

УДК 618.12-089.86	UDC 618.12-089.86
<b>ВОЗМОЖНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И СОХРАНЕНИЯ ЕСТЕСТВЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИНЫ ПОСЛЕ КОНСЕРВАТИВНО-ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ</b>	<b>POSSIBILITIES OF POST-OPERATIONAL REHABILITATION AND PRESERVATION OF NATURAL FERTILITY IN WOMAN AFTER CONSERVATIVE-SURGICAL TREATMENT OF PROGRESSIVE TUBAL PREGNANCY</b>
Матвеев Антон Маркович <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия</i>	Matveev Anton Markovich <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», SBEA HPE «Kuban state medical university», Krasnodar, Russia</i>
Пенжоян Григорий Артёмович – д.м.н., профессор <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия</i>	Penjoyan Grigoryi Artemovich – MD, professor <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», SBEA HPE «Kuban state medical university», Krasnodar, Russia</i>
Новикова Владислава Александровна – д.м.н., профессор <i>ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия</i>	Novikova Vladislava Aleksandrovna – MD, professor <i>SBEA HPE «Kuban state medical university», Krasnodar, Russia</i>
Хорольский Вадим Александрович – к.м.н. <i>ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; ГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия</i>	Khorolskyi Vadim Aleksandrovich – MD <i>SBIHC «Region clinic hospital Nr 2», SBEA HPE «Kuban state medical university», Krasnodar, Russia</i>
<p>В статье представлены собственные результаты по сохранению фертильности у женщин после консервативно-хирургического лечения прогрессирующей трубной беременности. Обследованы 102 женщины, планирующие беременность, перенесшие эндовидеохирургическое лечение прогрессирующей трубной беременности.</p> <p>Усовершенствованный комплекс реабилитационных мероприятий включал: 1) интраоперационное использование противовоспалительного барьерного препарата; 2) бактериологическое и вирусологическое исследование отделяемого из маточных труб (метод ПЦР-диагностики) с последующим определением чувствительности к антибиотикам; 3) с целью реабилитации репродуктивной системы, улучшения регенеративных процессов в маточных трубах и эффективной контрацепции женщинам основной группы в послеоперационном периоде индивидуально назначались комбинированные оральные контрацептивы (КОК) длительностью 9–12 мес; 4) противовоспалительная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты в виде ректальных свечей, ферментные, противовоспалительные препараты); 5) физиотерапия.</p> <p>Эффективность усовершенствованного комплекса по восстановлению фертильности у женщин после консервативно-хирургического лечения при прогрессирующей трубной беременности составила 80 %.</p>	<p>The article presents own results on the preservation of fertility in women after conservative-surgical treatment of progressive tubal pregnancy. 102 women that underwent endo-video-surgical treatment of progressive tubal pregnancy and wanted to be pregnant after it was examined.</p> <p>The improved complex of rehabilitation measures included the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) intraoperative use of an anti-adhesive barrier drug;</li> <li>2) bacteriological and viral examination of the discharge from the fallopian tubes (PCR-diagnostic method) with subsequent determination of sensitivity to antibiotics;</li> <li>3) combined oral contraceptives (COCs) with a duration of 9-12 months were individually assigned to women of the main group during the postoperative period for rehabilitation of reproductive system, improvement of regenerative processes in the fallopian tubes and effective contraception;</li> <li>4) anti-inflammatory therapy was also administrated (non-steroidal anti-inflammatory drugs as rectal suppositories, enzymatic, anti-adhesive drugs);</li> <li>5) Physiotherapy was recommended.</li> </ol> <p>The effectiveness of the improved complex for the fertility restoration in women after conservative and surgical treatment of the progressing tubal pregnancy was 80%.</p>

Ключевые слова: ТРУБНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ, КОНСЕРВАТИВНО-ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ПРОТИВОСПАЕЧНЫЙ БАРЬЕР, КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ, ФЕРТИЛЬНОСТЬ	Key words: TUBAL PREGNANCY, CONSERVATIVE AND SURGICAL TREATMENT, ANTI-ADHESIVE BARRIER, COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES, FERTILITY
---	--

Согласно распоряжению Правительства Российской Федерации от 8 марта 2017 г. № 410-р принята Национальная стратегия действий в интересах женщин на 2017–2022 гг. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в сентябре 2012 г. представило «Основы европейской политики и стратегия для XXI века». В этом документе подчеркивается, что беременность и роды относятся к периодам риска для многих женщин, что необходимо расширять права и возможности женщин по сохранению репродуктивного здоровья. Восстановление и сохранение репродуктивной функции женщины – одна из основных задач акушерства, гинекологии и репродуктологии [3, 6, 8].

