

На правах рукописи

АБАШИДЗЕ АННА АСЛАНОВНА

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРУБНО-
ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА

2014

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО "Российский университет дружбы народов".

Научный руководитель:

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО "Российский
университет дружбы народов", доктор медицинских наук,
профессор

В.Е. Радзинский

Официальные оппоненты:

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ММСУ
доктор медицинских наук,
профессор

И.Б. Манухин

главный научный сотрудник ГБУЗ МО
"Московский областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии",
доктор медицинских наук,
профессор

Н.А. Щукина

Ведущая организация: ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
последипломного образования».

Защита диссертации состоится «___» _____ 2014г. в _____ часов на
заседании диссертационного совета Д.212.203.01 в ФГБОУ ВПО
«Российский университет дружбы народов» по адресу: 117333, г.Москва,
ул.Фотиевой, д.6.

С диссертационной работой можно ознакомиться в Научной библиотеке
ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (117198, г.Москва,
ул.Миклухо-Маклая, д.6).

Автореферат разослан «__» _____ 2014г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

М.Г. Лебедева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность проблемы. В век современных технологий, несмотря на успехи в развитии фармакологии и усовершенствование методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), частота бесплодия женского, впрочем, равно как и мужского, не только не стабилизировалась, но и увеличивается из года в год, достигнув 25-30% в популяции (Cserepes R.E. et al., 2014; Ried K., Alfred A., 2013). Отдаленные перспективы снижения частоты бесплодных браков выглядят удручающе. Извращение традиционного репродуктивного поведения девочек-подростков (добрачное целомудрие как нравственная ценность) в сочетании с низким уровнем их знаний о контрацепции, прерыванием первой беременности хирургическим абортом на фоне высокой распространенности хронических экстрагенитальных заболеваний лежит в основе снижения репродуктивного потенциала (Семятов С.М., 2009).

Больные с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) составляют 60–65% всех гинекологических пациенток (Тихомиров А.Л., 2014). Показатель заболеваемости ВЗОМТ за первое десятилетие XXI века возрос у пациенток 18–24 лет в 1,4 раза, а у 25–29-летних – в 1,8. В большинстве случаев ими страдают сексуально активные женщины детородного возраста, что крайне неблагоприятно отражается в дальнейшем на их репродуктивном здоровье: у каждой четвертой женщины, перенесшей ВЗОМТ, диагностируют бесплодие (Зароченцева Н.В. и др., 2013).

Эндовидеохирургическое лечение, хотя и является «золотым стандартом» диагностики и лечения бесплодия, не оправдало возлагавшихся надежд в восстановлении фертильности. Эффективность лапароскопической коррекции проходимости маточных труб не превышает 35% (Ikechebelu J.I., 2013; Lee H.J. et al., 2013). В этой связи в специализированных центрах все шире стали использовать методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и ограничивать показания к хирургическому восстановлению проходимости маточных труб. Однако невысокая

себестоимость лапароскопии по сравнению с ВРТ явилась веским аргументом в пользу эндоскопического лечения. Эндоскопические операции при бесплодии позволяют осуществить коррекцию не только проходимости маточных труб, но и других патологических изменений органов малого таза: провести коагуляцию очагов эндометриоза, выполнить консервативную миомэктомию, удалить кисту яичника и др., что вносит существенный вклад в эффективность хирургического лечения бесплодия. Однако, несмотря на стремительное развитие высоких технологий в медицине (и в диагностике, и в лечении), добиться высоких показателей наступления беременности не удается. В этой связи поставлена **цель исследования**: улучшить оценку результатов эндовидеохирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия и своевременно использовать ВРТ при отсутствии благоприятного прогноза восстановления фертильности.

Задачи исследования.

1. Выявить основные факторы риска, препятствующие реализации репродуктивной функции в естественном цикле женщин с трубно-перитонеальным бесплодием после хирургического восстановления проходимости маточных труб.
2. Определить патогенетически значимые факторы (иммунореактивность, генетические детерминанты) трубно-перитонеального бесплодия после хирургического лечения в прогнозе реализации детородной функции в естественном цикле.
3. Определить роль некоторых компонентов неспецифического иммунитета (лейкоцитарной эластазы и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора) в патогенезе трубно-перитонеального бесплодия, а также зависимость между их концентрацией в сыворотке крови и возможностью восстановления фертильности в течение первого года после хирургического лечения.
4. Разработать и оценить эффективность комплекса реабилитационных мероприятий после хирургического восстановления проходимости маточных труб.

5. Разработать основы дифференцированного подхода к технологиям и срокам восстановления репродуктивной функции женщин с трубно-перитонеальным бесплодием в зависимости от состояния маточных труб, иммунных и генетических маркеров.

Научная новизна исследования. Расширены представления о патогенетических механизмах инфертильности после хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия.

Впервые у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием на основании клинико-лабораторных методов исследования:

- получены сведения о состоянии врожденного (неспецифического) иммунитета на основании определения маркеров воспаления – лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и $\alpha 1$ - протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ);
- соотнесены генетические маркеры инфертильности и состояние иммунной системы (реактивность иммунной системы, определяемая по уровню эмбриотропных аутоантител, и маркеры воспаления);
- научно обоснована перспективность/неперспективность восстановления проходимости маточных труб с учетом дооперационного обследования, включающего определение аллельной принадлежности по гену GP IIIa, иммунореактивности и маркеров воспаления (ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ).

В результате выполненной работы впервые получены данные, позволяющие расширить существующие представления о трубно-перитонеальном бесплодии, в частности, уже на дооперационном этапе прогнозировать целесообразность хирургического восстановления проходимости маточных труб для реализации репродуктивной функции.

Теоретическое и практическое значение работы.

Расширены представления о патогенезе трубно-перитонеального бесплодия как до, так и после хирургического восстановления проходимости маточных труб.

Проведенное исследование позволило:

- изучить зависимость результативности реконструктивно-пластических операций на маточных трубах от генетических детерминант, в частности распределение аллелей гена GP III α ;
- изучить особенности неспецифического иммунитета (маркеры воспаления ЛЭ и α 1-ПИ) с позиций возможности реализации деторождения в естественном цикле;
- сопоставить реактивность иммунной системы, определяемой по уровню эмбриотропных аутоантител, с маркерами воспаления;
- выявить истинную чувствительность гистеросальпингографии в диагностике состояния маточных труб;
- определить оптимальный выжидательный период после хирургического восстановления проходимости маточных труб и реабилитационных мероприятий на основании состояния реактивности иммунной системы, определяемой по уровню эмбриотропных аутоантител, и маркеров воспаления (ЛЭ и α 1-ПИ).

