

На правах рукописи

Джакупов Данияр Валиханович

**ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
ПОСЛЕ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ ПРИ МИОМЭКТОМИИ**

14.01.01 — акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель:

Ректор учреждения «Институт репродуктивной медицины»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
член-корреспондент НАН РК,
доктор медицинских наук, профессор

**Локшин
Вячеслав Нотанович**

Официальные оппоненты:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
педиатрического факультета
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
доктор медицинских наук, профессор

**Штыров
Сергей Вячеславович**

заведующий отделением новых медицинских технологий
с группой лечения заболеваний молочной железы
МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

**Киселева
Марина Викторовна**

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Защита диссертации состоится _____ 2018 года в 11.00 часов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6 на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 при Российском университете дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке РУДН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д.212.203.01
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Распространенность, неуклонный рост частоты и «омоложение» миомы матки, ее негативное влияние на репродуктивную функцию женщин, неудовлетворенность результатами лечения определяют актуальность и перспективность исследований, посвященных данной проблеме (Адамян Л.В. и соавт., 2014; Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. 2014; Segars J.H. et al., 2014).

В настоящее время внедрение новых технологий позволило расширить показания к органосохраняющим оперативным пособиям, направленным на сохранение репродуктивной функции женщин, оставляя за ними право и возможность стать матерью (Адамян Л.В. и соавт., 2013; Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф., 2014; Brady P.C. et al., 2013; Segars J.H. et al., 2014; Donnez J., Dolmans M., 2016). При этом лапароскопическая миомэктомия (ЛМЭ) остается основным вариантом оперативного лечения больных (Asmar J. et al., 2015; Pereira N, et al., 2015; Savan S. et al., 2016), а применение методик, обеспечивающих интраоперационную транзиторную ишемию матки (ИТИМ), позволяет сократить риск кровопотери во время операции и обеспечить оптимальные условия для ее выполнения (Магакян С.Г., 2014; Синчихин С.П. и соавт., 2014).

Однако длительная ИТИМ во время ЛМЭ при больших размерах опухоли создает предпосылки для развития реперфузионного синдрома (РС) после восстановления артериального кровотока, приводящего к интраоперационной эндогенной интоксикации (ЭИ). При этом патогенез РС после ЛМЭ не изучен и мероприятия по его предупреждению и коррекции не разработаны. Решению этой задачи и посвящено настоящее исследование.

Степень разработанности темы. В лечении миомы матки основным методом остается хирургическое вмешательство, которое производят после подготовительной консервативной терапии (Szamatowicz M., Kotarski J., 2013; Segars J.H. et al., 2014; Haber K. et al., 2015). Нецелесообразно рассматривать медикаментозное лечение как абсолютную альтернативу оперативному вмешательству, так как последнее остается основным методом лечения миомы матки (Bhave Ch.P. et al., 2014; Driessen S.R. et al., 2014; Segars J.H. et al., 2014; Arkenbout E.A. et al., 2015). При этом минимизация операционной травмы в сочетании с новыми консервативными подходами к лечению миомы матки позволяет выйти на качественно иной уровень оказания медицинской помощи больным (Тяпаева Я.В. и соавт., 2014).

Следует признать, что все еще достаточно часто гистерэктомия приводит к утрате репродуктивной функции и снижает качество жизни женщины (Szamatowicz M., Kotarski J., 2013, Uccella S. et al., 2014). На фоне омоложения миомы матки гистерэктомия стала ограничиваться ситуациями, когда отсутствует потребность в сохранении фертильности, имеется высокий риск малигнизации или невозможность выполнить органосохраняющую операцию (Asmar J. et al., 2015; Clark Donat L. et al., 2015). На фоне внедрения новых технологий органосохраняющая

тактика стала приоритетной, поскольку она позволяет сохранить фертильность женщин (Brady P.C. et al., 2013; Calaf J. et al., 2013; Тяпаева Я.В. и соавт., 2014; Bhave Ch.P. et al., 2014).

