

*На правах рукописи*

ТОНИЯН КОНСТАНТИН АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК  
ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ  
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

03.03.01 – Физиология  
14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2020



## Общая характеристика работы

### Актуальность исследования

На сегодняшний день одной из часто встречающихся причин снижения репродуктивной функции у женщин фертильного возраста в России является наличие в анамнезе перенесенного острого гинекологического заболевания [Радзинский В.Е., 2014].

С одной стороны, симптомокомплекс «острого живота» безальтернативно приводит к экстренному хирургическому вмешательству в области малого таза [Радзинский В.Е., 2014; Пучков К.В. и др., 2016], которое само по себе часто становится причиной первичного бесплодия, связанного с сальпингэктомией или сальпингоофорэктомией, и снижения овариального резерва, также, как и гормонального дисбаланса ввиду механической и термической травматизации фолликулов [Мальцева Л.И., 2010; Kalra G.S. et al., 2016]. Причем, выраженность синдрома недостаточности яичников связывают со степенью дестабилизации интраовариального кровотока, детерминируемой объемом вмешательств и исходными особенностями кровоснабжения органа, что делает интенсификацию трофики яичника в послеоперационном периоде одной из задач реабилитации.

С другой стороны, острые гинекологические заболевания неоднородны по своей этиологии. Условно выделяют три группы: связанные с внутрибрюшным кровотечением (прервавшаяся трубная беременность – около 42%, апоплексия яичника или разрыв его кисты – 19%); нарушением кровоснабжения в органе и его некрозом (перекрут ножки кисты или опухоли яичника, придатков матки – 8 – 15%); воспалительные процессы с вовлечением тазовой брюшины (пиосальпинкс, пиовар, tuboовариальный абсцесс, первичный перитонит при гонорее, острое воспаление придатков матки – около 25%) [Гаспаров А.С. и др., 2009; Llata E. et al., 2015]. К развитию трубной беременности (ТБ) приводит эктопическая имплантация плодного яйца, которая может быть связана как с особенностями ферментативной активности внутриклеточной массы зародыша, так и с нарушением транспорта оплодотворенной яйцеклетки по маточной трубе. Последнее может быть обусловлено перенесенными воспалительными заболеваниями органов малого таза [Shaw J.L. et al., 2010], в частности восходящей хламидийной инфекцией (титр IgG к хламидиям, в среднем при этой патологии, более чем в пять раз превышает контрольный уровень [Li C. et

al., 2014]) и последующим сальпингитом, что приводит к дисфункции маточных труб [Barnhart K., 2009].

Апоплексия яичника (АЯ) чаще всего связана с гормональным дисбалансом, показателем которого являются, в том числе и раннее менархе, и нарушения менструального цикла, имевшие место у 71,4% и 36% пациенток с подтвержденным диагнозом соответственно [Ткаченко Л.В., Гриценко И.А., 2013].

Причины перекрута придатков матки, также, как и апоплексия яичника, могут быть связаны с увеличением его размеров, например, при гиперстимуляции в протоколах экстракорпорального оплодотворения [Huchon C., Fauconnier A., 2010; Romanski P.A. et al., 2017]. Причем, левый яичник меньше подвержен риску скручивания ввиду более короткой связки и анатомического ограничения его подвижности сигмовидной кишкой [Weitzman V.N., 2008].

Гнойные tuboовариальные образования по типу пиосальпинкса, пиовара, tuboовариальных абсцессов возникают чаще всего в результате хронического воспалительного процесса [Tao X. et al., 2018; Fouks Y. et al., 2019], причем среди факторов риска отмечают репродуктивный возраст, введение внутриматочных контрацептивов, наличие нескольких половых партнеров и эпизод острого воспалительного процесса в органах малого таза в анамнезе [Абашидзе А.А., 2014; Kairys N., Rourke C., 2019].

Таким образом, несмотря на принадлежность к одной нозологической единице, разные типы острых гинекологических заболеваний имеют разную этиологию и, как следствие, патогенез снижения реализации репродуктивной функции после проведенного оперативного вмешательства также является различным, но некоторые физиологические аспекты весьма схожи. Последнее позволяет, оставаясь в рамках, принятых Минздравом стандартов, разработать единую стратегию более эффективного восстановления репродуктивной функции у пациенток с перенесенными острыми гинекологическими заболеваниями, что очень востребовано в современной клинической практике.

Использование элементов «fast track surgery», предусматривающих в числе прочего, раннюю активизацию, замена опиоидных препаратов на нестероидные противовоспалительные в качестве анальгезирующих средств, применение гестагенов, а также использование не предусмотренных на сегодняшний день в

традиционной реабилитации методов физиотерапевтического лечения могут стать основой такой единой стратегии.

В связи с вышеизложенным, **целью** данного исследования было увеличение реализации репродуктивной функции у женщин после хирургического лечения острых гинекологических заболеваний, восстановление физиологического статуса и функционирование одной из основных систем организма (репродуктивной).

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Провести клинико-статистический анализ состояния репродуктивного здоровья женщин с острыми гинекологическими заболеваниями (трубная беременность, апоплексия яичника, нарушение кровоснабжения придатков матки, гнойные tuboовариальные образования).
2. Определить эффективность внедрения методики «fast track surgery» у пациенток с острыми гинекологическими заболеваниями и оценить влияние оптимизированных стандартов ведения и реабилитации на показатели кровотока в яичниках.
3. Дать оценку изменений гормонального фона, оксидативного статуса и адаптационных реакций организма на фоне оптимизации тактики ведения пациенток с внедрением «fast track surgery» после хирургического лечения острых гинекологических заболеваний.
4. Оценить качество жизни и реализацию репродуктивной функции у пациенток, перенесших острые гинекологические заболевания при использовании оптимизированных стандартов ведения и реабилитации.

### **Научная новизна**

- Научные данные диссертационной работы расширили представления о **физиологических механизмах**, лежащих в основе нарушения репродуктивной функции у пациенток фертильного возраста, перенесших острое гинекологическое заболевание, в частности, показана ведущая роль снижения васкуляризации ткани.
- Показали, что использование стратегии «fast track surgery» и последующей реабилитации у пациенток с острыми гинекологическими заболеваниями

модулирует **физиологические механизмы адаптации**: снижает маркер оксидативного стресса и уменьшает реакцию хронического стресса.

