

Корреляционные параллели между патоморфологической картиной рубца на матке и содержанием эндотелина-1 в крови беременных с рубцом на матке

З.М. Мамытбекова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии, Алматы Казахстан

Определена корреляционная зависимость патоморфологического состояния рубца на матке во время беременности и показателя эндотелина-1 в крови. Проведено исследование биоптата из зоны ранее произведённого разреза у 57 беременных с рубцом на матке родоразрешённых с помощью операции кесарево сечение. В 1-й группе (n = 27) беременных с патоморфологической картиной несостоятельного рубца на матке эндотелин-1 на сроке 36–38 недель составил $2,9 \pm 0,228$ фмоль/мл, во время операции кесарево сечение – $6,5 \pm 1,05$ фмоль/мл, на 5-е сутки после операции – $6,8 \pm 1,35$ фмоль/мл. Во 2-й группе пациенток (n = 30) с патоморфологической картиной состоятельного рубца эндотелин-1 на сроке 36–38 недель составил $0,43 \pm 0,023$ фмоль/мл, во время операции кесарево сечение – $5,8 \pm 0,21$ фмоль/мл, на 5-е сутки после операции – $5,4 \pm 0,94$ фмоль/мл. Параметры эндотелина-1 в крови беременных с рубцом на матке на сроке 36–38 недель могут быть использованы для диагностики состояния рубца на матке.

Ключевые слова: беременность, кесарево сечение, эндотелин-1, рубец на матке.

Операция кесарево сечение является самой распространённой в акушерстве [1–4]. Частота кесарева сечения в странах СНГ за последние 25 лет увеличилась в более чем в два раза, не имеет тенденции к снижению и составляет, по данным разных авторов, от 11 до 29 %, достигая 40 % и более в перинатальных центрах [5–7]. Доказано, что от 30 до 80 % женщин, перенесших кесарево сечение, могут рожать через естественные пути с благоприятным исходом как для матери, так и для плода [8]. Возможность родов через естественные родовые пути при рубце на матке определяется состоятельностью рубца на матке. Эндотелин-1 (Э-1) является диагностическим маркером процессов инволюции, реорганизации и деструкции коллагенов и эластонов соединительной ткани рубца (Bakker E.N.; Van Bavel E. и др., 2004). Клиническая значимость Э-1 и разнообразие его физиологических и патологических реакций определяется наличием соответствую-

ющих рецепторов в эндотелии большинства тканей и органов и сопряженностью его действия с разнообразными физиологически активными соединениями. Мы посчитали интересным исследовать значение Э-1 на активность репаративных процессов у беременных с рубцом на матке.

Материал и методы

С целью изучения процессов репарации и регенерации ткани проведено исследование биоптата из зоны ранее произведённого разреза у 57 беременных с рубцом на матке родоразрешённых с помощью операции кесарево сечение. На сроке 36–38 недель беременности, в момент операции и на 5-е сутки после операции производили забор крови с определением содержания Э-1. У пациенток уровень эндотелина-1 сопоставляли с патоморфологической картиной кусочков миометрия с области рубца, полученных интраоперационно.

Биохимические метод: эндотелин-1 определяли на иммуноферментном анализаторе «Autos» с использованием диагностических тест-наборов «Biomedica» ENDOTELIN, Канада и выражали в фмоль/мл. Метод основан на принципе «Сэндвича». Высокоспецифическое мышинное моноклональное антитело к эндотелину-1 иммобилизовано на лунке, второе моноклональное мышинное антитело, несущее ковалентносвязанную пероксидазу хрена, используется как провоцирующий агент.

Патоморфологическому исследованию подлежали участки миометрия с нижнего сегмента матки при иссечении рубца размером $0,4 \times 0,6$ см, полученных интраоперационно у женщин, которым было проведено повторное кесарево сечение. Материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Обзорные срезы ткани окрашивали гематоксилин эозином как наиболее распространённого метода, позволяющего установить отношения между клеточными и экстрацеллюлярными структурами. Метод двойной: гематоксилин – основной краситель, окрашивает ядра клеток в синий цвет; эозин – кислый краситель, окрашивает цитоплазму и внеклеточные структуры в розовый цвет.

Для отделения мышечной ткани от соединительной среды окрашивали по Ван-Гизону с применением гематоксилина и нитрофуксина. При этом методе соединительная ткань приобретает красный цвет, ядра – чёрный, мышечные волокна – желто-зелёный. С помощью окраски по Маллори в комбинации с метиловым кармином Орта коллагеновые волокна окрашивались в тёмно-синий цвет; ядра, эритроциты, эластические волокна – в красный, амилоид и гиалин – в синий, мышечная ткань – в оранжевый.

Статистические методы исследования: дисперсионный анализ, непараметрические методы статистической обработки данных (Максимум-критерий, оценка однородности по критерию Кохрена, коэффициент ранговой корреляции Спирмена) [9].

