

На правах рукописи

Хохлова Регина Робертовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МИОМЭКТОМИИ У ЖЕНЩИН,
ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград-2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии института НМФО

Ткаченко Людмила Владимировна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Куценко Ирина Игоревна

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последиplomного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Дикарева Людмила Васильевна

Ведущая организация: Ростовский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в ____ часов на заседании Диссертационного совета Д **208.008.10** при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ (400131 г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1) и на сайте www.volgmed.ru, а с авторефератом – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Миома матки (ММ) является одной из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов [А.Л.Тихомиров, 2016; Л.В.Адамян, 2017, С.А. Леваков, 2019; S.Pedraza, 2013; J.Donnez, 2018], а проблема хирургического лечения ММ в репродуктивном возрасте является одной из актуальных проблем современной оперативной гинекологии [И.И. Куценко, 2020; Л.В. Дикарева, 2019; А.А. Попов, 2019; В.Ф. Беженарь, 2018].

ММ значительно нарушает качество жизни пациенток ввиду болевого синдрома и гиперполименореи, а также приводит к нарушению фертильности. При этом первичное бесплодие выявляется в 18-56% случаев; привычным невынашиванием страдают от 15 до 22%; частота спонтанных аборт до миомэктомии составляет около 40%, а после – около 20% [А.И. Давыдов, 2018; А.А. Малышева, В.Б. Цхай, 2019].

Учитывая увеличение числа больных ММ среди женщин репродуктивного возраста на этапе планирования беременности, в лечении стали преобладать органосохраняющие пластические операции – миомэктомии [Bo Seong Yun, 2015; Ung Lim Teo, 2019; S.C. Khaw, 2020].

Степень разработанности темы. Несмотря на активное внедрение в хирургическую практику лапароскопического доступа, в структуре осложнений оперативной гинекологии одно из ведущих мест занимает спаечная болезнь органов малого таза [В.А.Бурлев, 2015; Е.Ф.Кира, 2016; Л.В.Адамян, 2017; М.Аrdovino, 2013; Leugi Nappi et al, 2018]. Накопленные знания о процессе локального адгезиолизиса доказывают, что только лишь усовершенствование хирургических техник не может привести к желаемому клиническому результату, так как спайкообразование сложный полиэтиологический процесс.

Развитие спаечного процесса (СП) приводит не только к ухудшению качества жизни больных из-за выраженного болевого синдрома, но и к возникновению трубно-перитонеального бесплодия у пациенток репродуктивного возраста в 15-20

% случаев, а по данным центров вспомогательных репродуктивных технологий – до 56%.

Таким образом, сохранение и реализация репродуктивной функции у женщин репродуктивного возраста после оперативного лечения ММ является важной и приоритетной задачей для практикующего врача. При этом проблема профилактики спайкообразования, как этапа реабилитации репродуктивной функции после миомэктомии, приобретает особую значимость с точки зрения персонализированного подхода к лечению женщин, планирующих беременность.

Цель исследования: повышение эффективности миомэктомии у женщин, планирующих беременность, посредством профилактики СП, как раннего этапа реабилитации репродуктивной функции женщин.

Задачи исследования:

1. На основании данных ретроспективного анализа выявить факторы риска развития и прогрессирования ММ у женщин репродуктивного возраста Волгоградского региона.
2. Выявить основные факторы, способствующие образованию СП в полости малого таза у пациенток с ММ.
3. Изучить состояние аутоиммунитета и оценить значимость выявленных уровней регуляторных аутоантител (ауто-АТ) в качестве биомолекулярных предикторов СП и прогрессирования ММ.
4. Обосновать и разработать способ профилактики СП после миомэктомии.
5. Оценить эффективность миомэктомии с использованием разработанного способа профилактики СП с позиции повышения репродуктивного потенциала исследуемой когорты пациенток.
6. Изучить параметры профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК у пациенток с различными клиническими вариантами течения миомной болезни, сопоставить их с морфологическими, иммуногистохимическими (ИГХ) типами миоматозных узлов и обосновать назначение противорецидивной терапии после миомэктомии.

7. Разработать методические рекомендации по профилактике спайкообразования и рецидива после миомэктомии у пациенток репродуктивного возраста и внедрить в практику учреждений здравоохранения.

Научная новизна работы. На основе ранее установленных патогенетических механизмов спайкообразования разработан «Способ профилактики спаечной болезни после миомэктомии» (приоритетная справка на изобретение № 2019103898 от 13.02.2019).

Впервые установлена сильная корреляционная связь между средним содержанием уровней ауто-АТ к двуспиральной ДНК при пролиферирующей ММ и миоме, не имеющей тенденции к росту. Полученные данные свидетельствуют о том, что определение содержания уровней ауто-АТ к двуспиральной ДНК может быть использовано в качестве маркера прогнозирования роста ММ.

Впервые установлена взаимосвязь между гиперпродукцией профилей ауто-АТ к коллагену в когорте пациенток с ММ, которым ранее были проведены хирургические вмешательства, и пациенткам без операций в анамнезе, что может быть использовано в качестве биомолекулярного маркера рубцово-спаечного процесса у пациенток после миомэктомии.

Практическая значимость работы

1. Внедрение комплексного способа профилактики спайкообразования при миомэктомии позволило снизить интраоперационную кровопотерю на 32,5%, продолжительности операции на 20%, частоту обнаружения спаечного процесса на 20,8%, что обеспечило повышение частоты наступления беременности на 34,5%.