Внематочная беременность (ВБ), составляющая 1,3–2,0 % всех спонтанных беременностей [9], стала одной из основных проблем при оказании экстренной хирургической помощи [4].

ВБ в 98–99 % имеет трубную локализацию [5]. В настоящее время она остается ведущей причиной материнской смертности в первом триместре беременности, составляет почти 5 % от общей материнской смертности [9].

Воспалительные заболевания, представляющие главенствующую причину этиопатогенеза, выявляют у 42–80 % женщин при ВБ [6]. Поэтому она признана фактором риска не только вторичного бесплодия, но и эндокринных нарушений. Длительный персистирующий, в основном аутоиммунный воспалительный процесс, спайкообразование, стойкая иммуносупрессия ухудшают прогноз сохранения фертильности у женщин, перенесших хирургическое лечение трубной беременности [1].

В 2017 г. Министерством здравоохранения Российской Федерации разработаны и внедрены клинические рекомендации (протокол лечения) «Внематочная (эктопическая) беременность», где даны четкие указания по

современным подходам к диагностике, хирургическому, консервативному и комбинированному лечению ВБ [2].

При эндоскопическом хирургическом лечении ВБ рутинно интраоперационно применяют противоспаечный барьер, снижающий частоту спайкообразования и сохраняющий проходимость маточных труб [7].

Однако до настоящего времени актуальными остаются вопросы полноценной реабилитации женщины после хирургического лечения прогрессирующей трубной беременности, сохранения не только функциональной полноценности маточной трубы, но менструально-овариальной функции после прерванной эктопической беременности.

**Цель исследования.** Усовершенствование мер послеоперационной реабилитации и сохранения естественной фертильности у женщины после консервативно-хирургического лечения прогрессирующей трубной беременности.

#### **Материал и методы исследования**

На клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России – в Перинатальном центре КМЛДО МУЗ ГБ № 2 города Краснодара, с 2013 г. – ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар), в гинекологическом отделении ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 1» за период 2011–2014 гг. проведено рандомизированное, контролируемое, открытое обследование 102 женщин, планирующих беременность, перенесших эндовидеохирургическое (лапароскопическое) лечение прогрессирующей трубной беременности.

Женщины были распределены на клинические группы, которые формировались по принципу «случай-контроль». В основную (проспективную) группу (I) было включено 60 женщин. В зависимости от реабилитационных подходов в послеоперационном периоде проводилась рандомизация женщин методом конвертов. В Ia группу ( $n = 30$ ) были включены

женщины, которым применялся предложенный нами усовершенствованный комплекс реабилитации, в Ib группу ( $n = 30$ ) – женщины с рутинным комплексом реабилитации. В группу сравнения (группа II) были включены 52 женщины из районов Краснодарского края, которым лечение производилось ранее (ретроспективный анализ медицинской документации), и в настоящем исследовании им проводилась «second-look» лапароскопия для уточнения состояния оперированной маточной трубы, по показаниям – восстановление проходимости маточной трубы. В группу контроля (группа III) были включены 50 условно здоровых женщин, планировавших беременность, со спонтанно наступившей беременностью в течение года нашего наблюдения.

У женщин Ia группы применялся усовершенствованный комплекс реабилитационных мероприятий: интраоперационно использовался противовоспалительный барьерный препарат; интраоперационно выполнялся забор отделяемого из маточных труб (метод ПЦР-диагностики) с последующим бактериологическим и вирусологическим исследованием и определением чувствительности к антибиотикам; забор отделяемого из перитонеальной жидкости для определения уровня провоспалительных цитокинов (иммуноферментный анализ); в послеоперационном периоде назначалась противовоспалительная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты в виде ректальных свечей, ферментный препарат (бювгилурунидаза азоксимер) и этиотропная антибактериальная терапия; с целью реабилитации репродуктивной системы, улучшения регенеративных процессов в маточных трубах и эффективной контрацепции женщинам основной группы в послеоперационном периоде индивидуально рекомендовались комбинированные оральные контрацептивы (КОК) длительностью 9–12 мес.