Разработан патогенетически обоснованный алгоритм диагностических и лечебных мероприятий, направленный на восстановление фертильности у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.

Положения, выносимые на защиту.

1. Структурно-функциональные изменения репродуктивной системы при трубно-перитонеальном бесплодии представляют собой многовариантные сочетания болезней и нарушений на молекулярном (генетическом), клеточном, тканевом и органном уровнях.
2. Носительство аллеля AIAI гена GP III α в сочетании с нормальными показателями маркеров воспаления, вне зависимости от реактивности иммунной системы, является благоприятным прогностическим критерием восстановления фертильности после хирургической коррекции трубных дефектов.
3. У носительниц аллеля PLAII гена III α при увеличении эластазоподобной активности сыворотки крови необходимо ориентироваться

на реактивность иммунной системы, определяемой по содержанию эмбриотропных аутоантител: гипореактивность – шансы на наступление беременности в естественном цикле минимальны, практически отсутствуют.

4. В основе неудач хирургического восстановления проходимости маточных труб лежит ряд закономерностей. Сохраняющийся персистирующий воспалительный процесс, преимущественно аутоиммунного характера, усугубляющийся спаечным компонентом; стойкая иммуносупрессия, проявляющаяся снижением продукции эмбриотропных аутоантител (гипореактивность у 73,3%), сдвигами в неспецифическом иммунитете - снижение лейкоцитарной эластазы и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора, дисбаланс между лейкоцитарной эластазой и её ингибитором в сторону увеличения последнего, сочетание увеличения лейкоцитарной эластазы и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора с гипореактивностью – достоверные прогностические факторы неэффективного хирургического лечения.

5. Выжидательный период в течение одного года после оперативного лечения следует считать нецелесообразным и рекомендовать вспомогательные репродуктивные технологии пациенткам - носительницам аллеля PLAII гена GP IIIa с: III-IV степенью спаечного процесса, абсолютной гипореактивностью, определяемой по содержанию эмбриотропных аутоантител, снижением ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ, нарушением баланса между ЛЭ и её ингибитором $\alpha 1$ -ПИ в сторону увеличения $\alpha 1$ -ПИ на фоне нормальных показателей ЛЭ, сочетанием увеличения ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ с гипореактивностью.

Внедрение результатов исследования.

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, все - в изданиях, рецензируемых ВАК РФ. По материалам диссертации читаются лекции и проводятся практические занятия со студентами и клиническими ординаторами кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и с курсантами кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации медицинских работников ФГБОУ ВПО «РУДН». Основные

положения работы доложены на научных конференциях ФГБОУ ВПО «РУДН» (Москва, 2012, 2013, 2014), на VI и VII Общероссийских научно-практических семинарах «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2013, 2014). Результаты исследований внедрены в практическую работу гинекологических отделений ГКБ №12 (гл.врач, к.м.н. Саликов А.В.), ГКБ № 64 (гл. врач, д.м.н., проф. Шарапова О.В.) г.Москвы.

Апробация диссертации состоялась на объединенной конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО «РУДН» и сотрудников родильных домов №25 (с 01.02.2014 акушерский филиал ГБУЗ ГКБ №1), гинекологического отделения при ГКБ №12, ГКБ № 64 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, пяти глав по результатам собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы.

Работа изложена на 119 страницах машинописного текста, содержит 26 таблиц и 11 рисунков. Указатель литературы включает 116 работ, из них - 61 на русском и - 55 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ. Контингент, материалы и методы исследования. Для выполнения задач исследования было обследовано 110 пациенток репродуктивного возраста с трубно-перитонеальным бесплодием, обследованных и оперированных в 2011-2013 гг. Все они были разделены на две группы: I группа – 50 пациенток, реализовавших репродуктивную функцию в течение одного года после хирургической коррекции проходимости маточных труб, и II группа – 60 пациенток, не забеременевших после восстановления проходимости маточных труб в течение одного года после лапароскопии.

Программа исследования включала клинико-статистическую характеристику состояния соматического и репродуктивного здоровья женщин, ультразвуковое исследование, гистероскопию, гистеросальпингографию, лапароскопию, бактериологическое исследование, иммунологическое

исследование методом ЭЛИ-П-Тест, определение некоторых параметров неспецифического (врожденного) иммунитета – маркеров воспаления (лейкоцитарная эластаза (ЛЭ) и α 1-протеиназный ингибитор (α 1-ПИ), генетическое исследование аллельного распределения по гену GРШа.

Клиническую оценку состояния здоровья женщин проводили с помощью специально разработанной статистической карты.

Ультразвуковое исследование осуществляли при помощи аппарата «Toshiba Arlio XG» (Япония) с использованием абдоминального датчика частотой 3,5 МГц и вагинального датчика частотой 6,5 МГц.

Гистероскопия проводилась с применением жестких гистероскопов типа Hamou I (30°) и Hopkins II (30°) (Karl Storz, Германия).

Гистеросальпингография (ГСГ) выполнялась с использованием водных растворов контрастных веществ по общепринятой методике.

Лапароскопия проводилась с помощью комплекса аппаратуры фирм «Karl Storz» и «Wisap» (Германия) по общепринятой методике.

Бактериологическое исследование выполнялось по традиционной схеме: забор материала из цервикального канала, посев на питательные среды, выделение чистой культуры и идентификация выделенных культур микроорганизмов.

Определение сывороточной иммунореактивности организма, основанное на исследовании количества и аффинности некоторых видов естественных эмбриотропных аутоантител, взаимодействующих с белками – регуляторами эмбриогенеза, проводилось с помощью метода «ЭЛИ-П-Тест» (ELISA-detected Probably of pathology), основанного на стандартном иммуноферментном анализе. В работе использовались следующие оценочные критерии (Хахва Н.Т., 2001; Апресян С.В., 2003):

- нормореактивность – интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из изучаемых белков-антигенов, составлявшей 5-40% от интенсивности реакции сыворотки-эталона;
- гиперреактивность – интенсивность реакции исследуемой сыворотки с

любым из белков, составлявшей 41% и более от интенсивности реакции сыворотки-эталона;

- гипореактивность – интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из изучаемых белков ниже значений нормы реакции.