2. Установленная взаимосвязь между клинико-анамнестическими данными течения миомной болезни в совокупности с результатами УЗИ ОМТ и дефицитом профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК, а также гистологическими характеристиками ЛМ в совокупности со значениями маркера пролиферации Ki-67 и экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER- α , PR) обосновывают назначение противорецидивной гормональной терапии после миомэктомии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Факторами риска развития ММ являются: наследственная предрасположенность; раннее менархе; обильные и длительные менструации с периода менархе. Среди экстрагенитальной патологии у пациенток с ММ доминировали эндокринно-метаболические заболевания в виде ожирения, гипотиреоза и артериальной гипертензии (АГ), свидетельствующие о несостоятельности нейроэндокринной системы.

2. Установлено, что на характер и распространенность СП у пациенток с ММ оказывали факты ранее перенесенных оперативных вмешательств по поводу заболеваний органов малого таза и брюшной полости, а также воспалительные заболевания органов малого таза. Гиперпродукция профилей ауто-АТ к коллагену у пациенток с ранее перенесенными оперативными вмешательствами в анамнезе может использоваться в качестве биомолекулярного маркера рубцово-спаечного процесса.

3. Особенности клинического течения ММ коррелировали с различными вариантами морфологических типов миоматозных узлов. Установленная взаимосвязь между дефицитом профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК, значениями маркера Ki-67 и экспрессией рецепторов стероидных гормонов (ER- α , PR) может быть использована в качестве маркера прогнозирования роста ММ и является обоснованием для назначения противорецидивной терапии после миомэктомии.

4. Проведение миомэктомии с использованием способа профилактики спаечной болезни позволяет снизить интраоперационную кровопотерю, длительность операции, частоту послеоперационных осложнений и обеспечить формирование полноценного рубца на матке. Комплексная прегравидарная подготовка у пациенток с ММ с использованием способа профилактики СП после миомэктомии позволила повысить частоту наступления спонтанной беременности.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация

диспансеризации беременных и гинекологических больных» и п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Внедрение в практику. Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии института НМФО ВолгГМУ и внедрены в практическую работу гинекологических отделений ГБУЗ ВОКПЦ №2, Клиники №1 ВолгГМУ и ГУЗ КБСМП № 5 г. Волгограда.

Апробация работы. Результаты исследований и основные положения диссертации доложены на XVIII, XIX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» и VI, VII Съездах акушеров-гинекологов России (Москва, 2017, 2018); на XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2019); на XII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»(Сочи, 2019); на Региональных научно-практических конференциях «Репродуктивная эндокринология» (Волгоград, 2018,2019,2020).

Публикации автора по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах базы данных Scopus, 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук. Получена приоритетная справка на изобретение: «Способ профилактики спаечной болезни после миомэктомии» (№ 2019103898 от 13.02.2019).

Структура и объем диссертации. Работа представлена на 158 страницах машинописного текста и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты и обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации и библиографический список из 215 источников (отечественных – 106, иностранных – 109). Текст иллюстрирован 20 таблицами и 21 рисунком.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования. Представленная диссертационная работа выполнялась на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии института НМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России» (заведующий кафедрой -д.м.н., профессор Л.В. Ткаченко).

Первый этап работы проведен в дизайне рандомизированного контролируемого открытого исследования. Объектом клинического исследования явились 164 пациентки, в возрасте от 18 до 45 лет, поступившие в гинекологические отделения за период с 2015 по 2017 гг. для проведения плановой миомэктомии и 30 женщин без ММ составившие группу контроля.

Пациентки с ММ были разделены на 2 группы: I основную группу составили 84 пациентки (N=84), у которых при миомэктомии применялся разработанный нами комплексный метод периоперационной профилактики СП и II группа сравнения, где выполнена миомэктомия с применением противовоспалительного препарата Мезогель (рис.1). Все пациентки дали информированное согласие на участие в данном исследовании. План исследования был одобрен Региональным независимым этическим комитетом ГУ ВМНЦ (выписка из протокола № 241-2016 от 01.02.2016 г.).

Критериями включения в исследование явились: возраст пациенток от 18 до 45 лет; наличие показаний к миомэктомии (наличие не менее одного миоматозного узла > 4 -5см, миоматозные узлы 2, 3, 4, 5, 6 и 7-го типа по классификации FIGO); бесплодие или невынашивание, обусловленное миомной болезнью, при отсутствии других причин; желание женщины реализовать репродуктивную функцию; отсутствие морфологически верифицированной атипичической гиперплазии эндометрия; отсутствие тяжелых форм экстрагенитальной патологии.

Критерии исключения: пациентки, не соответствующие возрасту 18-45 лет; пациентки, у которых миома не препятствовала наступлению и вынашиванию беременности и имела небольшие размеры опухоли (< 4 см, миоматозный узлы 0 и 1 тип по классификации FIGO); отсутствие заинтересованности в реализации репродуктивной функции.

ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



Рисунок 1 Дизайн исследования

Методы исследования

1. Клинические методы: сбор анамнеза, индекс массы тела (ИМТ).
2. Лабораторные методы: общий анализ крови, гемостазиограмма, исследование аутоиммунитета.
3. Инструментальные методы: ЭКГ, флюорография, УЗИ и МРТ органов малого таза, лапароскопия, лапаротомия, ГСГ.
4. Морфологические методы: гистологическое, ИГХ исследование удаленных образцов миомы.

