± 0,073	0,312± 0,057	12,76± 1,342*	2,811± 0,399	
	II	6-ой	Удаление плодного яйца	4	4,326± 0,357	3,508± 0,469	8,539± 0,872	0,453± 0,043	0,246± 0,070	23,33± 2,283	2,277± 0,304	
			Удаление маточной трубы	7	3,918± 0,472	3,348± 0,421	9,285± 1,328	0,483± 0,062	0,251± 0,041	26,25± 2,514	2,309± 0,380	
	Контроль				10	4,244± 0,522	3,211± 0,462	8,969± 1,446	0,425± 0,047	0,223± 0,068	21,61± 1,926	2,234± 0,342

Примечание: * - достоверно по сравнению с контрольной группой (p<0,05)

Таблица 2

**Содержание тиреоидных гормонов и кортизола в сыворотке крови у паци-
енток,
перенесших внематочную беременность**

	Группы пациенток				ТТГ	Т3	Т4	Т4 своб.	ТГ	К
	№	Менстру- альный цикл по- сле опера- ции	Объем пе- ренесен- ной опе- рации	n	мМЕ/л	нмоль/ л	нмоль/л	нмоль/л	мкг/л	нмоль/л
	Контроль			10	1,011± 0,045	0,374± 0,012	12,42± 0,42	16,61± 0,575	19,68± 2,188	664,9± 48,39*
I фаза	I	2-ой	Удаление плодного яйца	5	1,113± 0,199	3,067± 0,174*	124,6± 4,780	16,61± 0,575	19,68± 2,188	664,9± 48,39*
			Удаление маточной трубы	7	1,219± 0,221	3,152± 0,224*	131,9± 5,320*	17,24± 0,554*	20,56± 2,336	704,7± 52,56*
		6-ой	Удаление плодного яйца	5	1,507± 0,214	2,371± 0,121	117,5± 4,222	14,81± 0,471	14,61± 1,909	463,5± 49,64
			Удаление маточной трубы	9	1,425 ± 0,204	2,479± 0,164	109,8± 4,748	15,81± 0,556	15,51± 2,049	537,5± 54,99
	II	6-ой	Удаление плодного яйца	4	1,566± 0,196	2,471± 0,176	112,8± 4,289	14,97± 0,609	14,19± 1,958	447,4± 52,06
			Удаление маточной трубы	7	1,604± 0,238	2,397± 0,143	110,7± 4,423	15,15± 0,558	13,97± 2,053	466,2± 50,37

	Группы пациенток				ТТГ	ТЗ	Т4	Т4 своб.	ТГ	К
	№	Менстру- альный цикл по- сле опера- ции	Объем пе- ренесен-ной операции	n	мМЕ/л	нмоль/ л	нмоль/л	нмоль/л	мкг/л	нмоль/л
	Контроль			10	1,539± 0,226	2,429± 0,127	114,8± 4,318	15,37± 0,582	14,73± 1,923	480,9± 56,53
II фаза	I	2-ой	Удаление плодного яйца	5	1,192± 0, 186	2,788± 0,177	128,6± 4,669*	15,52± 0,504	18,37± 2,287	643,1± 61,68*
			Удаление маточной трубы	7	1,247± 0,205	2,911± 0,192*	125,5± 4,540*	15,83± 0,524	19,46± 2,123*	691,7± 57,40*
		6-ой	Удаление плодного яйца	5	1,523± 0,196	2,331± 0,155	113,2± 4,177	14,29± 0,469	12,91 ± 2,178	441,7± 58,42
			Удаление маточной трубы	9	1,454± 0,212	2,297± 0,223	106,8± 3,817	14,65± 0,537	13,21± 2,156	495,9± 54,68
	II	6-ой	Удаление плодного яйца	4	1,528± 0,227	2,378± 0,201	111,7± 3,942	14,52± 0,484	12,86± 2,076	415,4± 49,08
			Удаление маточной трубы	7	1,546± 0,213	2,329± 0,146	114,3± 4,290	14,89± 0,469	12,04± 1,946	449,2± 53,34
	Контроль			10	1,586± 0,231	2,275± 0,184	109,1± 4,052	14,42± 0,475	12,32± 2,038	429,4± 52,23

Примечание: * - достоверно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Так, у пациенток I группы во 2-м менструальном цикле после операции в сравнении с контрольной группой выявлен повышенный уровень почти всех исследуемых показателей как в I, так и во II фазу менструального цикла. Причем достоверно высокими ($p < 0,05$) оказались концентрации ЛГ, пролактина, эстрадиола, эстриола, тестостерона, ТЗ, Т4, кортизола. Тенденция к повышению ($p > 0,05$) выявлена для ФСГ, тиреоглобулина, Т4 свободного, к понижению – для прогестерона и ТТГ.