Исследование сыворотки крови на маркеры воспаления (ЛЭ и α 1-ПИ).

ЛЭ – это протеиназа локализованная в азурофильных гранулах нейтрофильных лейкоцитов, выполняющая фагоцитарную функцию в ответ на воспалительные реакции. Определение активности ЛЭ проводилось спектрофотометрическим методом, который основан на частичном выделении эластазы из ее комплекса с ингибитором и расщеплении ею специфического хромогенного субстрата N-терт-бутокси-карбонил-L-аланин-паранитрофенилового эфира, что приводит к возрастанию оптической плотности пробы. Регистрируют оптическую плотность с помощью компьютерной программы SWIFT 1000 Reaction Kinetics (Version 2.03, Biochrom Ltd).

α 1-ПИ является основным плазменным ингибитором протеиназ. Он обеспечивает около 90% антитриптической активности плазмы и представлен в α 1-глобулиновой фракции сыворотки крови. Синтез α 1-ПИ осуществляется в гепатоцитах и в мононуклеарных фагоцитах. Измерение активности α 1-ОИ с помощью унифицированного энзиматического метода, основанного на взаимодействии этого ингибитора с трипсином при использовании в качестве субстрата N- α -бензоил-L-аргинин этиловый эфир гидрохлорид (BAEE) (ICN Biomedical Inc).

Исследование крови на носительство аллеля PL-AII гена GP IIIa основано на полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием многоканального амплификатора ДНК. Наличие амплифицируемого фрагмента определялось с помощью электрофореза в полиакриламидном геле и окраски продуктов рестрикции серебром.

Для создания базы данных и обработки статистического материала использовался персональный компьютер PENTIUM-V. В качестве основного

выбран пакет программного обеспечения для статистической обработки данных STATISTICA 6.0 компании Stat Soft Inc. Критическое значение уровня значимости (p) равнялось 5%.

Результаты исследований и их обсуждение. Проведенный клинико-статистический анализ анамнеза пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием показал, что факторами риска трубно-перитонеального бесплодия являются: сопутствующие экстрагенитальные заболевания – болезни органов пищеварения (34,5%), мочеполовой системы (30%); отсутствие контрацепции – 61,8%, а также использование низкоэффективных методов предупреждения нежелательной беременности (прерванный половой акт, спринцевание) – 54,8%; применение внутриматочного контрацептива (ВМК) – 20%; воспалительные заболевания придатков матки - 52,7%, особенно те из них, первый эпизод которых пролечен необоснованно коротким курсом антибактериальной терапии (до 7 дней) без последующего применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК - 100%); аппендэктомия в анамнезе – 35%; искусственный аборт в анамнезе - 30%.

Клинико-статистический анализ анамнеза пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием после хирургического восстановления проходимости маточных труб показал, что факторами, препятствующими реализации репродуктивной функции в естественном цикле, следует считать: возраст 32 года и старше; ожирение - 20%; отягощенный соматический анамнез – болезни органов пищеварения (45%), мочеполовой системы (36,7%); гинекологические операции в анамнезе как лапароскопическим доступом, так и лапаротомным (18,3%); аппендэктомии в анамнезе – 35%; длительность бесплодия более 5 лет; искусственный аборт в анамнезе - 30%, а также повторное прерывание беременности в анамнезе – 11,6%; внематочная беременность в анамнезе – 16,7%.

Пациентки с безуспешной хирургической коррекцией проходимости маточных труб составляли наиболее старшую возрастную группу, их средний возраст – $32,7 \pm 4,5$ года, что достоверно выше ($p < 0,05$) по

сравнению с пациентками, у которых беременность наступила в $29,7 \pm 3,6$ лет соответственно.

В структуре экстрагенитальных заболеваний у пациенток после успешной хирургической коррекции трубных функций достоверно реже ($p < 0,05$) диагностированы заболевания органов пищеварения по сравнению с обследованными после безуспешного восстановления проходимости маточных труб (22% и 45% соответственно). Выявлено, что ожирение той или иной степени не встречалось ни у одной из обследованных после успешной хирургической коррекции трубных функций, наоборот среди женщин после неэффективного хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия ожирением страдала каждая пятая пациентка: у 15% - ожирение I степени и у 5% - ожирение II степени ($p < 0,05$).

Гинекологические операции в анамнезе были у 27 (24,5%) пациенток, то есть у каждой четвертой. Указания на эндовидеохирургические вмешательства, предшествовавшие хирургическому восстановлению проходимости маточных труб, достоверно чаще ($p < 0,05$) встречались у пациенток после безуспешного хирургического лечения бесплодия (18,3% и 4% соответственно). Аппендэктомии достоверно чаще ($p < 0,05$) выполнены пациенткам, у которых в последующем хирургическое лечение трубно-перитонеального бесплодия было неэффективным (21 (35%) – более чем у каждой третьей, в то время как среди женщин после успешной хирургической коррекции трубных функций данная операция в анамнезе была у 7 (14%). Полученные нами данные противоречат результатам исследования L. Wei et al. (2012), не наблюдавших влияние аппендэктомии на увеличение частоты бесплодия у женщин. Но в то же время вполне согласуются с данными полученными R.P. ten Broek et al. (2013): частота наступления беременности в естественных циклах у пациенток после колоректальной хирургии значительно снижается с 67% до 34% в течение одного года наблюдения.

Анализ репродуктивной функции женщин с вторичным бесплодием (n=52) показал, что в среднем на одну пациентку приходилось $1,7 \pm 0,51$ беременностей, достоверных межгрупповых различий ($p=0,05$) не выявлено. В подавляющем большинстве исходами данных беременностей явились ранние репродуктивные потери (артифициальный аборт и эктопическая беременность). Артифициальные аборты достоверно чаще диагностированы у пациенток после безуспешной хирургической коррекции трубных функций (18 (30%) и 10 (20%) соответственно). Также обращает на себя внимание достоверное увеличение ($p<0,05$) (в 1,9 раза) частоты медицинского прерывания повторной беременности пациентками после безуспешной хирургической коррекции трубных функций (11,6% и 6% соответственно). Масштабность абортного делопроизводства в России, неразрывно сопряжена со снижением репродуктивного потенциала женщин фертильного возраста и определяющего весомый вклад в проблему демографических ресурсов страны (Радзинский В.Е., 2011; Дикке Г.Б., 2013). Формируется хронический, как правило, аутоиммунный эндометрит, приводящий не только к бесплодию, но и к самым разнообразным патологическим процессам в самой матке и в остальных органах репродуктивной системы. Персистирующий эндометрит препятствует нормальному внедрению оплодотворенной яйцеклетки в стенку матки (Стрижова Т.В., 2012), эмбриогенезу и, в конечном счете, ведет к многочисленным осложнениям беременности и родов (Побединская О.С., 2011).