У женщин группы сравнения после выполненной ранее туботомии противовоспалительный барьер не применялся, КОК не назначались, но по показаниям проводилась эмпирическая антибактериальная терапия.

Женщины групп сравнения были сопоставимы по возрасту:  $24,2 \pm 2,4$  лет. Срок беременности при прогрессирующей трубной беременности, по данным эхографии, составил  $3,77 \pm 0,03$  недель, размер плодного яйца –  $3,38 \pm 0,19$  см. Временной интервал от ультразвуковой диагностики трубной беременности до проведения лапароскопии составил  $5,9 \pm 1,77$  ч  $27,85 \pm 3,91$  мин.

Помимо общеклинического обследования проводился иммуноферментный анализ перитонеальной жидкости. Уровень провоспалительных маркеров (ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ ) в перитонеальной жидкости определяли в основной группе перед выполнением сальпинготомии и при возможной последующей лапароскопии second-look. В группе сравнения – при операции second-look применялась тест-система производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург).

Молекулярно-биологический анализ микрофлоры перитонеальной жидкости и маточных труб выполнялся методом ПЦР. Лапароскопическое лечение производилось при помощи инструментов и оборудования фирмы «KARL STORZ». Оценка степени выраженности спаечного процесса в малом тазу основывалась на классификации Hulk с соавт. (1978). Всем женщинам в процессе хирургического лечения при наличии спаек в полости малого таза и/или в брюшной полости производилось их разделение. С целью дальнейшей профилактики спаечного процесса на раневую поверхность и фимбриальный отдел маточной трубы наносилось 20–40 мл специфического адьювантного противоспаечного барьера (стерильное рассасывающееся соединение полиэтиленоксида и натрий-карбометилцеллюлозы).

Для статистического анализа полученных результатов исследования использовались статистические пакеты SPSS v15.0, Microsoft Excel 2007.

## Результаты и обсуждение

При исследовании в перитонеальной жидкости было установлено, что у женщин Ia-Ib групп исходный уровень цитокинов был сопоставим, однако у женщин Ib группы уровень всех показателей (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6) был несколько выше (рисунок 1).