Смещение приоритета в сторону ЛМЭ, обеспечивающей не только высокую эффективность, но и снижение травматичности оперативного вмешательства, положительно сказывается на дальнейшей репродуктивной функции и качестве жизни пациенток (Искандрян Л.С. и соавт., 2013; Uccella S. et al., 2014).

Эндоваскулярная эмболизация маточных артерий (ЭЭМА) является альтернативным вариантом лечения миомы матки (Искандрян Л.С., 2013; Gupta J.K. et al., 2014), которая при минимальной травматизации исключает интервенцию в брюшную полость (Stoica R.A. et al., 2014; Wang X. et al., 2015; Алтухова О.Б. и соавт., 2016). Однако тяжесть течения постэмболизационного периода (ПЭП), с последующим развитием морфологических изменений в стенке матки, нарушающих ее трофику и сократительную способность, создает риск развития осложнений беременности и родов, снижая целесообразность рутинного применения ЭЭМА. Более того, развитие ЭИ, обусловленной нарушением кровообращения в матке в раннем ПЭП, сопровождается повышением температуры тела, нарушением гемодинамики, болевым синдромом, сухостью во рту и другими проявлениями ЭИ (Касенова Д.А., 2011).

Для снижения объема интраоперационной кровопотери (ИОК) при выполнении ЛМЭ узлов большого размера оказалось эффективной ИТИМ с наложением клемм на внутренние подвздошные (ВПА) или маточные артерии (МА), что обеспечивает уменьшение объема интраоперационной кровопотери (ИОК) и выполнение миомэктомии на «сухом органе» (Насырова Н.И. и соавт., 2014; Magakyun S.G. et al., 2014). Однако длительность ИТИМ может превышать 1,5 часа, что приводит к анаэробному катаболизму, увеличению образования эндотоксинов, а после восстановления артериального кровотока (ВАК) за счет увеличения цитолиза ишемизированных тканей на фоне РС приводит к развитию ЭИ (Мальченко О.А. и соавт., 2014; Коровин А.Я. и соавт., 2015).

На фоне ЭИ развиваются нарушения функционального состояния всех органов и систем, которые описаны при гинекологических заболеваниях, гнойно-септических осложнениях у хирургических больных и выражаются в нарушениях обмена липидов и органном дистресс-синдроме (Коровин А.Я. и соавт., 2015; Есенева Ф.М. и соавт., 2016). Критериями для оценки ЭИ служат увеличение содержания молекул средней массы (МСМ) и нарушение азотистого баланса в крови (Мальченко О.А. и соавт., 2014).

Следует отметить, что описаны лишь единичные случаи развития ЭИ после ЭЭМА (Касенова Д.А., 2011), но публикаций о ее развитии на фоне РС после ЛМЭ на фоне ИТИМ нам не встретилось, что свидетельствует о перспективности исследований в этом направлении.

Цель исследования: улучшить результаты лапароскопической миомэктомии на фоне транзиторной ишемии на основе профилактики эндогенной интоксикации.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности гемодинамических показателей эндогенной интоксикации в зависимости от регионарного и селективного временного прерывания артериального кровотока при моделировании миомэктомии в эксперименте и патогенетически обосновать способы профилактики и коррекции эндогенной интоксикации.

2. На экспериментальной модели оценить эффективность разработанных способов в зависимости от регионарного и селективного временного прерывания артериального кровотока при миомэктомии.

3. Исследовать влияние регионарного и селективного временного прерывания артериального кровотока на показатели динамики артериального давления, пульса, азотистого баланса, длительность операции, интраоперационную кровопотерю.

4. Изучить динамику артериального давления, пульса, показателей азотистого баланса и молекул средней массы в зависимости от проведенной профилактики интраоперационной эндогенной интоксикации после восстановления артериального кровотока по внутренним подвздошным и маточным артериям при выполнении лапароскопической миомэктомии.

5. Обосновать патогенетическую целесообразность предложенного способа профилактики интраоперационной эндогенной интоксикации с учетом особенностей клеммированных артерий при лапароскопической миомэктомии и оценить его эффективность.