Результаты и обсуждение

По данным патоморфологического исследования, данный контингент исследуемых был разделён на две группы.

Первая группа – 27 (48 %) пациенток, срезы рубца которых представлены зрелой грубоволокнистой соединительной тканью, иногда с признаками гиалиноза и содержанием большого количества различных сосудов с гипертрофированной интимой. При несостоятельном рубце на матке, наряду с нормальными гладкомышечными клетками звездчатой формы, обнаруживались гипертрофированные миоциты с увеличенным ядром, определялись бледно-розовые гипотрофированные гладкомышечные клетки со смещённым ядром, мы-

печные пучки располагались атипично в виде петлевых и концентрических структур, между мышечными пучками разрасталась соединительная ткань, в которой преобладали коллагеновые волокна над эластоновыми, окрашенные в интенсивно синий цвет при окраске по Маллори. Поперечные срезы сосудов были облитерированы гипертрофированной интимой, к тому же в местах истончения и выраженных макроскопических дефектов обнаруживались очаги микрокровоизлияний. В четырёх случаях были выявлены фрагменты кетгутовых нитей с лимфоидной инфильтрацией и гигантскими многоядерными фибробластами. У пациенток с несостоятельным рубцом был крупноочаговый склероз с обширными полями соединительной ткани и единичными гладкомышечными клетками.

Вторая группа – 30 (52 %) пациенток, у которых рубец представлен в основном мышечными пучками с тонкими прослойками соединительной ткани, т. е. с патоморфологической картиной сетчатого склероза, причём отношение эластических волокон к коллагеновым было 2 : 1 соответственно, по Меллори они окрашивались в красный цвет, васкуляризация полностью восстановлена в 82 %, отмечалось множество мелких сосудов с нормальной интимой. Имелись незначительные изменения стенок сосудов с небольшим субинтиминальным утолщением, но с широким поперечным просветом типа синусоида. Эта адаптационная перестройка сосудов демонстрировала хорошее кровоснабжение в области рубца, что резко отличала состоятельные рубцы от предыдущей группы, где преобладала редукция кровотока. Также у семи пациенток выявлено упорядоченная послойная позиция мышечных пучков с относительно редкими соединительнотканными образованиями и с высокой степенью васкуляризации, в основном за счёт обильного развития капиллярной сети.

Основным показателем состоятельности рубца является достаточная мускуляризация бывшего разреза на матке: соотношение относительного объёма мышечной ткани и фиброзной ткани (ОМТ/ФТ) – 4 : 1.

С помощью дисперсионного статистического анализа проверили выполнение нормального закона распределения 57 значений Э-1 (среднее – 1,72857142857143, стандартное отклонение – 0,2125320240046). Значения были упорядочены по возрастанию и разбиты на 6 интервалов. Для каждого интервала было рассчитано теоретическое количество точек (которые должны попасть в данный интервал) с помощью интеграла функции Гаусса.

Вычислена тестовая статистика: 12,7510431870323, она больше табличного значения хи-квадрат распределения ($\chi^2_{p=0,95, f=3} = 7,81$) – вывод: данные не подчиняются нормальному закону распределения.

Так как данные не подчиняются нормальному закону распределения, нами были использованы непараметрические методы статистического анализа. Оценка однородности по критерию Кохрена: отношение максимальной дисперсии к сумме дисперсий $1,2 / 4,86 = 0,246913580246914$. Оно меньше таблич-

Таблица 1. Динамика уровня эндотелина-1 в исследуемых группах			
Исследуемые группы	Эндотелин-1, фмоль/мл		
	36–38 недель	Во время родоразрешения	На 5-е сутки
1-я группа (n = 27)	2,9 ± 0,228*#	6,5 ± 1,05#	6,8 ± 1,35
2-я группа (n = 30)	0,43 ± 0,023*	5,8 ± 0,21	5,4 ± 0,94

Примечание. # – $p < 0,05$; * – $p < 0,001$.

ного значения критерия Кохрена $G_{(n=10, f=2)} = 0,445$, следовательно, дисперсии однородны (табл. 1).

Рассчитывали Максимум-критерий – это непараметрический метод, используемый для оценки значимости различий двух связанных совокупностей наблюдений. Различия в содержании Э-1 в крови обследованных на сроке 36–38 недель беременности и в момент операции кесарева сечения достоверны ($n = 6, p < 0,05$). Различия в содержании Э-1 в крови обследованных на сроке 36–38 недель беременности 1-й группы и 2-й группы достоверны ($n = 10, p < 0,001$).

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена – непараметрический метод, который использовали с целью статистического изучения связи между отношением ОМТ/ФТ и содержанием Э-1 в крови пациенток в 36–38 недель беременности и во время кесарева сечения. В этом случае определяется фактическая степень параллелизма между двумя количественными рядами изучаемых признаков и даётся оценка тесноты установленной связи с помощью количественно выраженного коэффициента.