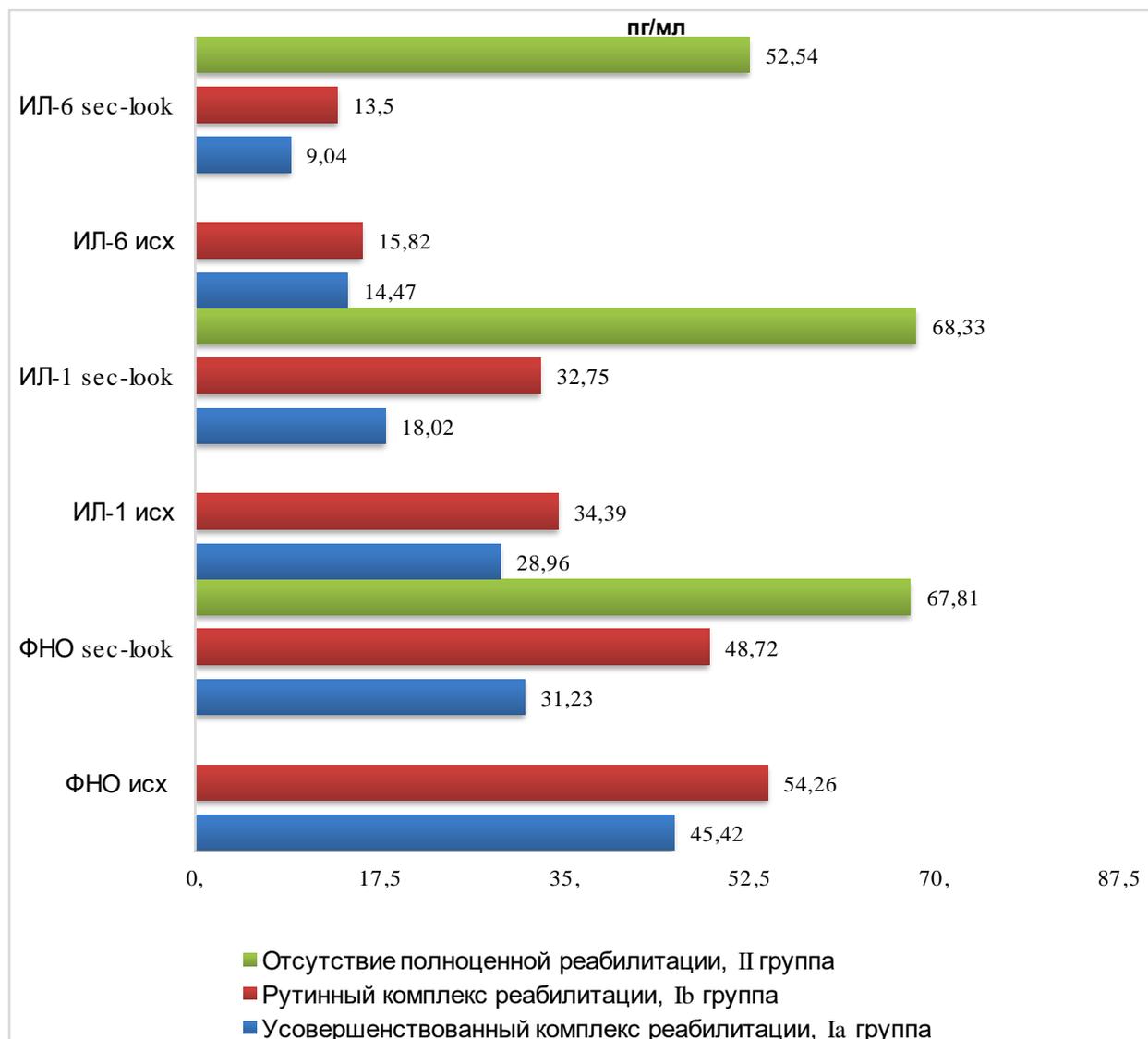


Рисунок 1 – Уровень провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости у женщин групп сравнения

При операции second-look представилась возможность проследить динамику данных показателей. Установлено, что у женщин Ia группы уровни провоспалительных цитокинов достоверно снизились: ФНО- $\alpha$  с  $45,42 \pm 5,28$  пг/мл до  $31,23 \pm 3,11$  пг/мл ( $t = 2,34$  ( $p < 0,05$ )), ИЛ-1 с  $28,96 \pm$

4,5 пг/мл до  $18,02 \pm 2,85$  пг/мл ( $t = 2,05$  ( $p < 0,05$ )), ИЛ-6 с  $14,47 \pm 2,41$  пг/мл до  $9,04 \pm 0,75$  пг/мл ( $t = 2,15$  ( $p < 0,05$ )).

У женщин Ib группы достоверного снижения провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости не выявлено.

У женщин II группы провоспалительные цитокины впервые выявлялись при операции second-look. Обращает на себя внимание значительное превышение уровней ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 по сравнению с аналогичными показателями у женщин Ia и Ib групп, определенными не только при операции second-look, но и исходно ( $p < 0,001$ ).

Выраженность спаечного процесса определялась исходно и при операции second-look. Выяснилось, что исходно у женщин Ia-Ib групп спаечный процесс был выявлен только у 11 (18,33 %) пациенток, спаечный процесс соответствовал не более I степени, спайки были тонкими, не кровоснабженными, легко разделяющимися.

По данным медицинской документации сведений о наличии спаечного процесса, выполнении дополнительных манипуляций по разделению спаек у женщин II групп не было зафиксировано.

Так, у женщин Ia группы при операции second-look спаечный процесс не был выявлен ни в одном случае.

В Ib группе частота женщин с I степенью спаечного процесса уменьшилась с 6 до 5 человек, однако у 5 женщин появились спайки в малом тазу, соответствующие II степени по классификации Hulk и соавт. (1978). Ни у одной женщины II группы не была выявлена III и IV частота спаечного процесса.

Во II группе у абсолютного числа женщин было выявлено спайкообразование: I степени – у 4 (7,69 %) пациенток ( $p < 0,05$ ) – наименьшего числа женщин в данной группе, II степени – у 9 (17,31 %) ( $p < 0,01$ ), III степени – у 10 (19,23 %) ( $p < 0,001$ ), IV степени у 12 (23,08 %) ( $p < 0,001$ ).