- На основании патогенеза основных нарушений репродуктивной функции и качества жизни пациенток после эндоскопического лечения острых гинекологических заболеваний, проведена комплексная оценка состояния репродуктивного здоровья и оптимизированы стандарты ведения больных, направленные на улучшение репродуктивного здоровья.

### **Практическая значимость**

Внедрены в клиническую практику элементы «fast track surgery» и доказана эффективность совершенствования тактики ведения пациенток с острыми гинекологическими заболеваниями. Показано, что частота восстановления репродуктивной функции зависит от характера заболевания и выраженности анатомо-физиологических изменений. Оптимизированная тактика ведения пациенток позволила своевременно восстановить репродуктивное здоровье пациенток, повысить частоту благополучных исходов беременности (47,2% против 17,8% при трубной беременности и 50,0% против 28,4% при апоплексии яичников соответственно), что может служить основой для дальнейших исследований, направленных на разработку персонализированных подходов восстановления репродуктивной функции.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Острые гинекологические заболевания в современных условиях формируются вследствие изменения репродуктивного поведения (малодетность, поздний срок первых родов), высокой заболеваемости воспалением органов малого таза и экстрагенитальной, определяющих снижение фертилизационных ресурсов в условиях эндокринно-иммунного дисбаланса.
2. Применение оптимизированной тактики ведения пациенток с элементами «fast track surgery» у пациенток с острыми гинекологическими заболеваниями способствует более выраженному восстановлению овариального резерва (интраовариального кровотока, объема яичников и количества антральных фолликулов), снижению оксидативного стресса, восстановлению гормонального фона и нормализации адаптационных реакций организма.

3. Оптимизированная тактика ведения пациенток с острыми гинекологическими заболеваниями позволяет заметно увеличить реализацию репродуктивной функции и улучшить качество жизни пациенток.

### **Апробация**

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании кафедры скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (протокол № 7 от 25 июня 2020).

Материалы диссертационного исследования неоднократно представлялись на научных семинарах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва, 2019), на конференциях врачей ФГБУ «Клиническая больница №1» УДП РФ (Волынская)», ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ».

По результатам диссертационного исследования опубликованы четыре статьи в журналах из перечня ВАК РФ.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность выносимых на защиту положений и выводов обусловлена достоверностью полученных результатов, базирующихся на экспериментальных данных. Результаты исследований, выполненных с использованием современных клинических подходов, физиологических и апробированных биохимических методов обработаны с использованием адекватных задачам статистических методов.

### **Личный вклад автора**

Автор самостоятельно курировал женщин с острыми гинекологическими заболеваниями придатков матки в периоперационном периоде, включая хирургическое лечение и организацию лечебно-реабилитационного периода. Комплексное обследование женщин, предполагающее лабораторно-инструментальную диагностику, выполнено самостоятельно – более 90%. Участие автора в сборе первичного материала — более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы — 100%. Анализ статистических данных, формулировка выводов и положений, выносимых на защиту, выполнены самостоятельно.

## Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 230 страницах машинописного текста, иллюстрирована 88 таблицами и 20 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, пяти глав по результатам собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Список литературы включает 363 публикации: 183 - отечественных и 180 - иностранных авторов.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследований

#### Группы и методы исследования

Настоящее исследование проведено в ФБГУ «Клинической больнице №1» УДП РФ (Волынской), на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института Российского университета дружбы народов и в ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ».

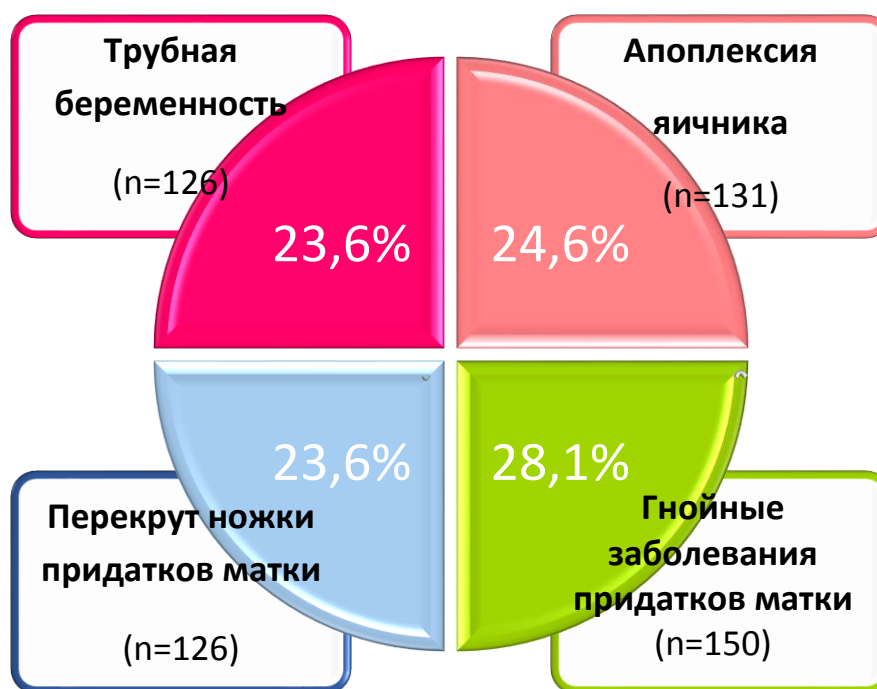


Рисунок 1 — Распределение обследованных женщин по группам



В соответствии с поставленной целью и задачами исследования нами были обследованы и пролечены 533 пациентки с острыми гинекологическими заболеваниями придатков матки (рис. 1).

#### ДО ОПЕРАЦИИ

1. Дооперационное информирование пациента
2. Профилактика дооперационной гипотермии (поддержание температуры в операционной – не менее 22°C, инфузионная терапия растворами – до 37 °C);
3. Отказ от премедикации
4. Микробиологическое исследование

#### ИНТРАОПЕРАЦИОННО

1. Лапароскопический доступ
2. Органосохраняющий принцип
3. Отказ от использования дренажей
4. Минимальное термическое воздействие и использование инновационных гемостатических материалов
5. Контроль за показателями гемодинамики, внешнего дыхания, t °C тела.