Научная новизна. Разработана новая научная идея, обогащающая концепцию оперативного лечения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки, доказана перспективность ее использования в клинической практике.

Установлено, что после восстановления артериального кровотока при выполнении ЛМЭ у больных с большим размером опухоли на фоне реперфузионного синдрома развивается эндогенная интоксикация.

В эксперименте показано, что после восстановления артериального кровотока после клеммирования ВПА или МА при миомэктомии отмечается лимфогенный транспорт эндотоксинов (ЛГТЭ) из подвергшихся ишемии тканей в кровеносное русло, что приводит к эндогенной интоксикации. При этом интенсивность ЭИ больше при прерывании кровотока по ВПА.

Экспериментально и клинически доказана эффективность способа профилактики интраоперационной лимфогематогенной интоксикации (Патент РФ № 2558989) при ЛМЭ.

Теоретическая и практическая значимость. В результате проведенного исследования раскрыты патогенетические особенности развития ЭИ после ЛМЭ на фоне РС с учетом ИТИМ.

Установлена значимость лимфогенного транспорта эндотоксинов из подвергшихся ишемии тканей в кровеносное русло. Разработан способ диагностики ЭИ на фоне РС (патент РФ №2640187), основанный на выявлении увеличения удельного веса азотсодержащих соединений (АСС) в составе остаточного азота (ОА).

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы экспериментальные методики, обобщен передовой клинический опыт.

Проведена модернизация существующего алгоритма ЛМЭ, основанная на детоксикационном действии озонированных растворов, после восстановления артериального кровотока по внутренним подвздошным или маточным артериям при выполнении ЛМЭ.

Разработан способ хирургического лечения миомы матки (патент РК №30884) и способ профилактики рецидива миомы матки после миомэктомии (патент РК № 30630), использование которых обеспечивает оптимальные условия для ЛМЭ и улучшение результатов лечения.

Методология и методы исследования. В основу проведенной работы были положены результаты экспериментальных и клинических исследований, направленных на выявление особенностей развития ЭИ, обусловленной РС, развивающимся после восстановления артериального кровотока при выполнении ЛМЭ с применением ИТИМ.

Экспериментальные исследования были проведены в 2012–2015 гг. на базе центральной учебно-научной лаборатории ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» (ректор — академик РАН, д.м.н., проф. В.Р. Вебер) в соответствии с «Правилами проведения исследований с использованием экспериментальных животных» МЗ РФ и под наблюдением городской ветеринарной станции г. Великого Новгорода (гл. врач — кандидат ветеринарных наук Е.Н. Федотова). Выполнение экспериментальных исследований консультировал доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии ИМО НовГУ С.А. Салехов.

Всего было проведено 5 серий экспериментальных исследований, выполненных на 25 беспородных собаках-самках весом 16,7–23,4 кг (Рисунок 1).

В I серии эксперимента у 5 собак лапаротомию и моделирование миомэктомии проводили без временного прерывания кровотока по артериям, обеспечивающим кровоснабжение в матке.

Во II серии у 5 собак ИТИМ моделировали, накладывая на 40 мин клеммы на ВПА.

В III серии эксперимента у 5 животных во время операции для ИТИМ на МА на 40 мин накладывали клеммы.

В IV серии эксперимента у 5 собак во время лапаротомии производили клеммирование ВПА, на 40 мин прерывая кровоток по ним, а после снятия клемм для профилактики ЭИ проводили инфузионную озонотерапию (ИОТ) по разработанной нами методике (патент РФ №

2558989), основанной на детоксикационном действии озонированных растворов.

В V серии эксперимента у 5 животных на МА накладывали клеммы на 40 мин, после чего при ВАК по ним для профилактики ЭИ проводили ИОТ.



Рисунок 1 — Дизайн экспериментального исследования

Во время экспериментальных исследований использовали интраплевральный тиопенталовый наркоз из расчета 25-30 мг тиопентала натрия на 1 кг веса животного. При необходимости дозу препарата увеличивали до достижения адекватной анестезии.