Статистическая обработка полученных данных

Статистический анализ полученных материалов проведен с использованием программы Statistica 10.0. После анализа распределения количественных данных на соответствие нормальному, рассчитывались статистические критерии с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических методов (критерий Вилкоксона, U-критерий Манна-Уитни). Теснота связи между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, определялась при использовании коэффициента корреляции Пирсона. Для номинальных данных определялась значимость различий с использованием

критериев χ^2 Пирсона, χ^2 Мак-Немара. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовались показатели ОШ и ОР. Статистически значимым различием групп исследования считали при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Установлено, что средний возраст обследуемых пациенток с ММ составил 33.80 ± 0.92 лет, т.е. возраст возникновения ММ приходится на ранний репродуктивный возраст (до 35 лет – 53%), что дает основание утверждать о генетической предрасположенности опухолевого роста. В нашем исследовании отягощенный семейный анамнез как фактор риска развития ММ выявлен у 38 (23,2%) пациенток ($\chi^2=5.04$, $p < 0.05$; ОШ 9.2 95%ДИ 1.2;69.6). Установленные факты подтверждают данные генетической предрасположенности к развитию ММ, которые доказаны эпидемиологическими и цитогенетическими исследованиями.

Полученные данные о характере менструальной функции у пациенток с ММ позволяют сделать вывод, что у 26,7% пациенток имеется раннее менархе, что можно считать фактором риска развития ММ ($\chi^2=4.6$, $p < 0.05$; ОШ 5.1 95%ДИ 1.1;22.4). Выявлено, что 28,5% пациенток с отмечали болезненные менструации с периода менархе, сопровождающиеся нарушением общего состояния. В группе контроля только 2 (6,6%) пациентки отмечали болезненные менструации ($\chi^2=7.42$, $p < 0.05$; ОШ 11.6 95%ДИ 1.5;47.2). Детальный анализ менструальной функции пациенток показал, что 43,2% пациенток за 2-4 года до диагностирования ММ отмечали аномальные маточные кровотечения по типу обильных менструальных кровотечений (ОМК) ($\chi^2=17.9$, $p < 0.001$; ОР 13.4 95%ДИ 1.9;93).

Исследование экстрагенитальной патологии установило, что пациентки с ММ 130 (79,2%) в два раза чаще страдали нарушением жирового обмена, чем пациентки из контрольной группы – 11 (36.6%). Гипотиреоз обнаружен у 6,7% пациенток, в группе контроля не выявлен. Артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 31,7% женщин, в группе контроле – у 6,6%, что свидетельствует о несостоятельности нейроэндокринной системы и может служить неблагоприятным фоном для возникновения ММ (табл.1).

**Структура экстрагенитальной патологии у обследуемых пациенток
(частота нозологических форм превышает число пациенток за счет
сочетания патологии)**

Экстрагенитальные заболевания	Пациентки с миомой матки (n=164)		Контрольная группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Эндокринные заболевания	4	2,4	-	-
1. Аутоиммунный тиреодит	11	6,7	-	-
2. Гипотиреоз				
3. Нарушение жирового обмена:	130*	79.2	11*	36.6
Предожирение ИМТ 25-30	78	47.5	9	30
Ожирение 1 ст. ИМТ 30-35	36	21,9	2	6.6
Ожирение 2 ст. ИМТ 35-40	16	9,7	-	-
Сердечно-сосудистые заболевания	61	37,1	8	20
1. Гипертоническая болезнь	52	31,7	2	6.6
2. Варикозная болезнь	9	5,4	4	13.3

* $p < 0.001$ между группой пациенток с миомой матки и группой контроля

Изучая структуру гинекологической патологии у пациенток в сравниваемых группах установлено, что в анамнезе пациенток с ММ ВЗОМТ обнаружены у 54,17% пациенток. В группе контроля данная патология обнаружена лишь у 13,3% пациенток.

Среди пациенток с ММ обнаружены нарушения репродуктивной функции: бесплодие – у 32,9% пациенток и невынашивание беременности – у 4,87% ($\chi^2=16.4$, $p < 0.001$; ОШ 9.0 95%ДИ 4.1;10,8).

Наличие анамнестических фактов травматизации эндометрия посредством многократного искусственного прерывания беременности у 36% пациенток с ММ, против 16,6% пациенток контрольной группы могут быть отнесены к триггерам опухолевой трансформации миометрия.

Установлено, что простая гиперплазия эндометрия (ГПЭ), подтвержденная гистологически, выявлена у 25% пациенток с ММ, что свидетельствует о системном характере поражения матки при сочетанных гиперпластических заболеваниях эндо- и миометрия. Наружный генитальный эндометриоз и

аденомиоз (А) был диагностирован у 11,5% женщин, что подтверждает факт высокой частоты сочетания доброкачественных гиперпролиферативных заболеваний матки. Среди пациенток контрольной группы сочетанные доброкачественные гиперплазии матки не обнаружены.

Таблица 2

Характер и частота гинекологической патологии у обследованных пациенток (частота гинекологических заболеваний превышает число пациенток за счет сочетания патологии)

Гинекологическое заболевание	Группы пациентов						
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=80)		Контрольная группа (n=30)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Патология шейки матки	43*	51,1	39*	48,75	4*	13,3	
Хронический эндометрит	37*	44	35*	43,75	-*	-	
ВЗОМТ	48*	57,1	41*	51,25	4*	13,3	
Гиперпластические процессы эндометрия	22**	26,1	19**	23,75	-**	-	
Наружный генитальный эндометриоз/ аденомиоз	12	14,2	7	8,75	-	-	
Заболевания молочной железы	22**	26,1	15**	18,75	3**	10	
Привычное невынашивание беременности	5	5,9	3	3,75	-	-	
Бесплодие	первичное	11**	13,1	9**	11,25**	1**	3,33
	вторичное	18**	21,4	16**	20**	-	--

* $p < 0.001$ между группой пациенток с миомой матки и группой контроля

** $p < 0.05$ между группой пациенток с миомой матки и группой контроля

По данным УЗ-исследования + МРТ, у обследуемых пациенток из обеих групп преобладала множественная ММ с узлами, имеющими интрамуральную локализацию (51,8%), субсерозную или интралигаментарную (10%). При этом у каждой третьей пациентки диагностированы интрамуральные узлы с центрипетальным ростом или субмукозные миоматозные узлы (38,1%) (рис.2).