#### В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

1. Ранняя активизация больного (в первые сутки – не менее часа и четырех часов со вторых суток), ЛФК и дыхательная гимнастика.
2. Неопиоидная анальгезия (комбинация НПВС: р-р парацетамола 100,0 – 1 г в/в в первый час после операции, р-р кеторолака 1,0 –30 мг/мл в/м через 1 час, затем 2-3 р/день)
3. Для предупреждения тошноты и рвоты в раннем послеоперационном периоде применяли 4-8 мкг дексаметазона – при вводном наркозе и до 50 мг метоклопромида за 30 мин до окончания операции.
4. Раннее удаление мочевого катетера
5. Раннее начало послеоперационного перорального питания (через 6 часов после операции, до 400 мл прозрачной жидкости, с последующим увеличением до 1 л)
6. Адекватный объем инфузии в периоперационном периоде
7. Персонифицированная антибиотикотерапия
8. Физиотерапия: ультразвуковое и переменное магнитное поле в импульсном режиме, токи надтональной частоты, комбинированное использование магнито-лазеротерапии внутривагинальной и накожной электро- и нейростимуляции (комбайн «КЛМП-01 «АндроГин»).
9. Эубиотики

#### В ПОЗДНЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

1. Повторное микробиологическое исследование, исключение инфекционного агента, элиминация инфекта, восстановление нормобиоценоза влагалища.
2. Гормональная контрацепция или планирование беременности.
3. Физиотерапевтические процедуры, дополнительный курс

В дальнейшем все пациентки были разделены на подгруппы в соответствии с тактикой ведения. Лечебно-диагностические мероприятия госпитализированным пациенткам, проводились в соответствии с предложенной ранее моделью [Радзинский В.Е., 2004], в которую с целью уменьшения стресс-ответа и органной дисфункции были включены элементы «fast track surgery».

Некоторые принципы мультимодальной стратегии «fast track surgery», такие как – малоинвазивная оперативная техника, оптимальное послеоперационное обезболивание и «агрессивная» послеоперационная реабилитация, были нами включены в предлагаемый алгоритм ведения с целью снижения частоты осложнений, ускорения реабилитации и повышения эффективности восстановления репродуктивной функции (см. схему выше).

Первую группу (1) составили 90 пациенток с трубной беременностью, которым в послеоперационном периоде была проведена стандартная реабилитация (ТБ-СР).

Вторую группу (2) – 36 пациенток с трубной беременностью, которые были прооперированы с применением элементов «fast track surgery» и последующими реабилитационными мероприятиями согласно предложенному нами алгоритму (ТБ-КР).

Третью группу (3) составили 67 пациенток с апоплексией яичника и внутрибрюшным кровотечением, которым в послеоперационном периоде была проведена стандартная реабилитация (АЯ-СР).

Четвертую группу вторую группу (4) – 64 пациентки с апоплексией яичника, которые были прооперированы с применением элементов «fast track surgery» и реабилитационными мероприятиями согласно предложенному алгоритму (АЯ-КР).

Пятую группу (5) составили 66 пациенток с перекрутом ножки придатков матки, которым в послеоперационном периоде была проведена стандартная реабилитация (ПНПМ-СР).

Шестую группу (6) составили 60 пациенток с перекрутом ножки придатков матки, которые были прооперированы с применением элементов «fast track surgery» и у которых реабилитационные мероприятия проводились согласно предложенному алгоритму (ПНПМ-КР).

Седьмую группу (7) составили 88 пациенток с гнойными заболеваниями придатков матки, которым в послеоперационном периоде была проведена стандартная реабилитация (ГНЗПМ-СР).

Восьмую группу (8) – 62 пациентки с гнойными заболеваниями придатков матки, прооперированные с применением элементов «fast track surgery» и у которых реабилитационные мероприятия проводились согласно предложенному нами алгоритму (ГНЗПМ-КР).

Группы были статистически сопоставимы, что позволило в дальнейшем проводить корректное сравнение полученных в ходе исследования данных.

Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях. Обследование пациенток, предоперационная подготовка, хирургическое вмешательство и ведение в послеоперационном периоде проводили, согласно Приложению 4 приказа МЗ РФ №323 от 05.11.98. «Об отраслевых стандартах объемов акушерско-гинекологической помощи» и приказу МЗ РФ №572н от 01.11.2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». В исследование не включали пациентов, имеющих психические и экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации, злокачественные и аутоиммунные заболевания, инфекционно-воспалительные заболевания в фазе обострения, поливалентную аллергию. Каждая пациентка, участвовавшая в исследовании, представила добровольное письменное информированное согласие, подписанное ею после разъяснения ей потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

При **лапароскопии** осмотр органов малого таза, брюшной полости и описание увиденного осуществляли по протоколу Американской ассоциации гинекологов – лапароскопистов (1985). Выраженность спаечного процесса в малом тазу оценивали по классификации Hulka (1998), со степенью вовлечения придатков матки. После визуальной оценки органов малого таза выполняли хромосальпингоскопию путем введения в полость матки 0,5% раствора индигокармина с оценкой проходимости маточных труб.

Переход от диагностического этапа лапароскопии к оперативному осуществляли после тщательного осмотра органов малого таза, постановки

интраоперационного диагноза, оценки эндоскопической картины и сопоставления ее с общей клинической ситуацией.

В рамках **инструментального исследования** *ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза* проводили на аппаратах Shimadzu SDU-1200 X Plus (Япония) с конвексным (3,5 МГц) и вагинальным датчиком (5 МГц) на 5-7-й и на 22-24-й день м.ц. для оценки наличия овуляции и изменений в динамике. В режиме 3-D УЗИ определяли объем яичника (ОЯ), антральных фолликулов (АФ), интраовариальный кровоток (индексы васкуляризации (VI), кровотока (FI) и васкуляризационно-поточный (VFI)) на аппарате VOLUSON-730 (Expert Zipf, Австрия) (по стандартной методике с трансвагинальным датчиком 3,3-10 МГц) после оперативных вмешательств через три и шесть месяцев. Построение объемных образований проводили с помощью программы VOCAL.