В ходе исследования разработан способ профилактики лимфогематогенной ЭИ (патент РФ №2558989), основанный на интраоперационной ИОТ по катетеру, установленному слева в яремную или подключичную вену ниже зоны впадения в венозный угол грудного лимфатического протока. Методика предусматривает внутривенное введение озонированного раствора непосредственно перед снятием клемм с ВПА или МА, которое продолжают до конца операции и после ее завершения.

Критериями для анализа при интерпретации результатов в IV серии эксперимента явились показатели, зарегистрированные во II серии, поскольку в ней также производили клеммирование ВПА. В V серии контрольными показателями явились результаты III серии, поскольку в этих сериях клеммы накладывали на МА.

Перед выполнением лапаротомии катетеризировали грудной лимфатический проток. После этого для измерения центрального венозного давления (ЦВД) производили открытую

катетеризацию подключичной вены с установлением катетера ниже впадения грудного лимфатического протока в верхнюю полую вену (ВПВ), а также для определения динамики молекул средней массы в периферической крови катетеризацию бедренной вены.

После достижения адекватной анестезии при выполнении I этапа экспериментальных исследований (I, II и III серии) проводили лапаротомию, катетеризировали и производили контрольный забор крови из бедренной и ВПВ, а затем иссекали серозный и мышечный слои стенки матки на протяжении $2,5 \times 1,5$ см в зоне ее бифуркации. Дефект стенки матки зашивали узловыми швами атравматической нитью 3/0. Измерение давления в грудном лимфатическом протоке и измерение ЦВД производили открытым способом с помощью аппарата Вальдмана.

В I серии эксперимента ИТИМ не применяли, во II, III, IV и V сериях после контрольного забора крови из бедренной и ВПВ, на соответствующие условиям эксперимента артериальные сосуды накладывали клеммы с обеих сторон, моделируя ИТИМ. Через 40 мин после этого клеммы снимали и в течение 25 мин производили забор венозной крови и лимфы из грудного лимфатического протока для исследований. Лапаротомную рану зашивали наглухо. Накладывали асептическую повязку.

Забор проб из ВПВ и грудного лимфатического протока производили перед наложением клемм, сразу после их снятия и ВАК, а затем через 5, 10, 15, 20, 25 мин и через 3 и 6 ч после завершения операции. Критериями для анализа служили изменения содержания МСМ в периферической крови и лимфе грудного лимфатического протока и изменения гемодинамики во время операции при наложении клемм, в зависимости от варианта прерывания кровотока по исследованным сосудам.

Результаты исследования в I–III сериях позволили выявить наличие ЛГТЭ из подвергшихся ишемии тканей (II и III серии) после АПК по клеммированным на 40 мин ВПА либо МА. Результаты исследований, зарегистрированные во II и III сериях, явились контрольными при оценке эффективности профилактики и коррекции ЭИ в IV и V сериях эксперимента.

Поскольку первичные результаты исследования содержания МСМ в лимфе грудного лимфатического протока и в исследованных образцах венозной крови до моделирования ИТИМ варьировали в достаточно широких пределах, был невозможен качественный анализ абсолютных показателей. Поэтому результаты определения МСМ в исследованных образцах лимфы и венозной крови до наложения клемм рассматривали как индивидуальный стандарт (100%) при оценке результатов, полученных после ВАК. Оценку содержания МСМ проводили у каждого животного в динамике, что позволило выявить общую тенденцию.

Клинический раздел исследования был направлен на выявление особенностей течения интраоперационного и раннего послеоперационного периодов в зависимости от ЛМЭ с

применением ИТИМ или без нее, обоснование развития ЭИ на фоне РС и оценку эффективности разработанного способа профилактики лимфогематогенной ЭИ для ее профилактики и коррекции. Его проводили в два этапа (Рисунок 2).