Рисунок 2 Локализация миоматозных узлов

Обращает внимание более низкое содержание профилей ($p < 0,05$) ауто-АТ к двуспиральной ДНК в когорте пациенток с пролиферирующей ММ, со множеством миоматозных узлов и рецидивом заболевания ($-30,84 \pm 6,41\%$) с женщинами, у которых быстрого роста миоматозных узлов не диагностировано ($-13,24 \pm 4,31\%$) и с пациентками контрольной группы ($-4,02 \pm 1,16\%$). Нами установлена сильная корреляционная связь между средним содержанием профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК при пролиферирующей ММ и миоме, не имеющей тенденции к быстрому росту ($r = 0,764$, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что определение содержания уровней ауто-АТ к двуспиральной ДНК в сыворотке крови может быть использовано в качестве маркера прогнозирования роста ММ и определения тактики противорецидивной терапии (рис.3).

В ходе исследования выявлены различия ($p < 0,05$) профилей ауто-АТ к коллагену в когорте пациенток с ММ, которые ранее не имели хирургических операций ($2,21 \pm 0,44\%$) и женщинами группы контроля ($2,06 \pm 0,41\%$) ($p > 0,05$). Однако уровень ауто-АТ к коллагену у пациенток с ММ, которым ранее были проведены хирургические операции был значительно выше и составил, в среднем, ($12,08 \pm 3,24\%$) ($p > 0,05$), что может быть использовано в качестве биомолекулярного маркера рубцово-спаечного процесса у пациенток после миомэктомии (рис.3)

Нами проанализированы наиболее часто встречающиеся особенности при выполнении миомэктомии разными оперативными доступами.

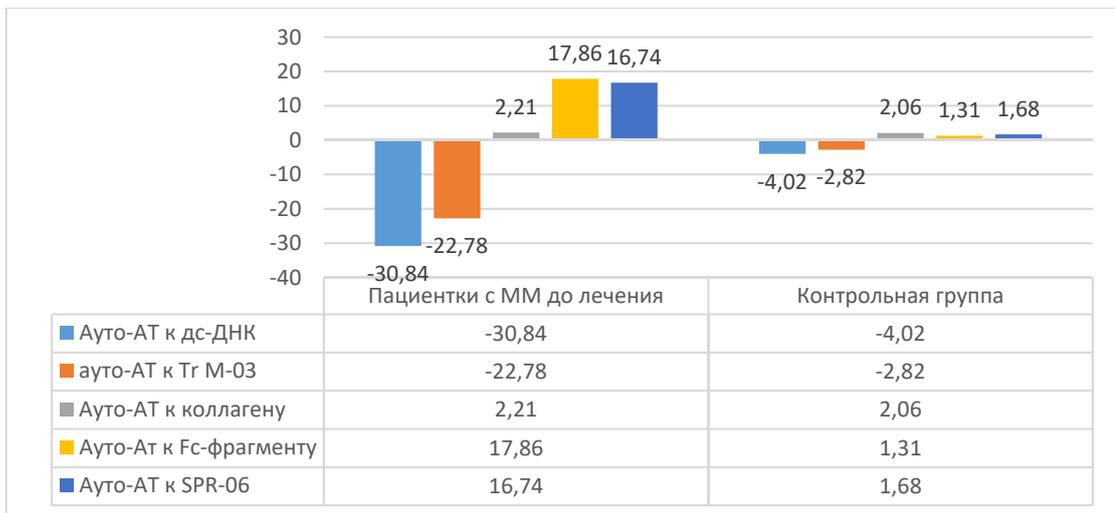


Рисунок 3 Параметры уровней ауто-АТ у пациенток с ММ до лечения и контрольной группой, %.

Лапароскопическим методом было удалено: в подгруппе ИБ – 94,5% узлов, в подгруппе ПБ – 91,6%, что связано со следующими техническими особенностями. Это отсутствие тактильной связи между руками хирурга и маткой, что весьма затрудняет вероятность нахождения и удаления интерстициальных узлов <1-2 см посредством лапароскопических манипуляторов. Это можно отнести к ярогенным факторам рецидивного роста миоматозных узлов. Однако при миомэктомии посредством лапаротомного доступа удалось интраоперационно удалить на 9% больше узлов, чем было диагностировано перед операцией. Это безусловно повышает эффективность данного оперативного доступа.

Интраоперационно при оценке степени распространенности СП, согласно критериям AFS, обнаружено следующее. Обширный СП 3-4 степени после лапаротомии миомэктомии (n=15) был отмечен у 40% пациенток; СП 1-2 степени – у 60% женщин; после перенесенных в анамнезе 2-х лапаротомий (n=5): СП 1-2 степени – у 40%; СП 3-4 степени – у 60% женщин. При сочетании в анамнезе 1 лапаротомии и 1 лапароскопии (n=11) обнаружено СП 1-2 степени у 72,7% больных; СП 3-4 степени – у 27,3% пациенток. Однако после операции кесарево сечение у 63,6% пациенток СП в малом тазу отсутствовал, что согласуется с данными научной литературы (рис.4).