В рамках **лабораторных исследований** проводили *оценку биоценоза докусов генитального тракта* (влагалища, цервикального канала) и брюшной полости (тест-система Флороценоз направлена на выявление представителей условно-патогенной микрофлоры, ИППП, оценку биоценоза влагалища на основании соотношения концентраций *A.vaginae* и *G.vaginalis* к количеству лактобактерий). *Определение pH среды влагалища* проводили индикаторными полосками для полуколичественного определения pH (Биосенсор АН).

Для определения наличия у обследованных нами пациенток *оксидативного стресса* и оценки его выраженности нами была изучена концентрация эндогенного альдегида – малоновый диальдегид (МДА) (нмоль/мл) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (норма 0,45 – 1,70 нмоль/мл). Исследование проводилось на 7 сутки после операции и через 1 месяц после оперативного вмешательства.

*Определение типа неспецифических адаптационных реакций организма* (реакции тренировки, спокойной и повышенной активации, хронического стресса) осуществляли по методике Л.Х. Гаркави с соавт. (2007) на основании характерного для каждой реакции соотношения содержания лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам в капиллярной крови. Исследование проводили на 7-е сутки после операции и через 3 месяца после оперативного вмешательства.

*Оценка качества жизни* проводилась с использованием специальной анкеты Nottingham Health Profile (NHP), созданной в Великобритании в 1986 году и модифицированной для нашего исследования (приложение 3). Опросник применяется в популяционных и специальных исследованиях качества жизни и обладает надежностью, валидностью и чувствительностью – необходимыми для оценки качества жизни характеристиками. К преимуществам опросника относят его краткость и хорошие психометрические параметры. Опрос пациенток с помощью опросника NHP дает возможность получить точное представление не только о степени тяжести изучаемых патологических состояний, но и об изменениях, наступивших после проведенного лечения.

<b>№</b>	<b>Группа</b>	<b>До операции</b>	<b>7 дней</b>	<b>1 мес</b>	<b>3 мес</b>	<b>6 мес</b>	<b>12 мес</b>
1	<b>ТБ-СР</b>	90	90	88	74	53	45
2	<b>ТБ-КР</b>	36	36	35	34	31	31
3	<b>АЯ-СР</b>	67	67	60	55	45	39
4	<b>АЯ-КР</b>	64	64	61	58	44	33
5	<b>ПНПМ-СР</b>	66	66	55	51	39	32
6	<b>ПНПМ-КР</b>	60	60	52	49	40	30
7	<b>ГВЗПМ-СР</b>	88	88	72	65	51	46
8	<b>ГВЗПМ-КР</b>	62	62	55	52	49	43

Рисунок 2 – Число обследованных больных в различные сроки наблюдения

Опросник состоит из двух частей, которые могут быть использованы независимо друг от друга. В нашем исследовании была использована первая часть опросника с исключением из нее раздела «физическая активность». Модифицированная анкета содержит пять основных разделов, отражающих следующие аспекты состояния пациенток: болевые ощущения, сон,

эмоциональные реакции, энергичность, социальную изоляцию. Каждый из пунктов предполагает ответы «да/нет», ответы оцениваются с помощью баллов (от 0 до 100). В различные сроки наблюдения количество наблюдаемых женщин, обратившихся для повторного обследования, варьировало в группах в зависимости от возможностей пациенток (рис. 2).

*Методы статистической обработки.* Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета программ: «Statistica 8.» (Statsoft Inc., США). Полученные цифровые результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики. Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп использовали парный критерий Вилкоксона. Достоверность различия результатов в группах оценивали с применением Т-критерия Стьюдента. Результаты исследования представлены в таблицах и на рисунках в виде частот и процента допустимых либо как  $M$  (среднее)  $\pm m$  (стандартная ошибка среднего значения). Различия между сравниваемыми величинами признавали достоверно значимыми при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты проведенного клинико-anamnestического анализа (рис. 3) свидетельствуют о том, что у пациенток с острыми гинекологическими заболеваниями имеется ряд патогенетически значимых факторов нарушения репродуктивного здоровья: у пациенток с внутрибрюшным кровотечением – более молодой возраст (69,6%), высокая частота дисменореи (27,6%), воспалительных заболеваний придатков матки (41,6%) и доброкачественных заболеваний шейки матки (30,4%); у пациенток с нарушением кровоснабжения придатков матки – преобладание учащихся (19,0%), пренебрежение методами контрацепции (40,5%), высокая частота нарушений менструального цикла по типу меноррагий (24,6%), доброкачественных образований яичников (68,3%) и доброкачественных заболеваний шейки матки (23,0%) в анамнезе, а также высокая заболеваемость ОРВИ (41,3%); у пациенток с ГЗПМ – принадлежность большинства пациенток (45,3%) к старшей возрастной группе (35-43 лет), предпочтение в качестве контрацепции ВМК (50,7%), высокая

частота ВЗОМТ (44,7%), внутриматочных манипуляций (27,3%) и аппендэктомий (48,7%) в анамнезе.