У пациенток I группы после лапароскопической операции с сохранением маточной трубы в 6-м менструальном цикле выявлена нормализация уровня гормонов, за исключением пролактина, концентрация которого оставалась повышенной ($p > 0,05$). У пациенток этой же группы после радикальной операции наряду с тенденцией к нормализации уровня ряда гормонов (ТТГ, ТЗ, Т4, Т4 свободного, тиреоглобулина) выявлены изменения в отношении других показателей. Так в I фазу менструального цикла имело место снижение уровня ЛГ и повышение прогестерона ($p > 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Во II фазу наблюдалось повышение уровня ЛГ ($p > 0,05$) и снижение прогестерона ($p < 0,05$). В обе фазы цикла выявлено снижение показателей ФСГ, повышение уровня пролактина, эстрадиола и эстриола ($p < 0,05$). Сохранялась тенденция к повышению уровня кортизола и тестостерона ($p > 0,05$).

В 6-м менструальном цикле после операции у пациенток II группы после приема КОК и мастодиона не выявлено существенных различий в содержании гормонов крови по сравнению с контрольной группой (таб. 1, 2).

Клинические наблюдения за пациентками в течение 6-12 месяцев после хирургического вмешательства по поводу ЭБ позволили выявить особенности менструального цикла. Так гипер-, поли-, альгоменорея, мажущие выделения до (2-8 дней) и после (3-5 дней) менструации имели место у 50,0% (7) больных I группы и у 9,1% (1) II-ой ($p<0,05$). В 3 раза чаще нарушения менструального цикла были у больных I группы после радикального хирургического лечения ($p<0,05$). Мастодию отмечали 64,3% (9) пациенток I группы и 27,3% (3) II-ой ($p<0,05$). После операции у 57,1% (8) пациенток I группы (6 - после сальпингоэктомии, 2 - после сальпинготомии) и у 36,4% (4) II (3-после радикальной операции, 1 - после консервативной) выявляли легкие симптомы гиперфункции щитовидной железы: быструю утомляемость, расстройство сна, повышенную потливость, которые самостоятельно купировались через 3-5 месяцев. Причем у пациенток II группы симптомы исчезли в среднем на 1 - 1,5 месяца раньше. По данным сонографии у 55,6% (5) пациенток I группы после сальпингоэктомии на 23-26 день менструального цикла толщина эндометрия составила 14-16 мм, у 44,4% (4) имели место признаки кистозного изменения яичников с увеличением их размеров, у 22,2% (2) - односторонние ретенционные образования в яичниках. По данным ультразвуковой фолликулометрии через 6-8 месяцев после операции овуляторные циклы имели место у пациенток I группы в 66,7% (6) случаев после радикальной операции и в 80,0% (4) - после органосохраняющего лечения, у пациенток II группы в 85,7% (6) и 100,0% (4) соответственно.

Обсуждение

Проведенные клинко-инструментальные исследования и оценка уровня гормонов крови показали, что после хирургического лечения ЭБ возникают нарушения начавшихся в организме процессов адаптации к формирующейся беременности. Нарушается деятельность эндокринной и нервной систем по механизму, определяемому некоторыми авторами как «гормональный удар» [3]. Первичным звеном в механизме этих изменений является дисфункция гипофиза, которая проявляется в нарушении выделения ФСГ, ЛГ, пролактина, ТТГ. Следствием этого у большинства пациенток является нарушение функции яичников по типу ановуляции и недостаточности функции желтого тела, дисфункции щитовидной железы, активации выброса тестостерона и кортизола. Кроме этого сама операционная травма, по-видимому, является стрессом для организма. Этим можно объяснить идентичные нарушения в эндокринной системе у больных во 2-м цикле после операции независимо от объема хирургического вмешательства.