Рисунок 4 Частота распространенности СП у пациенток, перенесших оперативные вмешательства (в зависимости от вида операции)

Изучение анамнеза пациенток с ММ установило, что 54,2% пациенток имели в анамнезе ВЗОМТ. Тяжелый СП 3-4 степени диагностирован у 14,6% пациенток, СП 1-2 степени – у 43,8% пациенток. При этом клинические проявления данного заболевания не отражали степени тяжести СП в малом тазу. СП отсутствовал у 41,5% пациентки (рис. 5).

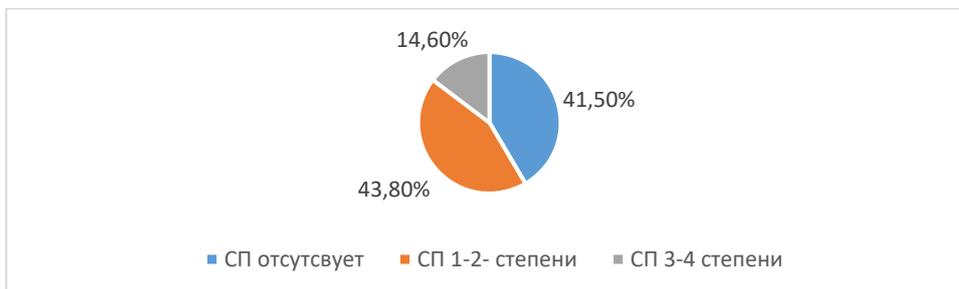


Рисунок 5 Характер и частота распространенности СП у пациенток с ММ и ВЗОМТ в анамнезе

В результате установлено, что применение транексамовой кислоты в дозировке 1000мг за 35-40 минут до миомэтомии способствовало уменьшению общей периоперационной кровопотери в группах лапаротомических миомэктомий на 30,9%, а в группах лапароскопических миомэктомий – на 34%, что привело к укорочению продолжительности операций на 20%.

Продолжительность температурной реакции в послеоперационном периоде у пациенток основной группы была меньше, чем у пациенток группы сравнения. В подгруппе IA она составила $2.46 \pm 0,09$ дня, в подгруппе IB – 0.41 ± 0.09 дня, в подгруппе IIА – 4.69 ± 0.07 дня, в подгруппе IIБ – 2.91 ± 0.07 дня ($p < 0,05$).

Число дней приема обезболивающих препаратов у пациенток подгруппы IA составило $2.85 \pm 0,07$ дня и $1.34 \pm 0,09$ дня в подгруппе IB, что было значительно меньше, чем в группе сравнения. Так в подгруппе IIА это показатель составил $5.73 \pm 0,14$ дня, в подгруппе – IIБ- 3.53 ± 0.11 дня ($p < 0,05$).

Дальнейший анализ течения послеоперационного периода показал, что в подгруппе IA у 1 (1,19%) пациентки на 1 сутки после операции было зафиксировано внутрибрюшное кровотечение, что было обусловлено наследственной тромбоцитопатией. Среди пациенток из подгруппы IIА обнаружено, что у 2 (2,5%) пациенток наблюдались случаи внутрибрюшного кровотечения. У 1 (1,25%) пациентки на 3 сутки после операции была зафиксирована подпапоневротическая гематома небольших размеров (110мл), что явилось следствием повышенной кровоточивости тканей и недостаточным гемостазом во время операции.

В результате изложения вышеперечисленных данных о действии препарата Транексам произошло сокращение послеоперационного койко-дня, который составил- 5.13 ± 0.05 дней в подгруппе IA и $3.19 \pm 0,07$ дня в подгруппе IB. В группе сравнения, где препарат Транексам не использовался, продолжительность койко-дня была больше и составила 7.06 ± 0.03 дня в подгруппе IIА и 4.98 ± 0.09 дня в подгруппе IIБ ($p < 0,05$).

Согласно патоморфологическим заключениям, среди общего числа удаленных миоматозных узлов (569) простая ЛМ была диагностирована в 94,2% образцах, клеточная ЛМ – в 1,75% образцах и миотически активные – 4,04% образцах. Особенности клинического течения ММ варьировали. Так для простой ЛМ типичными оказались: единичные или множественные узлы небольших размеров; субсерозная и субсерозно-интерстициальная локализация; медленный рост и стертая клиническая картина заболевания. Проллиферирующая ММ имела более яркую, даже «агрессивную» симптоматику за счет маточных кровотечений, приводящих к анемизации больных на фоне сопутствующего А, больших размеров матки и быстрого роста узлов. Следует отметить, что ЛМ с дистрофическими

изменениями и лимфоидной инфильтрацией преобладала в группе с рецидивами ММ и ее сочетанием с А.