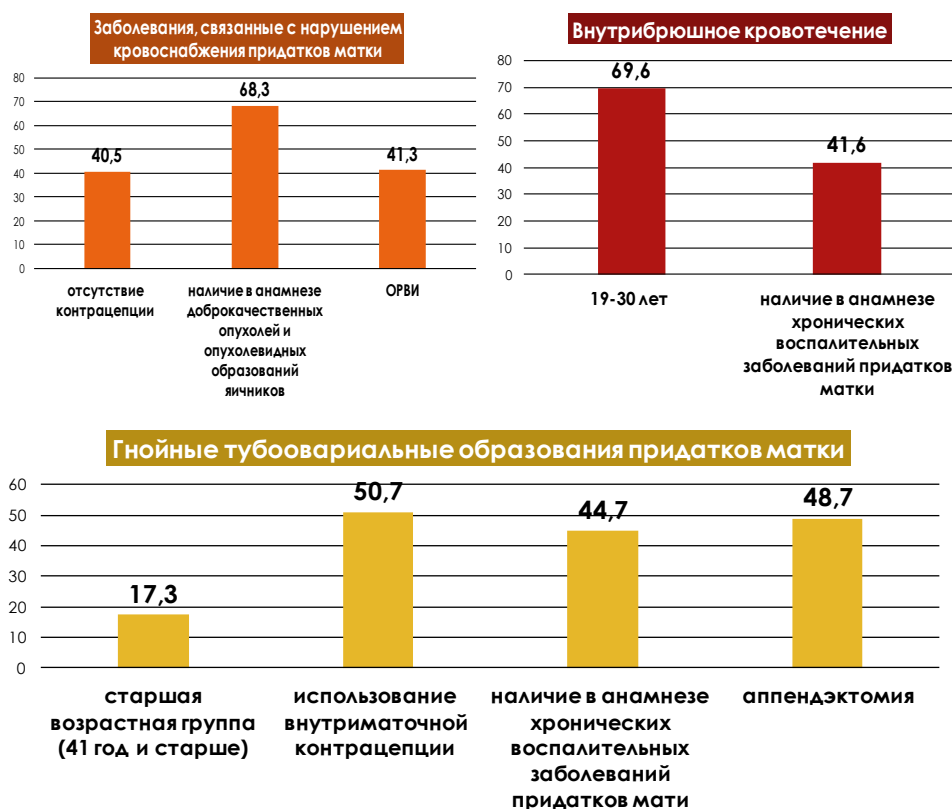


Рисунок 3 – Выявленные патогенетически значимые детерминанты нарушения репродуктивного здоровья.

Одним из ведущих факторов функциональной несостоятельности тканей органов малого таза при органосохраняющих операциях является ишемия, вызванная термическими повреждениями во время хирургического вмешательства и последующим отеком, что ведет к нарушению трофики. Последнее может оказать решающее влияние на созревание фолликула и оогенез, приводя к необратимой потере репродуктивной функции [Redmer D., Reynolds L., 1996]. Например, снижение и полная потеря фертильности с возрастом коррелирует со снижением овариального кровотока [Kupesic S. et al., 2003; Ng E.H. et al., 2004]. Сохранение овариального кровотока является одним из приоритетов при выборе методик лечения заболеваний органов малого таза, особенно у пациентов репродуктивного возраста [Lee D.Y. et al., 2010]. Поэтому особую значимость приобретает адекватный объем лечебно-восстановительных мероприятий, нивелирующих последствия операционной

травмы яичников – отека тканей и ухудшения кровоснабжения [Rustamov O. et al., 2016].

Полученные результаты свидетельствуют, что сочетанное применение ранней активизации в рамках «fast track surgery» и физиотерапевтических процедур приводит к заметно более выраженному восстановлению интраовариального кровотока, особенно при его нарушениях, в частности, при апоплексии яичника (рис. 4). Кроме того, это восстановление имеет устойчивый характер, о чем свидетельствуют данные, полученные через три месяца после оперативного вмешательства: у больных, которых вели в соответствии с предлагаемой тактикой, показатели кровотока были выше, чем без нее. Практически во всех группах исследования мы наблюдали увеличение васкуляризационно-поточного индекса, в основном, за счет увеличения индекса васкуляризации.

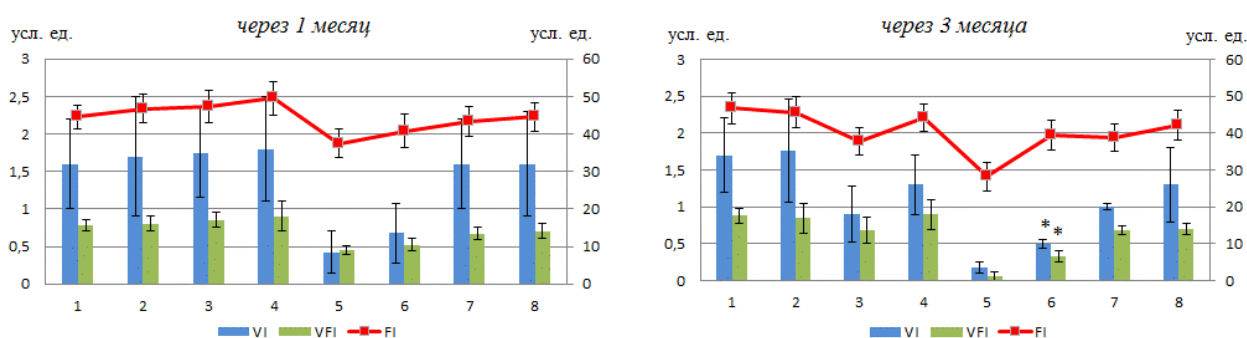


Рисунок 4 – Динамика овариального кровотока у пациенток после ургентной хирургии в зависимости от тактики ведения. \* -  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующими группами стандартной реабилитации.

Увеличение кровотока в области хирургического вмешательства могло привести к усилению провоспалительной активации, особенно, при острых заболеваниях, обусловленных развитием инфекционного процесса, что будет способствовать скорейшей элиминации патогена и снижению травматического стресса, однако при несвоевременном завершении иммунного ответа существенно возрастает вероятность негативных последствий. Поэтому мы определяли один из маркеров оксидативного стресса – малоновый диальдегид, а также реакции спокойной активации и хронического стресса.

У пациенток с трубной беременностью, апоплексией яичника, перекуртом ножки придатков матки и гнойными заболеваниями придатков матки, в процесс



ведения которых были включены элементы «fast track surgery» уровень маркера оксидативного стресса – малонового диальдегида был ниже (в 1,54; 1,69; 1,38 и 1,42 раза соответственно) чем у женщин после стандартного ведения периоперационного периода. Кроме того, при применении оптимизированной тактики ведения у пациенток с ТБ, АЯ, ПНПМ и ГЗПМ сразу после оперативного лечения наблюдалась более высокая частота реакции спокойной активации (в 3,76; 2,49; 3,00 и 1,16 раза соответственно) и более низкая частота реакции хронического стресса (в 2,18; 2,03; 2,19 и 2,23 раза соответственно), чем при использовании стандартной тактики ведения.

С другой стороны, увеличение индекса васкуляризации, дало основания предположить более эффективное восстановление трофики яичников и, как следствие, сохранение большего объема функционально активной ткани. Поэтому мы предполагали, что в группах пациенток с примененной реабилитацией число антральных фолликулов, как одного из биомаркеров овариального резерва, будет больше, нежели в группах без реабилитации. Однако, по данным ультразвукового исследования (рис.5), принципиальных отличий объема яичника и числа антральных фолликулов в нем между группами в зависимости от используемого подхода не было. Тем не менее, следует отметить, что, число антральных фолликулов не всегда отражает их зрелость и, соответственно, способность к овуляции и к последующему оплодотворению.