Практический расчёт коэффициента ранговой корреляции Спирмена включает следующие этапы:

1. Сопоставление каждому из признаков их порядкового номера (ранг) по возрастанию (или убыванию).
2. Определение разности рангов каждой пары сопоставляемых значений.
3. Возведение в квадрат каждой разности и суммирование полученные результатов.
4. Вычисление коэффициента корреляции рангов (r) по формуле: $= 1 - 6 \sum dxd / n(n^3 - 1)$, где $\sum dxd$ – сумма квадратов разностей рангов, а n – число парных наблюдений.

При использовании коэффициента ранговой корреляции условно оценивают тесноту связи между признаками, считая значения коэффициента равные 0,3 и менее – показателями слабой связи; значения более 0,4, но менее 0,7 – показателями умеренной связи, а значения 0,7 и более – показателями высокой связи.

Мощность коэффициента ранговой корреляции Спирмена несколько уступает мощности параметрического коэффициента корреляции.

Коэффициент ранговой корреляции применяют при наличии небольшого количества наблюдений. Данный метод может быть использован не только для количественно выраженных данных, но также и в случаях, когда регистрируемые значения определяются описательными признаками различной интенсивности (табл. 2, 3).

Таблица 2. Ранги отношения ОМТ/ФТ и содержание Э-1 в крови в 36–38 недель беременности																
Содержание Э-1, фмоль/мл	3,2	2,23	1,34	0,54	2,9	2,1	1,8	0,32	4,22	3,43	1,8	0,3	1,9	1,36	0,34	0,2
ОМТ/ФТ	1/1	2/1	3/1	4/1	1/1	2/1	3/1	4/1	1/1	2/1	3/1	4/1	1/1	2/1	3/1	4/1

Результат: $r = -0,79, p < 0,001$.

Таблица 3. Ранги отношения ОМТ/ФТ и содержание Э-1 в крови во время операции кесарева сечение																
Содержание Э-1, фмоль/мл	5,64	5,3	4,32	4,8	7,26	4,5	5,06	4,48	5,09	4,47	8,03	5,5	6,4	7,36	4,4	3,82
ОМТ/ФТ	1/1	2/1	3/1	4/1	1/1	2/1	3/1	4/1	1/1	2/1	3/1	4/1	1/1	2/1	3/1	4/1

Результат: $r = -0,47, p > 0,05$

Полученный коэффициент корреляции рангов Спирмена является достоверным. Он свидетельствует о наличии сильной отрицательной корреляционной связи между содержанием эндотелина-1 в крови в 36–38 недель беременности и соотношением ОМТ/ФТ.

Полученный коэффициент корреляции рангов Спирмена является недостоверным. Он свидетельствует о наличии умеренной отрицательной корреляционной связи между соотношением ОМТ/ФТ и содержанием эндотелина-1 во время оперативного родоразрешения.

Таким образом, проведённые исследования показали достоверное ($p < 0,001$) существование высокой отрицательной корреляционной связи ($r = -0,79$) между отношением объёма мышечной ткани к фиброзной ткани при патоморфологической оценке биоптата с области рубца и содержанием эндотелина-1 в крови пациенток с рубцом на матке на сроке 36–38 недель беременности. Однако корреляционная связь между отношением объёма мышечной ткани к фиброзной ткани и содержанием эндотелина-1 в крови пациенток с рубцом на матке во время операции кесарева сечения определилась как недостоверная ($p > 0,05$), умеренно-отрицательная ($r = -0,47$). Использование критериев оценок показателя эндотелина-1 будет способствовать повыше-

нию качества диагностики несостоятельного рубца на матке во время беременности.

Литература

1. Абрамченко В.В. Пути снижения абдоминального родоразрешения // Журнал акушерства и женских болезней. 2000; XLIX: 2: 69–74.
2. Ананьев В.Е., Побединский Н.М. Повторное кесарево сечение в современном акушерстве // Акушерство и гинекология. 2003; 3: 61–63.
3. Баев О.Р. Снижение травматичности оперативного вмешательства – перспективное направление развития техники кесарева сечения. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М.: 2004; 24–25.
4. Водяник Н.Д., Ядрова Н.А., Данилов Н.Н. К вопросу о беременности и родах у женщин с рубцом на матке. Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». М.: 2005; 42–43.
5. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н., Логутова Л.С. и др. Изменения уровня прогестерона в плазме крови как дополнительный признак несостоятельности рубца на матке. Материалы III Российского форума «Мать и дитя». М.: 2001; 36.
6. Иванова О.Г., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др. Кесарево сечение в анамнезе. Выбор метода родоразрешения // Акушерство и гинекология. 2003; 2: 29–32.
7. Комиссарова Л.М., Чернуха Е.А., Пучко Т.К. Оптимизация кесарева сечения // Акушерство и гинекология. 2000; 1: 14–16.
8. King E., Lahiri K., Sarno A.Jr., Veridiano N.P. et al. // Lancet. 1996; 347: Issue 8997: 187: 4p: 3 charts.
9. С. Гланц. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1998; 459.