Тактика ведения пациенток после миомэктомии при планировании беременности с целью профилактики рецидива ММ проводилась в 3 вариантах:

вариант 1 – резко ↓АТ к ДС-ДНК+ высокий Ki-67+ высокая экспрессия рецепторов ER-α и PR+ гистологический тип пролиферирующей ЛМ = терапия агонистами-ГнРГ на период 3-6 месяцев

вариант 2 – умеренное ↓АТ к ДС-ДНК + низкий уровень Ki-67+ умеренная экспрессия рецепторов ER-α и PR+ морфотипы простой ЛМ с отёком, некрозами или участками дистрофического полиморфизма = КОК с этинилэстрадиолом 0,03 мг+ диеногест 2 мг на период 6 месяцев

вариант 3 – незначительное ↓АТ к ДС-ДНК+ очень низкий Ki-67+min. экспрессия рецепторов ER-α и PR+ морфотипы узлов ЛМ без дистрофических изменений = контрацепция барьерными способами на период 6 месяцев

Результаты нашего исследования свидетельствовали о коррекции клинических симптомов ММ через 6 месяцев. Пациенток, страдающих маточными кровотечениями, в обеих группах выявлено не было, что доказывает высокую эффективность миомэктомии в купировании ОМК. Данный факт, возможно, свидетельствует о том, что ММ является самостоятельным и весьма значимым патогенетическим звеном в возникновении маточных кровотечений

Через 6 месяцев после миомэктомии болевой синдром в 2 раза чаще отметили пациентки группы сравнения, чем пациентки основной группы – 26,25% и 13,1% соответственно. Нарушение функции тазовых органов, характеризующееся кишечными расстройствами в виде запора и метеоризма, отметили 11,25% пациенток группы сравнения и только 2,38% пациентки основной группы. Данные симптомы являются патогномичным для СП в малого таза и косвенно указывает на недостаточную эффективность противоспаечных мероприятий у пациенток в группе сравнения.

Известно, что процесс репарации рубца на матке зависит от множества факторов, таких как, способ ушивания разреза на матке, качество шовного

материала, объем кровопотери и квалификация хирургов. При трансвагинальном УЗ- сканировании ОМТ через 6 месяцев после миомэктомии признаков несостоятельности рубцов на матке (образование локального истончения «ниши») ни у одной пациентки выявлено не было.

Проведенный через 6 месяцев анализ УЗ-признаков СП органов малого таза показал, что у пациенток основной группы спайкообразование уменьшилось на 20,8%. На рентгеновских снимках (ГСГ) незначительная деформация полости матки выявлена у 5 (6,25%) пациенток группы сравнения. У пациенток основной группы изменений формы и контуров матки не выявлено ($p < 0.05$). Среди пациенток основной группы частота непроходимости маточных труб составила 2,4%, а в группе сравнения -20,5%, что свидетельствует о недостаточной эффективности данного метода профилактики СП ($\chi^2=11.1$, $p < 0.001$; ОР 7.4 95%ДИ 1.7;31.5).

Изучение показателей аутоиммунитета в динамике через 6 месяцев обнаружило умеренное повышение ($p < 0,05$) среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК) у пациенток из группы сравнения на 9% и составило: $-19,71 \pm 5,82$ (до лечения: $(-28,74 \pm 4,12)$). Однако, у пациенток из основной группы обнаружено значимое повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК: $-7,52 \pm 1,54$ (до лечения: $-30,84 \pm 6,41$) ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание тот факт, что средние показатели профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК у пациенток из основной группы и группы контроля после лечения: $-4,02 \pm 1,16$ и $-7,52 \pm 1,54$ были сопоставимы ($p > 0,05$) (рис.), что косвенно доказывает необходимость проведения противорецидивной гормональной терапии после миомэктомии.

Проведение миомэктомии у пациенток группы сравнения не способствовало нормализации содержания профилей ауто-АТ к коллагену и составило $15,84 \pm 3,41$ в сравнении с показателями до лечения: $1,86 \pm 0,21$ ($p > 0,05$), что свидетельствовало о сохраняющемся рубцово-спаечном процессе у пациенток в данной когорте. Среди пациенток основной группы данный показатель статистически значимо не

изменялся ($p > 0.05$) и составил в среднем $3,40 \pm 0,32$ (до лечения: $2,81 \pm 0,44$), что указывает на высокую эффективность проводимой противоспаечной терапии.

В результате проведения комплексной прегравидарной подготовки в течение одного года после миомэктомии беременность наступила у 85,7% пациенток основной группы, что было выше на 28,2%, чем в группе сравнения, где беременность наступила только у 57,5% женщин ($\chi^2 = 16.04$, $p < 0.001$; ОР 11.3 95%ДИ 4.2;15.8).

Количество наступивших беременностей независимо от вида доступа миомэктомии оправдали наши ожидания. В группах лапаротомических миомэктомиий беременность наступила у 44 (85%) пациенток подгруппы IA, что было выше на 29%, чем в подгруппе IIА, где беременность наступила у 27 (56%) пациенток ($\chi^2 = 14.2$, $p < 0.001$; ОР 8.4 95%ДИ 2.6;22.3).

В группах лапароскопических миомэктомиий беременность наступила у 28 (87,5%) пациенток под группы IB, что было выше на 28,5%, чем у 19 (59%) пациенток подгруппы IIБ ($\chi^2 = 13.0$, $p < 0.001$; ОР 10.4 95%ДИ 2.4;10.6).

Успешным результатом профилактики СП после миомэктомии явилось наступление самостоятельной беременности у 64 (88,8%) женщин основной группы, что было выше на 34,5%, чем у 25 (54.3%) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 14.6$, $p < 0.001$; ОР 1.4 95%ДИ 1.2;1.8).

В программе ВРТ беременность наступила у 8 (11,1%) пациенток из основной группы, что было в 4 раза меньше, чем у 21 (45.6%) пациентки из группы сравнения ($\chi^2 = 9.2$, $p < 0.001$; ОР 0.6 95%ДИ 0.12;0.74). Следовательно, меньшему количеству женщин основной группы потребовался искусственный метод наступления беременности. Это еще раз подтверждает правильность выбранного нами метода поэтапной профилактики СП у женщин с ММ при оперативном лечении, а также его высокую эффективность.