Проведенные инструментальные и лабораторные исследования позволили сделать ряд заключений. В ходе УЗИ органов малого таза, неоднократно выполненного всем обследованным, было выявлено, что у 48 (43,6%) женщин никаких эхографических признаков того или иного заболевания выявлено не было. У остальных обследованных до эндовидеохирургического лечения женщин наряду с основной причиной бесплодия, факторами, препятствующими наступлению беременности, явились: болезни эндометрия

(23,3%); гидросальпинксы (10%), синдром поликистозных яичников (СПКЯ) (16,7%); хроническая ановуляция (23,3%).

Всем пациенткам (n=20) с диагностированными по УЗИ болезнями эндометрия была выполнена гистероскопия. При гистероскопии патологические изменения были подтверждены у всех - 100%. Гистологически верифицированная гиперплазия эндометрия имела место у 100%. У каждой второй (50%) были выявлены эндометриоидные ходы. Межгрупповых достоверных различий не выявлено. Синдром Ашермана диагностирован у двух (3,3%) пациенток, у которых впоследствии хирургическое восстановление трубных функций оказалось безуспешным, что достоверно чаще ($p < 0,05$) при сравнении с обследованными, у которых хирургическое восстановление трубных функций было результативным, где данный синдром не встречался вовсе.

Полученные нами в ходе гистероскопии данные подтверждают результаты исследования P. Radwan et al. (2013), показавших высокую ценность гистероскопии у пациенток как с первичным, так и со вторичным бесплодием, - внутриматочные заболевания выявлены у 79% женщин с первичным бесплодием.

ГСГ, проведенная 104 (94,5%) женщинам (за исключением пациенток с эхографическими признаками гидросальпинкса), выявила, что заключение «маточные трубы проходимы» встречалось у большинства пациенток вне зависимости от принадлежности к той или иной группе ($p = 0,05$), в среднем у 68,3%. Непроходимость маточных труб, на основании ГСГ, диагностирована только лишь у каждой третьей пациентки с диагнозом «тубо-перитонеальное бесплодие», достоверных межгрупповых различий не выявлено ($p = 0,05$). Признаки перитубарных спаек были у каждой восьмой (12,5%) пациентки, достоверных межгрупповых различий не выявлено ($p = 0,05$). В целом, ГСГ показала, что чувствительность данного метода в оценке состояния маточных труб составила 31,7%. Полученные нами данные противоречат данным К.Д.Квициани (2010), показавшей, что

чувствительность данного метода достигает 71%, что позволило автору рекомендовать ГСГ в качестве необходимого этапа в диагностике проходимости маточных труб. Наше исследование продемонстрировало низкую информативность данного метода. К аналогичному выводу пришли и N.R. Pereira et al. (2010): у 15,3% женщин, у которых ГСГ показала нормальные результаты или только одностороннюю окклюзию, лапароскопия выявила двухстороннюю окклюзию; у 65,2% женщин, у которых ГСГ установила двухстороннюю окклюзию, лапароскопия показала нормальное состояние маточных труб или одностороннюю окклюзию.

Всем пациенткам, вошедшим в исследование, была проведена лапароскопия. У всех 110 (100%) женщин маточные трубы имели признаки хронического воспаления. Пациентки, у которых хирургическое восстановление проходимости маточных труб оказалось впоследствии безуспешным, спаечный процесс диагностирован у всех (100%). В ходе лапароскопии I степень выраженности спаечного процесса была обнаружена у 16 (14,5%) пациенток, достоверных межгрупповых различий не выявлено ($p=0,05$) (I группа – у 8 (16%) женщин, II группа – у 8 (13,3%). II степень выраженности спаечного процесса диагностирована более чем у каждой второй, достоверных межгрупповых различий не выявлено ($p=0,05$) (I группа – у 30 (60%) женщин, II группа – у 32 (53,3%).

III степень спаечного процесса диагностирована только у пациенток, у которых хирургическое восстановление трубных функций оказалось безуспешным – практически у каждой пятой (18,3%). Достоверно чаще у них выявлялся спаечный процесс IV степени, при котором отмечались изменения маточных труб по типу гидросальпинксов, – у каждой шестой (10 (16,7%)), в то время как у пациенток с наступившей впоследствии беременностью в естественном цикле спаечный процесс III - IV степени не встречался вовсе. Полученные данные соответствуют результатам Е.Д.Дубинской (2012), показавшей, что лапароскопия у пациенток с

бесплодием и III - IV степенями распространения спаечного процесса имеет преимущественно диагностический характер, позволяя выявлять тяжесть заболевания.

Проведенная в ходе лапароскопии хромогидротубация у 100 пациенток (за исключением пациенток с гидросальпинксами) показала, что у 26 (26%) – каждой четвертой - маточные трубы проходимы: у пациенток с наступившей впоследствии беременностью в естественном цикле – у 16 (32%) женщин, что достоверно чаще при сравнении с женщинами, у которых infertility сохранялась, несмотря на хирургическое лечение – у 10 (20%). Уровень окклюзии маточных труб имел достоверные различия между группами. У большинства (62%) пациенток с наступившей впоследствии беременностью в естественном цикле отмечалась непроходимость в ампулярном отделе, что достоверно чаще при сравнении с пациентками, у которых хирургическое восстановление проходимости маточных труб было безуспешным, где данный вид окклюзии был у каждой четвертой (26%). Но у данной когорты пациенток достоверно чаще ($p < 0,05$) диагностирована непроходимость в истмическом отделе маточной трубы (21 (42%)), в то время как у пациенток с наступившей впоследствии беременностью в естественном цикле данный вид окклюзии был у 3 (6%). Непроходимость одной из маточных труб в интрамуральном отделе была диагностирована только у пациенток с сохраняющейся впоследствии infertility, несмотря на проведенное хирургическое лечение, - у 6 (12%) ($p < 0,05$).