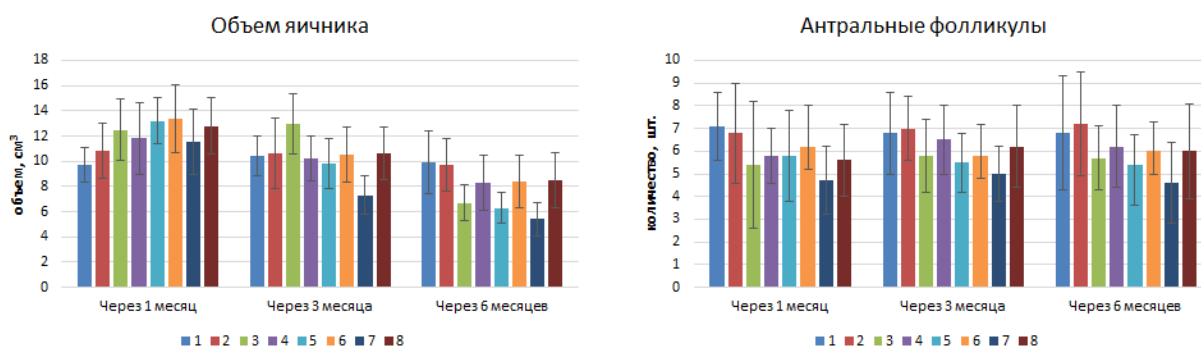


Рисунок 5 – УЗИ-маркеры овариального резерва у пациенток после ургентной хирургии в зависимости от тактики ведения.

Гормональная дисфункция закономерно ожидается в раннем послеоперационном периоде, что связано с уменьшением объема рецептивной ткани для гормонов передней доли гипофиза. После хирургического лечения

пациенток с трубной беременностью, апоплексией яичника, перекрутом ножки придатков матки и гнойными заболеваниями придатков матки уровни эстрадиола (в 1,23; 1,45; 1,66 и 1,83 раза соответственно) были выше, а фолликулостимулирующего гормона (в 1,13; 1,42; 1,34 и 1,42 раза соответственно) ниже при использовании оптимизированной тактики ведения (рис. 6).

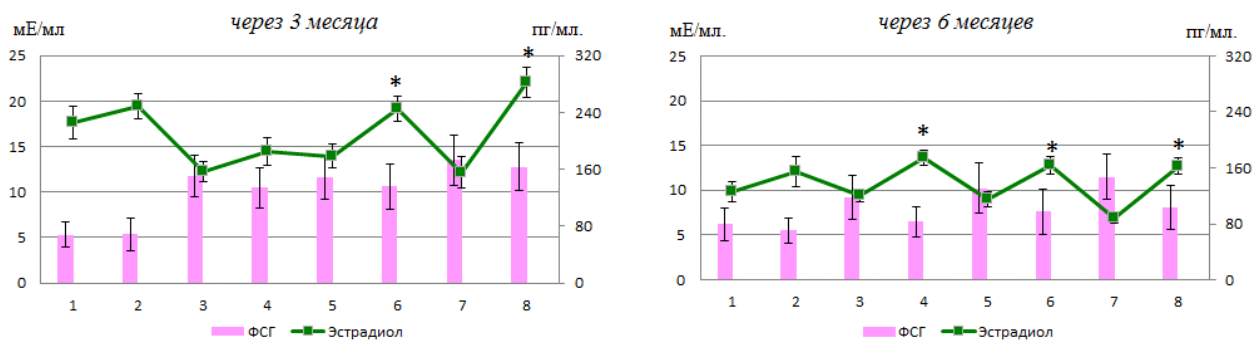


Рисунок 6 – Концентрация фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола у пациенток после ургентной хирургии в зависимости от тактики ведения. \* -  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующими группами стандартной реабилитации.

Растущий ооцит в фолликуле продуцирует паракринный фактор роста GDF9 (семейство ростовых факторов TGF $\beta$ ) под действием которого происходит пролиферация клеток гранулезы [Dong J. et al., 1996]. В свою очередь, эти фолликулярные клетки секретируют факторы роста и дифференцировки, которые по механизму обратной связи стимулируют ооцит к росту и способствуют образованию кровеносных сосудов в области фолликула [Antczak M. et al., 1997]. Среди этих факторов, продуцируемых клетками гранулезы, выделяют антимюллеров гормон (АМГ), который, в последнее время, гораздо чаще, чем ингибин В, используется как маркер овариального резерва ввиду зависимости содержания последнего от фолликулостимулирующего гормона передней доли гипофиза. Причем, АМГ как маркер имеет не только констатационное значение, но и предиктивное [Kelsey T.W. et al., 2012; Freeman E.W. et al, 2012a, 2012b], что актуально для пациенток после тубэктомии для оценки риска возникновения синдрома гиперстимуляции яичников.

Поэтому, определяли содержание антимюллерова гормона на 3 день менструального цикла у пациенток через 3 месяца после перенесенного

хирургического вмешательства (рис.7). Ожидается, в группе трубной беременности, вне зависимости от использованной тактики ведения и реабилитации показатели АМГ соответствовали возрастной норме (1-10,6 нг/мл), свидетельствуя о среднем уровне овариального резерва. Однако в других группах применение оптимизированных стандартов ведения и реабилитации приводило к тому, что уровень АМГ сохранялся на более высоком уровне.