Повышение фертильности в 1,5 раза, частоты наступления самостоятельной беременности на 34,5%, полученные в ходе исследования, позволяют считать научно-обоснованным проведение комплексной прегравидарной подготовки у

пациенток с ММ с использованием разработанного нами комплексного способа профилактики СП после миомэктомии.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска возникновения ММ у обследованных пациенток являются наследственная предрасположенность – у 23,2%; раннее менархе – у 26,7%; длительные менструации с периода менархе – у 37,8%, с болевым синдромом – у 69,5%. 43,2% пациенток за 2-4 года до диагностирования ММ отмечали ОМК. Данные нарушения могут служить патогномичными симптомами существования патологии.

2. Из экстрагенитальной патологии у пациенток с ММ доминировали эндокринно-метаболические заболевания в виде ожирения у 31,2%, что было в 5 раз чаще, чем в контроле (6,6%); гипотиреоза у 6,7%, в контроле не выявлено; АГ у 31,7%, в контроле у 6,6%, что свидетельствует о несостоятельности нейроэндокринной системы и может служить неблагоприятным фоном для возникновения ММ.

3. У женщин с ММ и хирургическими операциями в анамнезе выявлена гиперпродукция профилей ауто-АТ к коллагену, что является фактором риска спайкообразования: ее уровень увеличен в 6 раз ($12,08 \pm 3,24\%$) по сравнению с пациентками с ММ без операций в анамнезе ($2,21 \pm 0,44\%$) ($p > 0,05$). СП различной степени выраженности всегда формировался после операций миомэктомии, при сочетании в анамнезе двух операций на органах малого таза и брюшной полости. У пациенток с ВЗОМТ в анамнезе СП 3-4 степени сформировался в 14,6% случаев, СП 1-2 степени в 43,8% случаев.

4. Обнаружено более низкое содержание профилей ($p < 0,05$) уровней ауто-АТ к двуспиральной ДНК в когорте пациенток с пролиферирующей ММ, со множеством миоматозных узлов и рецидивом заболевания ($-30,84 \pm 6,41\%$) по сравнению с женщинами, у которых быстрого роста миоматозных узлов не диагностировано при наличии единичного узла ($-13,24 \pm 4,31\%$) и по сравнению с пациентками контрольной группы ($-4,02 \pm 1,16\%$). После миомэктомии средние показатели профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК у пациенток основной группы и группы

контроля сопоставимы ($-4,02 \pm 1,16$ % и $-7,52 \pm 1,54$ %) ($p > 0,05$), что косвенно доказывает необходимость проведения противорецидивной гормональной терапии после миомэктомии. Установленная взаимосвязь между дефицитом профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК, ИГХ исследованиями (Ki-67, ER- α , PR) и гистологическими характеристиками ЛМ доказывают необходимость противорецидивной дифференцированной тактики лечения после миомэктомии.

5. Внедрение комплексного поэтапного способа перипериоперационной профилактики осложнений при миомэктомии позволило снизить интраоперационную кровопотерю на 32,5%; продолжительность операций – на 20%; способствовало формированию полноценного рубца на матке; обеспечило снижение спайкообразования на 20,8%; коррелировало с данными нормализации профилей ауто-АТ к коллагену ($3,40 \pm 0,32$ %) против ($15,84 \pm 3,41$ %) в группе сравнения (до лечения: $2,81 \pm 0,44$) ($p > 0,05$), что свидетельствовало об эффективности проводимой противоспаечной терапии.

6. Частота наступления спонтанной беременности у женщин основной группы была выше на 34,5%, чем у пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 14,6$, $p < 0,001$; ОР 1.4 95%ДИ 1.2;1.8). В группах лапаротомических миомэктомий выше на 29%, в группах лапароскопических миомэктомий выше на 28.5%. В программе ЭКО беременность наступила у 8 (11,1%) пациенток основной группы, что было в 4 раза меньше, чем у 21 (45.6%) пациентки группы сравнения ($\chi^2 = 9,2$, $p < 0,001$; ОР 0.6 95%ДИ 0.12;0.74).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациенткам с отягощенным семейным анамнезом, ранним менархе и симптомами дисменореи показано УЗИ ОМТ с целью выявления ММ и своевременного лечения.

2. Совокупность данных УЗИ ОМТ и передней брюшной стенки, а также гиперпродукция профилей ауто-АТ к коллагену у пациенток с хирургическими операциями и ВЗОМТ в анамнезе, перед миомэктомией, дает возможность предположить наличие спаек в малом тазу и определяет необходимость проведения комплекса мероприятий по профилактике спайкообразования.

3. Миомэктомия может служить предварительным этапом для восстановления естественной фертильности у пациенток репродуктивного возраста. Выполнение миомэктомии при использовании разработанного трехэтапного способа профилактики СП улучшает отдаленные результаты операции и повышает репродуктивный прогноз.

4. С целью профилактики СП при миомэктомии необходимо на первом этапе за 30-45 минут до операции в/в 1,0 г Транексама в разведении в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 20-30 минут; на втором этапе интраоперационно, после миомэктомии, на область ушитой послеоперационной раны на матке, нанести противоспаечный гель Антиадгезин (5 г); на третьем этапе с 5-х суток назначить ферментный препарат Лонгидаза 3000 ед. в виде вагинальных свечей по одному суппозиторию 1 раз в 3 дня – 10 суппозиториев на курс лечения.