Реконструктивно-пластические операции выполнены у пациенток с I-III степенью окклюзии в ампулярном и истмическом отделах, без гидросальпинкса, без выраженных изменений толщины стенки маточной трубы, а также эндосальпинксом, представленным выраженными или слабовыраженными складками. С учетом представленных показаний 84 (76,4%) пациенткам проведены реконструктивно-пластические операции на маточных трубах. Выполнены следующие объемы оперативных вмешательств: адгезиолизис был выполнен 94 пациенткам (100%);

сальпингоовариолизис – 74 (78,7%); сальпингостомия - 24 (25,5%); фимбриолизис – 44 (46,8%); фимбриопластика – 38 (40,4%) пациенткам. У пациенток с наступившей впоследствии беременностью в естественном цикле достоверно чаще ($p < 0,05$) выполнены адгезиолизис (50 (100%), сальпингоовариолизис (30 (60%), фимбриолизис (31 (62%) и фимбриопластика (8 (16%).

Иной объем реконструктивно-пластических операций был у пациенток, у которых впоследствии хирургическое восстановление проходимости маточных труб было безуспешным: достоверно чаще ($p < 0,05$) выполнены адгезиолизис - 44 (100%), сальпингоовариолизис – 44 (100%), сальпингостомия - 24 (54,5%), фимбриопластика – 30 (68,2%) и фимбриолизис – 13 (29,5%).

Удаление маточных труб выполнено 16 (26,7%) пациенткам, в том числе 10 с гидросальпинксом обеих маточных труб и у 6 с окклюзией маточных труб в интрамуральном отделе. В дальнейшем этим пациенткам рекомендовано применение ВРТ.

В поисках причин неэффективности лапароскопического восстановления проходимости маточных труб нами проведено изучение патогенетической роли генных и иммунных факторов. Иммунологическое исследование (определение содержания эмбриотропных аутоантител) проведено всем женщинам (110 (100%). Если у женщин с наступившей беременностью в естественном цикле после хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия нормореактивность диагностирована у 32 (64%), то у пациенток с сохраняющейся инфертильностью после хирургического восстановления проходимости маточных труб нормореактивность не встречалась ни у одной женщины. Аномальное снижение реактивности иммунной системы достоверно чаще ($p < 0,05$) диагностировано у пациенток, у которых хирургическое восстановление проходимости маточных труб оказалось впоследствии безуспешным: гипореактивность - у 44 (73,3%) (для сравнения у пациенток

с успешным хирургическим восстановлением проходимости маточных труб у 5 (10%). Гиперреактивность встречалась с одинаковой частотой – 26,7% и 26% соответственно.

Детальная оценка причин отклонения реактивности иммунной системы в зависимости от состояния маточных труб показала, что гипореактивность, вне зависимости от принадлежности к той или иной группе, диагностирована достоверно чаще ($p < 0,05$) у пациенток с выраженными воспалительными изменениями – гидросальпинксами (100%) и спаечным процессом III-IV степени. Гиперреактивность была присуща пациенткам со спаечным процессом I – II степени.

Исследование крови на некоторые параметры неспецифического иммунитета (маркеры воспаления) показало, что снижение уровня ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ диагностировано достоверно чаще после неэффективного хирургического лечения - у каждой пятой (6 (20%)), в то время как в группе сравнения таких пациенток не было. Нормальные показатели обеих маркеров выявлены только у женщин с наступившей в последующем беременностью, – более чем у каждой второй (17 пациенток (56,7%)), что достоверно чаще ($p < 0,05$) при сопоставлении с группой сравнения (0%). Сопоставление маркеров воспаления и реактивности иммунной системы показало, что все пациентки с нормореактивностью имели нормальный уровень ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ.

Увеличение уровня ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ, свидетельствующее о высокой фагоцитарной активности сыворотки крови, практически с одинаковой частотой встречалось в обеих группах - более чем у каждой третьей (43,3%), достоверных межгрупповых различий не выявлено ($p = 0,05$). Большинство женщин (53,8%) после успешной хирургической коррекции трубных функций с увеличением ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ принадлежали к гиперреактивным, что достоверно реже при сопоставлении с группой сравнения (18,2%) – в 2,9 раза. А у пациенток после безуспешного хирургического лечения непроходимости маточных труб иная ситуация: подавляющее большинство (81,8%) с

увеличением ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ являлись гипореактивными, что достоверно чаще ($p < 0,05$) при сравнении с женщинами с успешным хирургическим восстановлением трубных функций (23,1%) – в 3,5 раза. Представленные данные свидетельствуют о том, что содержание регуляторов эмбриогенеза и определяет вероятность наступления беременности при увеличении маркеров воспаления ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ. Снижение ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ у всех обследованных сопровождалось гипореактивностью.

Увеличение $\alpha 1$ -ПИ на фоне нормальных показателей ЛЭ было только у женщин, у которых хирургическое восстановление проходимости маточных труб оказалось неэффективным, - у 13 (43,3%). Такое нарушение баланса маркеров воспаления более чем у каждой третьей сопровождалось гиперреактивностью, а у большинства (61,5%) – гипореактивностью. Все 8 пациенток, с выявленным дисбалансом маркеров воспаления, имели III-IV степень спаечного процесса и гипореактивность. Представленные результаты демонстрируют изменения представлений о врожденном (неспецифическом) иммунитете, как системе реагирующей не только на инфекционные агенты, но и на эндогенные деструктивные изменения. Полученные результаты не представляется возможным сопоставить с результатами других исследователей, поскольку в доступной литературе нами не найдено подобных работ.

60 (54,5%) пациенткам проведен анализ периферической крови на носительство аллеля PL -AII гена гликопротеина GP IIIa. Для сравнения представлены данные для пациенток без нарушения фертильности по г.Москве (Салимова Л.Я.К., 2005) (табл.1). Выявлено, что в целом для пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, при сравнении с фертильными женщинами, характерно носительство аллеля PL-AII, причем именно гомозиготы по данному аллелю. Аллель AIIAII у женщин после безуспешной хирургической коррекции трубных функций встречался достоверно чаще ($p < 0,05$) при сравнении с пациентками, у которых

хирургическое лечение непроходимости маточных труб увенчалось успехом (17,1% и 8% соответственно), то есть в 2,1 раза чаще.