Через 6 месяцев после операции у пациенток, подвергшихся органосохраняющей операции по поводу ЭБ, имеет место нормализация большинства гормонов эндокринной системы. В то же время у пациенток, подвергшихся радикальному хирургическому лечению, выявлен выраженный дисбаланс гормонов, что доказывает влияние объема операции (сальпингоэктомии) на формирование эндокринных нарушений в позднем постоперационном периоде.

Отсутствие к 6-му циклу после операции существенных различий в содержании гормонов крови у пациенток II группы по сравнению с контрольной

группой, свидетельствуют о нормализующем влиянии КОК и мастодиона на функцию эндокринной системы и необходимость широкого назначения препаратов для реабилитации больных с ЭБ.

Наличие неконтрацептивных эффектов комбинированных оральных контрацептивов (КОК) позволяет рассматривать их применение после операции по поводу ЭБ как патогенетический метод. Терапевтические эффекты КОК связаны с лечебным действием при нарушениях менструальной функции, гиперандрогении, опухолевидных образований яичников. Под действием КОК происходит угнетение выработки рилизинг-гормонов гипоталамусом и гонадотропинов гипофизом, что создает в организме искусственный цикл с базальными значениями собственных эстрогенов и прогестерона, подавляется овуляция. На фоне КОК организм женщины после операции по поводу ЭБ легче переносит гормональный стресс. При приеме КОК быстро восстанавливается регулярный менструальный цикл с продолжительностью кровотечений не более 3-4 дней, исчезает альгоменорея. Лечебный эффект КОК в отношении гиперандрогении связан также с подавлением выработки гонадотропинов гипофизом и, как следствие, подавлением выработки и секреции андрогенов яичниками. Прием КОК повышает уровень глобулинсвязывающего белка, что приводит к снижению свободного тестостерона. Использование КОК в послеоперационном периоде, кроме вышеперечисленного, способствует снижению вероятности возникновения воспалительной реакции органов малого таза за счет инфекции извне. Это обусловлено суммарным действием КОК: сгущение цервикальной слизи препятствует попаданию бактерий к внутренним половым органам, истонченный эндометрий и малое количество крови во время менструации не создают условий, способствующей росту и размножению бактерий [3,6].

Необходимость использования КОК у пациенток, после органосохраняющих операций по поводу ЭБ оправдана их стимулирующим влиянием на регенеративные процессы в половой системе. Эстрогены, входящие в состав оральных контрацептивов, способствуют активации процессов пролиферации слизистой оболочки маточных труб и улучшению их кровоснабжения. Было установлено, что период, необходимый для репарации поврежденного эпителия маточной трубы после сальпинготомии составляет 6 месяцев [4].

Сочетанный прием мастодиона (препарата с допаминергическим действием) с КОК купирует гиперпролактинемию, имеющую место у пациенток как после органосохраняющих, так и после радикальных операций.

Выводы

1. В послеоперационном периоде у больных с ЭБ развивается дисфункция эндокринной системы как результат срыва адаптации к формирующейся беременности и реакции на операционную травму.
2. Степень дисфункции эндокринной системы более выражена у больных после радикального хирургического лечения в сравнении с пациентками, перенесшими органосохраняющее оперативное вмешательство, когда удаляется плодное яйцо и сохраняется маточная труба.

3. Назначение КОК и мастодинона в течение 3 – 4 месяцев после операции у больных с ЭБ является профилактической мерой развития эндокринопатий и вторичного бесплодия.

Литература

1. Безнощенко, Г.Б. Проблема оперированного органа в гинекологии / Г.Б. Безнощенко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – Т.3. – №2. – С. 28-33.
2. Дивакова, Т.С. Роль эндоскопической хирургии в лечении больных с трубной беременностью / Т.С. Дивакова, Ю.А. Сачек // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2005. – Т.4. – №2. – С. 40-46.
3. Савельева, И.С. Комбинированная оральная контрацепция как профилактика аборта и лечение его осложнений / И.С. Савельева // Гинекология. – 2002. – Т.4. – №3. – С. 107-111.
4. Внематочная беременность / А.Н. Стрижаков [и др.]. – М.: Медицина», 1998.
5. Шахламова, М.Н. К вопросу о гормональной контрацепции / М.Н. Шахламова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т.2. – №2. – С. 70 - 76.
6. Parker, J. Laparoscopic surgical treatment of ectopic pregnancy: salpingectomy or salpingostomy? / J. Parker, A. Bisits // Aust N Z J. Bisits Obstet. Gynaecol. – 1997. – № 37(1). – P.115-117.