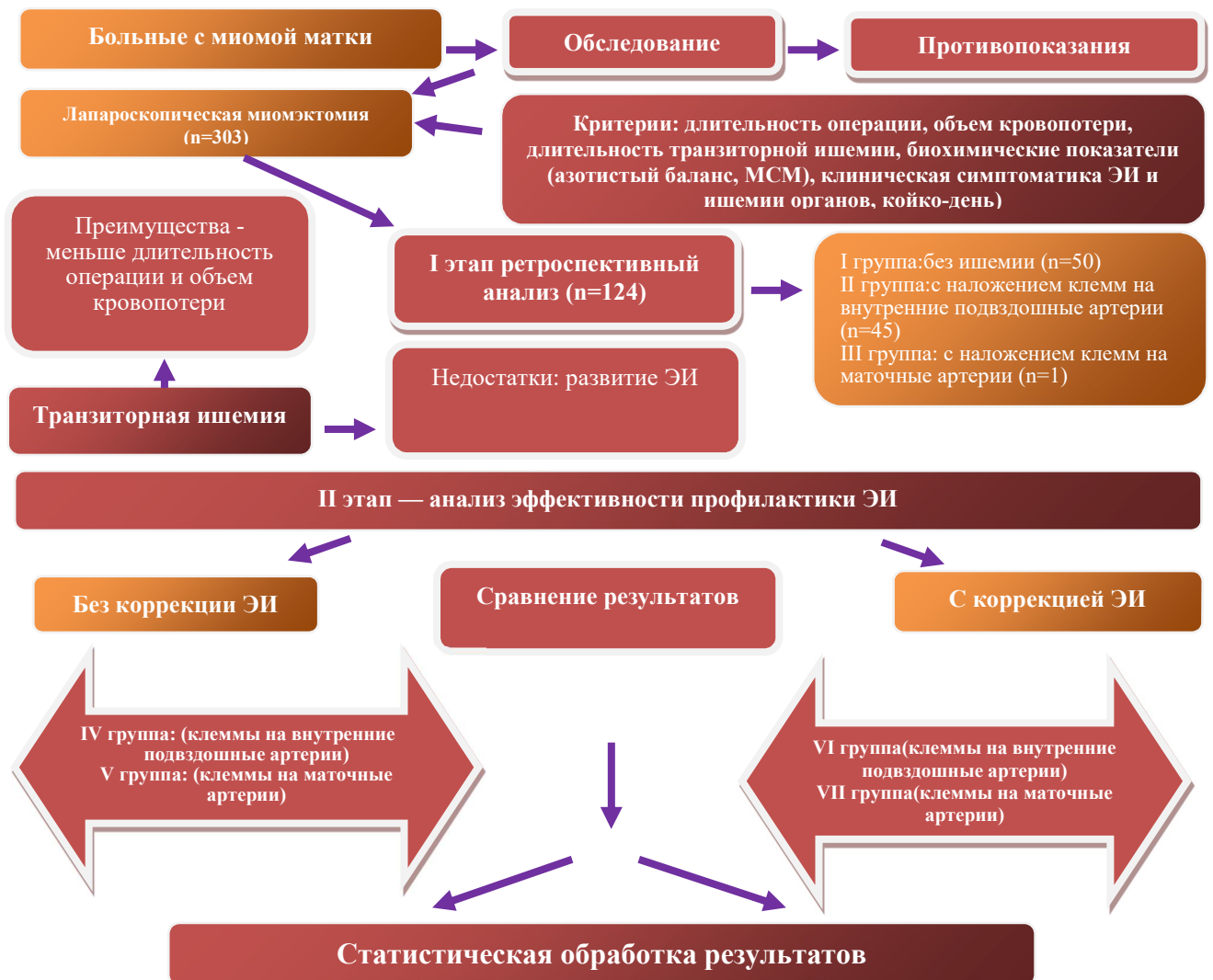


Рисунок 2 — Дизайн проведенного клинического исследования

В исследование были включены 303 женщины, которым выполняли ЛМЭ с ИТИМ или без нее. Все пациентки, включенные в исследование, находились на стационарном лечении в 2012–2016 гг. в отделении оперативной гинекологии Института репродуктивной медицины (г. Алматы, директор — Джусубалиева Т.М.), и все дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, будучи ознакомлены с его особенностями. По заключению комиссии по вопросам этики при ИМО НовГУ им. Ярослава Мудрого от 12.06.2016 диссертационное исследование соответствует международным этическим нормам.