Таблица 1.

Распределение пациенток по аллелям гена GP IIIa.

Группы	n	аллели гена GP IIIa		
		AIAI	AIAII	AIIAII
В популяции г.Москвы, без нарушения фертильности		64,3%	35,7%	0%
I	25	15 (60%)	8 (32%)	2 (8%)*, **
II	35	15 (42,9%)*	14 (40%)	6 (17,1%)*
Всего	60	30 (50%)	22 (36,7%)	8 (13,3%)

Примечание: * - достоверность различий установлена при сравнении с популяционными данными ($p < 0,05$);

** - достоверность различий установлена при сравнении между группами ($p < 0,05$).

Не было выявлено достоверных различий в частоте носительства гетерозигот AIAII, как при сравнении с популяционными данными, так и между группами.

Несмотря на генетическую детерминированность бесплодия, нами предпринята попытка разработать дифференцированный подход к реабилитации пациенток после хирургического восстановления проходимости маточных труб на основании анализа выявленных нарушений в состоянии иммунной системы – отклонениях от нормореактивности, определяемой по уровню эмбриотропных аутоантител, маркеров воспаления, Комплекс реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде включал:

- профилактику повторного спайкообразования - раннюю активизацию пациентки, лечебную физкультуру, дыхательную гимнастику; физиотерапевтическое лечение – магнитотерапия, синусоидальные модулированные токи (СМТ);

- коррекцию гормональных нарушений, направленных на восстановление полноценных двухфазных менструальных циклов;
- восстановление микробиоценоза половых путей;
- санаторно-курортное лечение.

Реабилитация репродуктивного здоровья проводилась 94 пациенткам (у 16 удалены обе маточные трубы), в том числе 50 пациенткам I группы и 44 – II группы. Физиотерапевтическое лечение заключалось в применении сочетания малых доз переменного магнитного поля и синусоидальных модулированных токов (СМТ) с интравагинальным введением лидазы и димексида. Данные манипуляции выполнялись уже на вторые сутки после хирургического восстановления трубных функций. Курс лечения состоял из 10 процедур проводимых ежедневно.

Комплекс реабилитационных мероприятий был дифференцированным и зависел от реактивности иммунной системы:

- пациентки с нормореактивностью (n=32) в иммунокоррекции не нуждались, выявляли и проводили лечение гормональных нарушений, направленных на восстановление полноценных двухфазных менструальных циклов;
- у пациенток с аномальным снижением продукции эмбриотропных аутоантител (n=33) выявляли возможные причины гипореактивности (персистенцию патогенных инфектов, при их выявлении проводилась противовоспалительная терапия) и лечение, направленное на повышение функций иммунной системы с применением иммуномодуляторов;
- у гиперреактивных (n=29) пациенток проводили лечение сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний и нарушений.

Бактериологический посев отделяемого из цервикального канала с определением чувствительности к антибиотикам показал, что из 94 пациенток рост флоры диагностирован у 30 (31,9%), у остальных – роста не было. Патогенные инфекции в диагностически значимых титрах выявлялись

достоверно чаще ($p < 0,05$) у пациенток после безуспешного хирургического лечения (38,6% и 26% соответственно). В структуре выявляемых возбудителей главным образом преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae* (кишечная палочка, энтеробактер, клебсиеллы): у 21 (70%) выявлены представители данного семейства. Учитывая малое число наблюдений, выявление достоверности различий в зависимости от реактивности иммунной системы представляется некорректным. Однако у пациенток после безуспешного хирургического лечения с гипореактивностью рост патогенных возбудителей диагностирован достоверно чаще - у 42,8%. Всем пациенткам с ростом патогенной флоры в диагностически значимых титрах проведена антибактериальная терапия с учетом антибиотикограммы, на фоне дотации лактобактерий (обогащение рациона питания кисломолочными продуктами, дотация лактобактерий интравагинально до достижения нормоценоза, pH 4,5-4,8).

Проводилось повторное определение иммунореактивности методом ЭЛИ-П-Тест через 1, 3 и 6 месяцев после проведенного комплекса реабилитационных мероприятий. Через один месяц после реабилитации реактивность иммунной системы, определяемая по уровню эмбриотропных аутоантител, у пациенток после безуспешного хирургического лечения трубных функций не менялась, чего нельзя сказать в отношении пациенток группы сравнения. У трех пациенток с гиперреактивностью диагностирована нормореактивность, а две пациентки с ранее выявляемой гипореактивностью показали гиперреактивность. Вновь проведенное исследование реактивности иммунной системы через 3 месяца показало, что после успешного хирургического восстановления проходимости маточных труб не осталось ни одной женщины с гипореактивностью, частота аномально повышенного уровня эмбриотропных аутоантител практически не менялась. Ситуация у пациенток после безуспешного хирургического лечения оставалась стабильной: у четырех пациенток с гипореактивностью диагностирована гиперреактивность, однако достичь нормальной продукции эмбриотропных

аутоантител не удалось. Определение реактивности иммунной системы через 6 месяцев показало, что в данной группе по-прежнему достичь нормальной продукции эмбриотропных аутоантител не удалось. Представленные результаты показывают, что все пациентки после безуспешного хирургического лечения трубных функций имеют абсолютную аномальную продукцию эмбриотропных аутоантител и демонстрируют ограниченные возможности влияния имеющихся методов реабилитации при аутоиммунных воспалительных процессах, которые и имеют место быть у большинства женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.