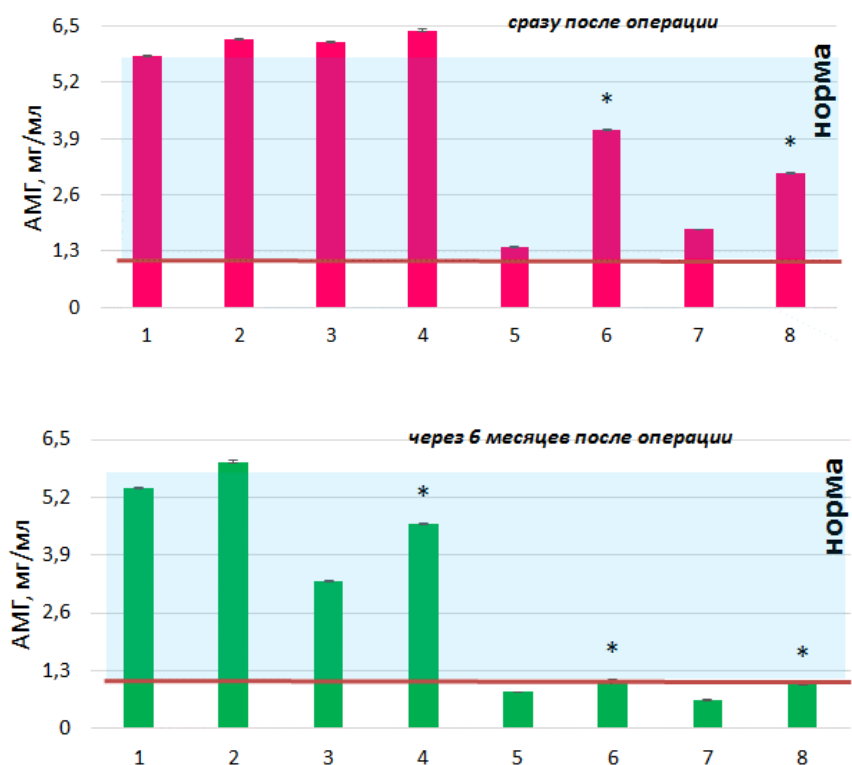


Рисунок 7 – Концентрация АМГ в сыворотке крови пациенток после ургентной хирургии (сразу и через 6 месяцев) в зависимости от тактики ведения. \* -  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующими группами стандартной реабилитации.

В группе с апоплексией яичника в проспективной выборке содержание АМГ было более чем на 23% выше ( $p < 0,05$ ), чем в ретроспективной. Особую актуальность сохранение уровня АМГ имело в группах с перекрутом ножки придатков матки и гнойными заболеваниями придатков матки, поскольку известно, что после цист- и сальпингоофорэктомии без применения реабилитационных процедур его содержание существенно снижено [Rustamov O. et al., 2016; Гасимова Д.М., Рухляда Н.Н., 2017]. В группе ПНПМ значение

АМГ было на 18% ( $p < 0,05$ ) ниже нормы при стандартной реабилитации, а при комплексной реабилитации – достигало нижней границы референсных значений. В группе ГНЗПМ концентрация АМГ была еще ниже, чем в группе ПНПМ – на 36% ниже референсного значения ( $p < 0,05$ ), но применение предлагаемого подхода позволяло практически достичь нижней границы нормы, достоверно от нее не отличаясь, что позволяло рассчитывать на более высокую вероятность реализации репродуктивной функции.

Проведенный статистический анализ репродуктивных исходов у пациенток, при ведении которых использовали оптимизированные стандарты и получавших реабилитационную терапию по сравнению с группами ретроспективной выборки свидетельствует об увеличении числа благополучных репродуктивных исходов (рис.8).

Частота беременностей с благоприятным исходом оказалась наибольшей в группах комплексной реабилитации после вмешательства по поводу трубной беременности и апоплексии яичника, достигая практически половины всех репродуктивных запросов, и была почти в два раза выше по сравнению с аналогичными группами стандартной реабилитации: 47,2% против 17,8% при ТБ и 50,0% против 28,4% при АЯ соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом в группе с трубной беременностью и комплексной реабилитацией число репродуктивных потерь (негативных исходов) было практически в два раза ниже ( $p < 0,05$ ), чем в аналогичной группе стандартной реабилитации: 13,9 % в группе ТБ-КР и 26,7% в группе ТБ-СР.

Существенно ниже были показатели беременностей с благоприятным исходом в группах ПНПМ и ГНЗПМ. В группах ПНПМ вне зависимости от подхода показатели не превышали 25% (ПНПМ-КР – около 22 %, ПНПМ-СР – около 24%). Однако, следует отметить, что в группе комплексной реабилитации тот же процент достигался без обращения к вспомогательным репродуктивным технологиям в отличие от группы стандартной реабилитации (ПНПМ-КР – 1,7%, ПНПМ-СР – 7,6%), что, безусловно, позволяет сохранить не только репродуктивное, но и соматическое здоровье этих пациенток. В группе ГНЗПМ-КР число беременностей с благоприятным исходом составило 24,2%, что достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в группе ГНЗПМ-СР (10,2%) и, кроме того, число репродуктивных потерь было почти в три раза ниже ( $p < 0,05$ ): 8,1% в группе ГНЗПМ-КР против 23,9% в группе ГНЗПМ-СР.

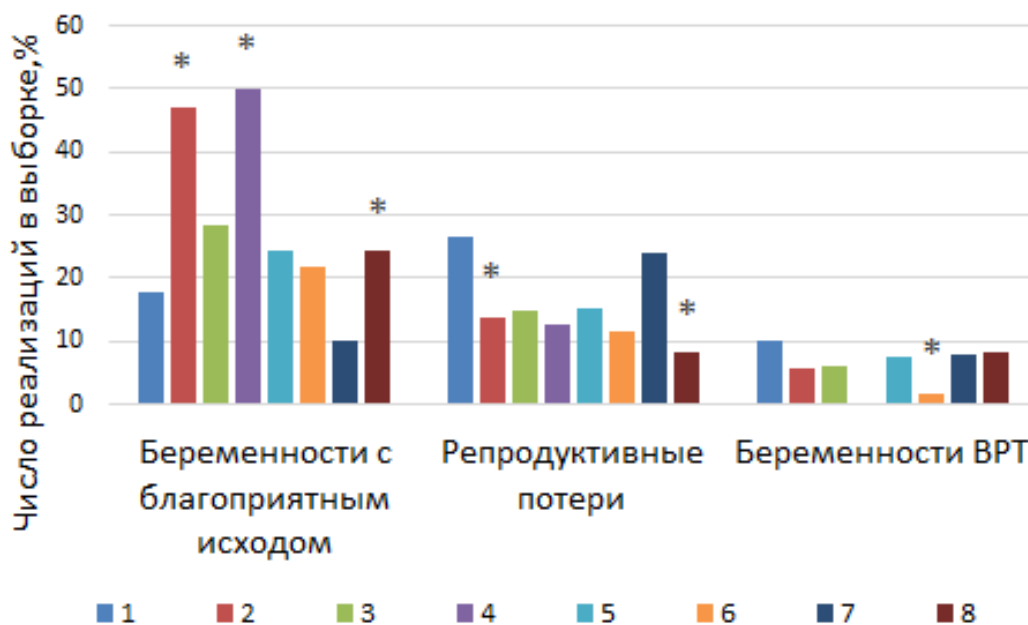


Рисунок 8 – Данные и характер репродуктивных исходов у пациенток после ургентной хирургии в зависимости от тактики ведения. \* -  $p < 0,05$  по сравнению с соответствующими группами стандартной реабилитации.