5. Тактика ведения пациенток после миомэктомии при планировании беременности с целью профилактики рецидива ММ показана в 3 вариантах:

вариант 1 – резко ↓АТ к ДС-ДНК+ высокий Ki-67+ высокая экспрессия рецепторов ER-α и PR+ гистологический тип пролиферирующей ЛМ = терапия агонистами-ГнРГ на период 3-6 месяцев

вариант 2 – умеренное ↓АТ к ДС-ДНК + низкий уровень Ki-67+ умеренная экспрессия рецепторов ER-α и PR+ морфотипы простой ЛМ с отёком, некрозами или участками дистрофического полиморфизма = КОК с этинилэстрадиолом 0,03 мг+ диеногест 2 мг на период 6 месяцев

вариант 3 – незначительное ↓АТ к ДС-ДНК+ очень низкий Ki-67+min. экспрессия рецепторов ER-α и PR+ морфотипы узлов ЛМ без дистрофических изменений = контрацепция барьерными способами на период 6 месяцев

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Вопросы профилактики рецидива миомы матки у женщин репродуктивного возраста не теряют своей актуальности в связи демографическими тенденциями общества и необходимостью сохранения детородной функции у женщин старшего репродуктивного возраста, когда риски клинических проявлений и осложнений заболевания значительно возрастают.

Перспективным считаем назначение дифференцированного лечения в послеоперационном периоде с целью профилактики рецидива ММ на основании клиничко-анамнестических данных, УЗИ ОМТ, АТ к ДС-ДНК в совокупности с ИГХ исследованиями (Ki-67, ER- α , PR) и гистологическими характеристиками ЛМ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Хохлова, Р. Р. Профилактика спаечной болезни как этап ранней реабилитации репродуктивной функции после миомэктомии / Л. В. Ткаченко, Т. А. Веровская, Н. И. Свиридова // Акушерство и гинекология. – 2019. - № 1. – С. 118-124
2. Хохлова, Р. Р. Клиничко-иммунологическое обоснование предоперационной медикаментозной подготовки пациенток с миомой матки / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 36-41
3. Хохлова, Р. Р. Современные возможности профилактики спаечной болезни после миомэктомии у пациенток раннего репродуктивного возраста / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – Т. 15, №2. -С. 95-96
4. Хохлова, Р. Р. Способ профилактики спаечной болезни после миомэктомии /Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Вестник ВолгГМУ. – 2019. – № 3(71). – С.70-73

Работы, опубликованные в других изданиях

5. Хохлова, Р.Р. К вопросу о ранней реабилитации репродуктивной функции после миомэктомии/ Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Материалы X Общероссийского науч.- практ. семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». –2017. –С.60-61
6. Хохлова, Р.Р. Ранняя реабилитация репродуктивной функции после миомэктомии: обоснование проведения / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Материалы XVIII Всерос. науч.-образоват. форума "Мать и Дитя". – 2017. – С.154-155.
7. Хохлова, Р.Р. Современный подход к ведению пациенток после миомэктомии: обоснование проведения / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Материалы II Междунар. конф. Прикаспийский государств, г. Астрахань. – 2017. – С.179-181.
8. Хохлова, Р.Р. Современные возможности предоперационной терапии пациенток с миомой матки / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Материалы IV Общерос. конф. с междунар. участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству». – 2018. – С.53-54.
9. Хохлова, Р.Р. Оценка эффективности предоперационной терапии пациенток с миомой матки / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова / Материалы XXIV Всерос. Конгресса с

международ. участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь: проблемы, достижения, перспективы». – 2018. – С. 92-93.

10. Хохлова, Р.Р. Современные возможности ранней реабилитации репродуктивной функции после миомэктомии / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Лекарственный вестник. – 2018. – Т. 12, № 3(71). – С. 3-7.

11. Хохлова, Р.Р. Новые возможности профилактики спаечного процесса при миомэктомии / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Материалы III Международной конференции Прикаспийский государств, г. Астрахань. – 2018. – С.184-186.

12. Хохлова, Р.Р. Профилактика спаечного процесса и его осложнений после миомэктомии /Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Материалы XIII Международного конгресса по репродуктивной медицине. – 2019. - С.423-424.

13. Хохлова, Р.Р. Оценка эффективности медикаментозной предоперационной подготовки пациенток с миомой матки /Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Материалы XXV Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы». – 2019. – С.158-160

14. Хохлова, Р.Р. Гигантская миома – не приговор /Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова, Т.А. Веровская // Status Praesens. – 2019. - № 3. – С. 91-95

Патент

Приоритет на изобретение. Способ профилактики спаечной болезни после миомэктомии: № 2019103898 : заяв. 13.02.2019 /Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова, Р.Р. Хохлова; заявитель и патентообл. ВолгГМУ МЗ РФ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AFS	American Fertility Society	ГПЭ	гиперпластические процессы эндометрия
ER- α	альфа-эстроген- рецепторы	ИМТ	индекс массы тела
Ki-67	иммуногистохимический маркёр пролиферации	ММ	миома матки
PR	прогестерон- рецепторы	МРТ	магнитно-резонансная томография
A	аденомиоз	СП	спаечный процесс
aГнРГ	агонисты гонадотропин- рилизинг гормона	УЗИ	ультразвуковое исследование
Ауто-АТ	аутоантитела	ОМТ	органы малого таза

Хохлова Регина Робертовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МИОМЭКТОМИИ У ЖЕНЩИН,
ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать .. 2020 г.

Формат 60x84/16. Печать офсетная Усл-печ. л. 1.0.

Тираж 100 экз. Заказ

Отпечатано в типографии