Оценка маркеров воспаления пациенток после реабилитации (n=60) показала, что в группе пациенток с наступившей беременностью после хирургического лечения непроходимости маточных труб в течение первого месяца на фоне проводимой терапии достоверно снизилось, практически вдвое (в 1,9 раза), число пациенток с повышенным уровнем маркеров воспаления. А к третьему месяцу реабилитационной терапии у всех пациенток (n=30) с наступившей впоследствии беременностью уровень ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ был в норме. Иная ситуация складывалась у пациенток после безуспешного хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия группы. Изначально в данной группе не было пациенток с нормальным уровнем маркеров воспаления. Достичь нормального уровня ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ не удалось ни через один месяц, ни через три, ни через 6 месяцев. Более того, несмотря на реабилитационные мероприятия, достоверно увеличивалось число пациенток с дисбалансом маркеров воспаления. К 6 месяцу дисбаланс маркеров воспаления выявлялся у 60% обследованных, а у каждой третьей маркеры воспаления были снижены. Полученные результаты наглядно отражают ряд патогенетически значимых моментов:

- в основе неудач хирургического лечения непроходимости маточных труб лежит аутоиммунный воспалительный процесс;
- диагностически значимыми маркерами аутоиммунного воспалительного процесса являются: стойкая аномальная продукция

эмбриотропных аутоантител, дисбаланс, либо стойкое снижение маркеров воспаления;

- при аутоиммунных воспалительных процессах существующие реабилитационные мероприятия малоэффективны;
- отсутствие восстановления реактивности иммунной системы и нормализации маркеров воспаления (ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ) уже к третьему месяцу проводимых реабилитационных мероприятий после хирургического лечения непроходимости маточных труб, как правило, свидетельствует об их бесперспективности и требует своевременного обращения к ВРТ без «выжидательного» периода в течение одного года.

Нами разработан алгоритм обследования и дифференцированного ведения женщин с трубно-перитонеальным бесплодием (рис.1).

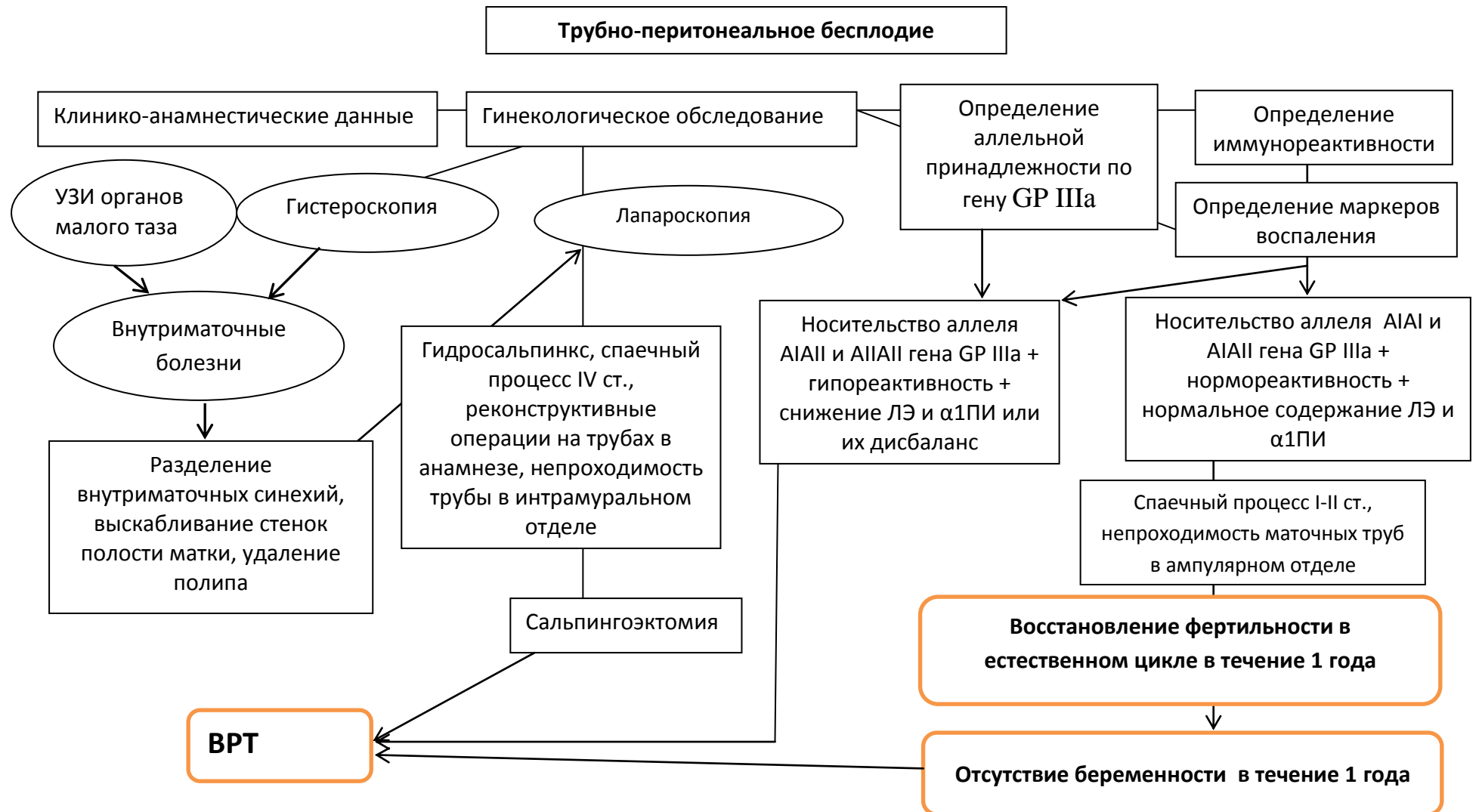


Рис.1. Алгоритм обследования и лечения женщин с трубно-перитонеальным бесплодием

Выводы.

1. Клиническими факторами, препятствующими реализации репродуктивной функции в естественном цикле пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием после хирургического восстановления проходимости маточных труб, следует считать: возраст 32 года и старше; отягощенный соматический анамнез – болезни органов пищеварения (45%), мочеполовой системы (36,7%), ожирение - 20%; аппендэктомии в анамнезе – 35%; длительность бесплодия более 5 лет; искусственный аборт в анамнезе - 30%.
2. Носительство аллеля АПАII гена GP IIIa является генетическим предиктором бесплодия у женщин; его носительство в 2,1 раза снижает вероятность наступления беременности после хирургического восстановления проходимости маточных труб при трубно-перитонеальном бесплодии.
3. В основе неудач восстановления репродуктивной функции после хирургического лечения непроходимости маточных труб лежит ряд закономерностей: сохраняющийся воспалительный процесс, преимущественно аутоиммунного характера, усугубляющийся спаечным процессом, что находит свое отражение в стойкой иммуносупрессии: снижение продукции эмбриотропных аутоантител (гипореактивность у 73,3%), сдвиги звеньев неспецифического иммунитета (снижение лейкоцитарной эластазы и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора, нарушение баланса между лейкоцитарной эластазой и её ингибитором, сочетание увеличения лейкоцитарной эластазы и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора на фоне гипореактивности).
4. Прогностически неблагоприятными предикторами, указывающими на бесперспективность реконструктивно-пластических операций у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, являются: достоверное снижение лейкоцитарной эластазы (менее 130 нмоль/(мин x мл) и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора (менее 25 ИЕ/мл); нарушение баланса между концентрацией

лейкоцитарной эластазы и её ингибитором в сторону увеличения $\alpha 1$ -протениазного ингибитора (более 40 ИЕ/мл) на фоне нормальных лейкоцитарных показателей, вне зависимости от реактивности иммунной системы; сочетание достоверного увеличения лейкоцитарной эластазы (более 245 нмоль/(мин \times мл) и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора (более 40 ИЕ/мл) на фоне гипореактивности.