Очевидно, что у женщин II групп спаечный процесс в малом тазу достоверно отличался не только по абсолютной численности в группе, но и по наличию спаечного процесса III–IV степени у 22 из 35 пациенток.

С учетом наличия спаечного процесса, рецидива трубной беременности у женщин Ib и II групп при лапароскопии second-look были выполнены дополнительные операции.

Если женщинам Ia группы потребовался только адгезиолизис без необходимости дополнительной коагуляции, то женщинам Ib группы – адгезиолизис с дополнительной коагуляцией кровоточащих сосудов разделенной спайки, применение противоспаечного барьера, что значительно увеличивало продолжительность операции. В связи с рецидивом трубной беременности, интерстициальной локализацией плодного яйца у одной женщины маточная труба была удалена.

У женщин II группы при ревизии брюшной полости были выявлены достоверно более выраженный спаечный процесс и непроходимость обеих маточных труб у 18 из 35 пациенток, а также непроходимость оперированной ранее маточной трубы у 5 женщин. Кроме того, 8 женщинам в связи с рецидивом трубной беременности или полной непроходимостью маточной трубы при хромосальпингоскопии была произведена туботомия.

У женщин II группы при визуальной оценке маточных труб были в большинстве случаев установлены признаки длительно текущего воспалительного процесса: фимбриальный отдел обеих труб в ряде случаев был запаян, отмечались гиперемия и отек маточных труб, наличие незначительного выпота в малом тазу. При дополнительном хирургическом вмешательстве всем женщинам выполнялся хирургический гемостаз, применялся противоспаечный барьер. Продолжительность хирургического вмешательства в этой группе в 3–5 раз превышала продолжительность лапароскопии second-look у женщин Ia группы.

С учетом модифицируемых факторов риска, отражающих наличие явных и скрытых воспалительных процессов, а также высокий уровень провоспалительных цитокинов в период прогрессирующей трубной беременности, нами был разработан лечебно-реабилитационный комплекс мероприятий по сохранению репродуктивной функции у женщин после консервативно-хирургического лечения с прогрессирующей трубной беременностью, включающий противовоспалительную терапию (нестероидные противовоспалительные препараты в виде ректальных свечей), ферментный препарат (бовгиалуронидаза азоксимер) и по показаниям этиотропную антибактериальную терапию, индивидуальный подбор комбинированных оральных контрацептивов длительностью 9–12 мес, предназначенных для реабилитации репродуктивной системы, улучшения регенеративных процессов в маточных трубах и эффективной контрацепции.

Конечным результатом реабилитации было наступление беременности. Частота наступления маточной беременности в спонтанном фертильном менструальном цикле у женщин Ia группы составила 80 %, Ib группы – 53,33 %, II группы – 32,69 % (рисунок 2). У женщин III (контрольной) группы в 100 % наблюдений наступила беременность, что являлось критерием включения пациенток в исследование.

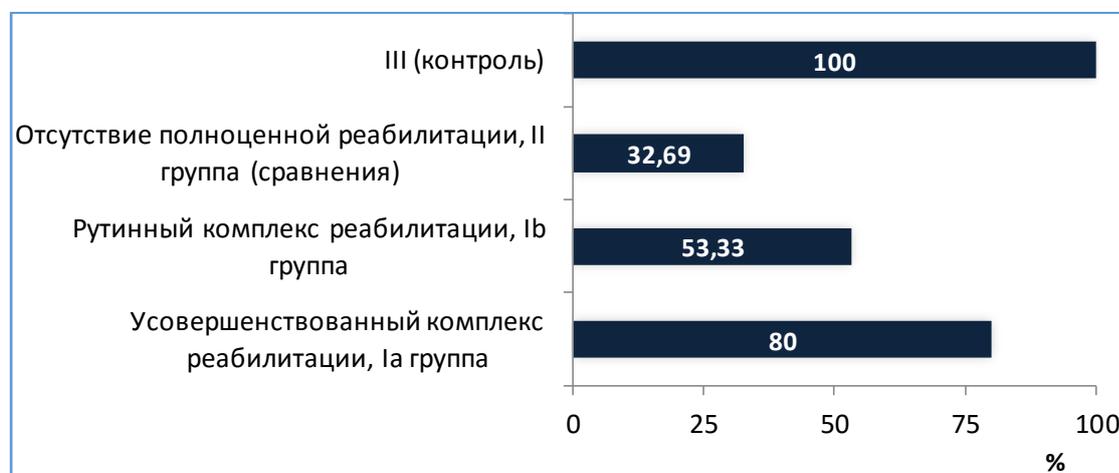


Рисунок 2 – Частота восстановления фертильности у женщин различных клинических групп