Критериями отбора для включения в программу исследований послужили: репродуктивный возраст и наличие миомы матки больших размеров (12 недель и более) или множественной, при которых выполнение ЛМЭ на фоне ИТИМ требовало длительного

наложения клемм на ВПА или МА. В исследование не включали пациенток с экстрагенитальными заболеваниями в стадии субкомпенсации и декомпенсации, обострением хронических экстрагенитальных и гинекологических заболеваний с миомой матки в сочетании с аденомиозом, гиперпластическими процессами эндометрия и/или принимавших в течение 6 мес. до операции гормональные контрацептивы.

При выполнении I этапа клинических исследований был проведен ретроспективный анализ 124 историй болезни женщин с миомой матки, которым была выполнена ЛМЭ. В зависимости от особенностей выполнения ЛМЭ женщин стратифицировали на 3 группы.

В I группу вошли 50 пациенток, у которых при ЛМЭ ИТИМ для снижения объема ИОК не проводилась.

Во II группу вошли 43 женщины, которым при ЛМЭ производили клеммирование ВПА, то есть операцию выполняли на фоне ИТИМ для уменьшения объема ИОК.

В III группе у 31 женщины ЛМЭ выполняли на ИТИМ за счет клеммирования маточных артерий, что обеспечивало уменьшение объема ИОК.

Результаты I этапа исследований позволили оценить влияние ИТИМ на длительность операции и ИОК, изменение интраоперационной гемодинамики, риск и степень выраженности ЭИ в раннем послеоперационном периоде с учетом применения ИТИМ при ЛМЭ.

При выполнении II этапа клинических исследований был проведен анализ изменения интраоперационной гемодинамики, особенностей течения послеоперационного периода, показателей азотистого баланса и МСМ у 179 больных миомой матки в зависимости от профилактики и коррекции ЭИ во время операции и в раннем послеоперационном периоде.

В зависимости от выполнения мероприятий, направленных на профилактику ЭИ, больных стратифицировали на 4 группы.

В IV и V группы вошли 98 женщин, которым профилактику ЭИ во время операции и послеоперационном периоде не проводили.

В IV группе у 61 женщины во время операции клеммы накладывали на ВПА.

В V группе у 37 женщин производили клеммирование МА.

В VI и VII группах у 81 женщины для профилактики ЭИ во время операции и в послеоперационном периоде проводили ИОТ ниже зоны впадения грудного лимфатического протока в венозный угол.

В VI группе у 47 женщин производили клеммирование ВПА.

В VII группе у 34 женщин клеммы накладывали на МА.

В зависимости от особенностей проведения ИТИМ сравнение проводили между IV и VI группами и между V и VII группами соответственно.

По возрасту, длительности заболевания, размерам и количеству миоматозных узлов,

данным акушерско-гинекологического анамнеза и экстрагенитальным заболеваниям, рассматриваемые при выполнении I этапа клинических исследований группы соответствовали друг другу и были статистически сопоставимыми ($p > 0,05$).

Критериями для анализа при выполнении клинических исследований явились интраоперационное изменение гемодинамики и ИОК, продолжительность операции, изменение показателей общего анализа крови (эритроциты, гематокрит, гемоглобин).

Для оценки ЭИ исследовали динамику МСМ и показатели азотистого баланса (ОА, креатинин, мочевины, мочевиная кислота) в течение первых суток после ЛМЭ по сравнению с показателями до операции. В норме МСМ в крови составляет $0,240 \pm 0,04$ условных единиц. Кроме того, оценивали клиническую симптоматику ЭИ и появление симптомов со стороны органов, подвергшихся ИТИМ при наложении клемм на ВПА или МА, с учетом проведения мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию ЭИ.