5. Реконструктивно-пластические операции на маточных трубах максимально эффективны у женщин - носительниц аллеля AIAI и AIAII гена GP IIIa в сочетании с нормореактивностью и нормальным содержанием лейкоцитарной эластазы и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора в сыворотке крови, I-II степенью выраженности спаечного процесса.

6. Ранняя реабилитация репродуктивного здоровья женщин после хирургического восстановления трубных функций, основанная на комплексной противовоспалительной терапии с широким использованием физиотерапевтических процедур; гормональной коррекции с целью достижения двухфазного менструального цикла; восстановлении нормоценоза половых путей, требует динамического контроля реактивности иммунной системы, определяемой по уровню эмбриотропных аутоантител, и маркеров воспаления (лейкоцитарной эластазы и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора). Аномальная реактивность и отсутствие нормализации маркеров воспаления уже к третьему месяцу реабилитационных мероприятий свидетельствуют об их бесперспективности и своевременном обращении к ВРТ без «выжидательного» периода в течение одного года.

7. Носительство аллеля AIAII и AIIAII гена GP IIIa на фоне снижения лейкоцитарной эластазы (менее 130 нмоль/(мин \times мл) и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора (менее 25 ИЕ/мл); нарушения баланса между концентрацией лейкоцитарной эластазы и её ингибитором в сторону увеличения $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора (более 40 ИЕ/мл) вне зависимости от реактивности иммунной системы; сочетание достоверного увеличения лейкоцитарной эластазы (более 245 нмоль/(мин \times мл) и $\alpha 1$ -протеиназного

ингибитора (более 40 ИЕ/мл) на фоне гипореактивности предполагает использование вспомогательных репродуктивных технологий без длительного реабилитационного периода в силу бесперспективности любых оздоровительных мероприятий.

Практические рекомендации.

1. Всем женщинам с трубно-перитонеальным бесплодием в комплекс проводимых предоперационных исследований необходимо включить: определение генетических детерминант фертильности - аллельной принадлежности по гену GP IIIa, иммунореактивности и маркеров воспаления.
2. При прогнозе восстановления фертильности у женщин с увеличенной эластазоподобной активностью сыворотки крови необходимо ориентироваться на аллельную принадлежность по гену GP IIIa и реактивность иммунной системы: 1) носительство аллеля PLAII в сочетании с гипореактивностью – шансы на наступление беременности в естественном цикле минимальны; 2) носительство аллеля PLAI в сочетании с нормо- и гиперреактивностью – шансы максимальны.
3. Нарушение баланса между концентрацией лейкоцитарной эластазы и её ингибитором в сторону увеличения $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора на фоне нормальных показателей лейкоцитарной эластазы необходимо рассматривать как маркер персистирующего аутоиммунного эндометрита и сальпингоофорита.
4. Отказ от выжидательного периода в течение одного года после оперативного лечения необходимо рекомендовать пациенткам - носительницам аллеля PLAII гена GP IIIa с: III-IV степенью спаечного процесса, абсолютной гипореактивностью, определяемой по содержанию эмбриотропных аутоантител, снижением лейкоцитарной эластазы и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора, нарушением баланса между лейкоцитарной эластазой и её ингибитором в сторону его увеличения при нормальных показателях лейкоцитарной эластазы, сочетанием увеличения лейкоцитарной

эластазы и $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора на фоне гипореактивности. Им показаны вспомогательные репродуктивные технологии в ближайшем послеоперационном периоде.

5. Реконструктивно-пластические операции при трубно-перитонеальном бесплодии нецелесообразны у пациенток с IV степенью трубной окклюзии, гидросальпинксами. Резервом преодоления бесплодия у данной категории пациенток является удаление единственной трубы или обеих маточных труб, с последующим применением вспомогательных репродуктивных технологий.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Абашидзе А.А., Солнцев А.М. Новое поколение прав человека: соматические права // **Московский журнал международного права.** - 2009.- №1. - С.69-82.

2. Апресян С.В., Абашидзе А.А., Аракелян В.Ф. Медико-психологические аспекты бесплодия // **Акушерство, гинекология и репродукция.** - 2013. - Т.7, № 1. - С.8-10.

3. Абашидзе А.А., Аракелян В.Ф. Роль туберкулеза женских половых органов в структуре бесплодия // **Акушерство, гинекология и репродукция.** - 2013. - Т.7, № 4. - С.32-34.

4. Абашидзе А. А. Структура бесплодия. О чем не стоит забывать // **Справочник врача общей практики.** -2014. - №4. – С.81-84.

5. Абашидзе А.А. Методы реабилитации репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием // **Медико-социальная экспертиза и реабилитация.** - 2014.- № 2. - С.42-46.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОВИДЕОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ

Абашидзе Анна Аслановна

В работе представлены расширенные представления о патогенетических механизмах сохраняющейся инфертильности после хирургического лечения трубно-перитонеального бесплодия. Впервые получены данные о роли врожденного (неспецифического) иммунитета в реализации репродуктивной функции после хирургической коррекции трубных функций. В результате выполненной работы впервые получены данные, позволяющие уже на дооперационном этапе прогнозировать нецелесообразность хирургического восстановления проходимости маточных труб для реализации репродуктивной функции. На основе анализа исследованных факторов (генетическая предрасположенность по гену GP IIIa, иммунореактивность, маркеры воспаления – лейкоцитарная эластаза, α 1-протеиназный ингибитор) создан алгоритм обследования и лечения женщин с трубно-перитонеальным бесплодием.