Частота наступления беременности у женщин Ia группы была достоверно выше, чем у пациенток Ib группы ( $\chi^2 = 4,8$ ,  $p < 0,05$ ), и более в сравнении со II группой ( $\chi^2 = 17,031$ ,  $p < 0,01$ ).

### **Выводы**

Нами было установлено, что у женщин, перенесших реконструктивно-пластическое лечение прогрессирующей трубной беременности при отсутствии реабилитационных мероприятий, снижение фертильности может быть обусловлено спаечным процессом II ст. ( $\chi^2 = 5,286$ ,  $p < 0,05$ ), III ст. ( $\chi^2 = 6,014$ ;  $p < 0,05$ ), IV ст. ( $\chi^2 = 7,577$ ,  $p < 0,01$ ). У женщин с прогрессирующей трубной беременностью повышен уровень провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости: ФНО – до  $54,26 \pm 6,16$  пг/мл, ИЛ-1 – до  $34,39 \pm 8,85$  пг/мл, ИЛ-6 – до  $15,82 \pm 2,72$  пг/мл. Применение усовершенствованного комплекса лечебно-профилактических мер по сохранению фертильности у женщин после консервативно-хирургического лечения женщин с прогрессирующей трубной беременностью обеспечивает полную элиминацию патогенной и условно-патогенной микрофлоры из маточной трубы, отсутствие спайкообразования, достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов в перитонеальной жидкости, восстановление овуляторной функции, нормальных пролиферативных изменений в эндометрии. Эффективность усовершенствованного комплекса по восстановлению фертильности у женщин после консервативно-хирургического лечения при прогрессирующей трубной беременности составила 80 % ( $\chi^2 = 4,8$ ;  $p < 0,05$ ).

### Список литературы

1. *Абашидзе А. А.* Методы реабилитации репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием / А. А. Абашидзе // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2014. – № 2. – С. 42–46.
2. Внематочная (эктопическая) беременность: клинические рекомендации (протокол лечения) (утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации 06.02.2017) URL: [http://www.kraszdrav.ru/assets/documents/Vnematochnaya\\_beremennost\\_protokol\\_MZ\\_RF\\_ot\\_06.02.201715.02.2017%2017:37.pdf](http://www.kraszdrav.ru/assets/documents/Vnematochnaya_beremennost_protokol_MZ_RF_ot_06.02.201715.02.2017%2017:37.pdf)
3. *Долгушин И. И.* Методы изучения факторов врожденного иммунитета репродуктивной системы женщин: учебно-метод. пособие для аспирантов / И. И. Долгушин, Л. Ф. Телешева, В. Ф. Долгушина и др. – Челябинск: Изд-во ЮУГМУ, 2015. – 32 с.
4. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации // Сборник Министерства здравоохранения Российской Федерации. – М., 2015. – 164 с.
5. *Радзинский В. Е.* Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 944 с.
6. *Серов В. Н.* Акушерство и гинекология / В. Н. Серов, Г. Т. Сухих. – 4 е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024 с.
7. *Фаткуллин И. Ф.* Экспериментальное обоснование применения противоспаечного барьера, производного целлюлозы, для предупреждения послеоперационных спаек / И. Ф. Фаткуллин, Ш. А. Алыев // The modern achievements of Azerbaijan medicine. – 2010. – № 1. – С. 56–62.
8. *Фролова Н. И.* Гинекологическая заболеваемость молодежи как медико-социальная и демографическая проблема / Н. И. Фролова, Т. Е. Белокриницкая, Е. П. Белозерцева и др. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 1 (60). – С. 17–23.
9. *Zhang J., Li C., Zhao W. H. et al.* Association between levonorgestrel emergency contraception and the risk of ectopic pregnancy: a multicenter case-control study // Sci Rep. 2015. 12; 5:8487.