Более того, предлагаемый подход позволил не только увеличить число положительных репродуктивных исходов, но и в значительной степени повлиял на качество жизни пациентов после перенесенных острых гинекологических заболеваний. Вне зависимости от тактики ведения, уже через 6 месяцев качество жизни пациенток возрастало, причем в группах пациенток, оперированных с применением элементов «fast track surgery», отличия имели более выраженный характер, приближаясь к норме через 12 месяцев после оперативного вмешательства.

Таким образом, использованный подход был достаточно успешным в силу своей комплексности: с одной стороны, такой ключевой элемент fast track хирургии как ранняя активизация и реабилитационная терапия имели своей целью стимулирование кровотока в оперированном яичнике и, как следствие, улучшение его трофики и условий для созревания фолликулов, что является одним из ключевых моментов для успешной реализации репродуктивной функции. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования единых физиологически обоснованных методов реабилитации этиологически различных острых гинекологических заболеваний, однако,

вероятно, дальнейшее увеличение эффективности наступления беременностей с благоприятным исходом может быть основано на подходах персонализированной медицины.

### **Выводы**

- 1.** У пациенток с острыми гинекологическими заболеваниями имеется ряд патогенетически значимых факторов нарушения репродуктивного здоровья: у пациенток с внутрибрюшным кровотечением – более молодой возраст; у пациенток с нарушением кровоснабжения придатков матки – пренебрежение методами контрацепции и высокая частота доброкачественных образований яичников; у пациенток с ГЗПМ – принадлежность большинства пациенток к старшей возрастной группе и предпочтение в качестве контрацепции ВМК.
- 2.** Сравнительный анализ индекса васкуляризации, индекса кровотока и васкуляризационно-поточного индекса в динамике оценки интраовариального кровотока женщин после urgentных операций по поводу острых гинекологических заболеваний показал достоверно менее ( $p < 0,05$ ) выраженное снижение в группах оптимизированных стандартов ведения и реабилитации, особенно при персистирующих хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза.
- 3.** После хирургического лечения пациенток с ТБ, АЯ, ПНПМ и ГЗПМ уровни АМГ и эстрадиола были выше, а ФСГ ниже при использовании оптимизированной тактики ведения.
- 4.** У пациенток с ТБ, АЯ, НППМ и ГЗПМ, в процесс ведения которых были включены элементы «fast track surgery» уровень маркера оксидативного стресса – малонового диальдегида был ниже чем у женщин после стандартного ведения периоперационного периода.
- 5.** Сравнительный анализ изменений адаптационно-восстановительного потенциала женщин после оперативного лечения показал наличие достоверных различий: реакция хронического стресса у пациенток с АЯ, ПНПМ и ГЗПМ наблюдалась реже, а среди пациенток с ТБ отсутствовала, при ведении дооперационного периода и послеоперационной реабилитации с применением «fast track surgery» в сравнении с традиционным ведением этой категории женщин.

6. Показатели качества жизни пациенток с острыми гинекологическими заболеваниями достоверно отличались от исходных данных уже через 6 месяцев после оперативного лечения, через 12 месяцев они еще больше приближались к нормативным значениям, причем в группе пациенток, оперированных с применением элементов «fast track surgery», отличия носили более выраженный характер.
7. Реализация репродуктивной функции после хирургического лечения острых гинекологических заболеваний с использованием стратегии «fast track surgery» была достигнута у 45,9% пациенток, планировавших беременность, из них у 75,5% – с благоприятным исходом, что достоверно отличалось от показателей пациенток с традиционным ведением (40,2% и 48,0% соответственно).

### **Практические рекомендации**

1. Пациенткам с трубной беременностью, апоплексией яичника, нарушением кровоснабжения придатков матки и гнойными tuboовариальными образованиями для повышения эффективности восстановления репродуктивного здоровья и качества жизни в комплекс проводимых предоперационных и послеоперационных мероприятий необходимо включать элементы «fast track surgery».
2. Наличие оксидативного стресса, состояние гормонального статуса и реактивности организма пациенток с острыми гинекологическими заболеваниями придатков матки должны учитываться при выборе тактики ведения и назначении комплекса реабилитационных мероприятий.
3. Пациенток, у которых беременность после оперативного лечения острых гинекологических заболеваний не наступила, следует отнести к группе риска по возникновению бесплодия и осложнений течения беременности и родов, и проводить диспансерное наблюдение совместно с репродуктологами в группах высокого акушерского и перинатального риска.

**Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК России:**

1. Тониян К.А., Арютин Д.Г., Белоусова А.А. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения при острых гинекологических заболеваниях // Российский вестник акушера-гинеколога. 2017. № 5. С. 18 – 22. doi: 10.17116/rosakush201717518-22.
2. Тониян К.А., Арютин Д.Г., Семятов С.М., Сохова З.М., Союнов М.А., Коннон С.Р.Д Острые заболевания придатков матки: проблемы и перспективы // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. Том 6. № 3. Приложение. С. 37 – 45. doi: 10.24411/2303-9698-2018-13906.
3. Тониян К.А., Арютин Д.Г., Белоусова А.А. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения острых гнойных воспалительных заболеваний придатков матки // Мать и Дитя в Кузбассе. 2018. №4(75). С. 37 – 43.
4. Тониян К.А., Духин А.О., Бояринцев В.В. Физиологические аспекты восстановления репродуктивной функции у пациенток после перенесенных острых гинекологических заболеваний // Физиология человека. 2020. Т. 46. № 5. С. 91 – 99. doi: 10.31857/S0131164620050136.