Пациенткам было проведено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование согласно требованиям, предъявляемым для оперативного лечения (Приказ МЗ РФ №572н от 01.11.2012 г. и клинический протокол МЗ РК от 09.06.2016 г. «Лечение женщин с миомой матки»). Соматическое здоровье оценивали ретроспективно (анамнестически) и проспективно (по заключениям терапевта, смежных специалистов при необходимости). Кроме того, проводили трансвагинальную эхографию с доплерометрией МА и цветным доплеровским картированием миоматозных узлов на аппарате «Logic-5. Pro» (GENERAL ELECTRIC, USA) с использованием конвексного (3,5 мГц) и вагинального (7 мГц) датчиков. Это позволило произвести отбор при формировании однородных групп для исследования особенностей развития ЭИ при выполнении во время ЛМЭ клеммирования регионарных и селективных артерий с целью обеспечения оптимальных условий для выполнения операции.

До операции гемодинамические показатели у каждой больной были индивидуальными, поэтому при анализе изменений гемодинамики в исследованных группах во время операции дооперационные показатели рассматривали как 100%, а изменения, выявленные во время операции, выражали в процентах по отношению к ним.

При клеммировании МА ишемии подвергали только матку, при наложении клемм на ВПА дополнительно ишемии подверглись мочевого пузыря, мочеиспускательный канал, прямая кишка и влагалище, поэтому течение послеоперационного периода оценивали с учетом ИТИМ по ВПА (регионарное) или МА (селективное) артериям, поскольку за счет перехода на анаэробный катаболизм во время ИТИМ после ВАК создавались предпосылки для более выраженной ЭИ, чем после клеммирования МА.

Положения, выносимые на защиту:

1. Лапароскопическая миомэктомия, выполненная с применением транзитной ишемии,

обеспечивает уменьшение объема интраоперационной кровопотери, но сопровождается развитием эндогенной интоксикации, развивающейся на фоне реперфузионного синдрома после восстановления артериального кровотока по внутренним подвздошным или маточным артериям.

2. После восстановления артериального кровообращения при выполнении лапароскопической миомэктомии на фоне транзиторной ишемии имеет место лимфогематогенный транспорт в кровеносное русло эндотоксинов (недоокисленные продукты анаэробного катаболизма белков, относящиеся к азотсодержащим соединениям) из тканей, подвергшихся ишемии.

3. Интенсивность эндогенной интоксикации на фоне реперфузионного синдрома при моделировании миомэктомии более выражена при регионарном клеммировании внутренних подвздошных артерий и минимальна при наложении клемм на маточные артерии.

4. Определение остаточного азота, содержащих азот соединений, молекул средней массы, расчет коэффициента соотношения азотсодержащих соединений и остаточного азота позволяют оценить интенсивность эндогенной интоксикации на фоне реперфузионного синдрома, развившегося после восстановления артериального кровотока при выполнении лапароскопической миомэктомии с применением транзиторной ишемии.

5. При лапароскопической миомэктомии с применением транзиторной ишемии интраоперационное внутривенное введение озонированного раствора в зоне впадения грудного лимфатического протока в венозный угол после восстановления артериального кровотока по маточным артериям обеспечивает профилактику эндогенной интоксикации, а по внутренним подвздошным артериям — снижает риск ее развития.

6. Профилактика эндогенной интоксикации при лимфогематогенном транспорте эндотоксинов из ишемизированных тканей в кровеносное русло с использованием предложенных методик обеспечивает улучшение результатов лапароскопической миомэктомии на фоне транзиторной ишемии при миоме матки больших размеров.

Степень достоверности и апробация результатов. Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием стандартной системы статистического анализа на основе параметрических методов вариационной статистики. Рассчитывали среднюю арифметическую величину (M), стандартную ошибку средней арифметической (m) с применением модуля статистической обработки программ Windows Microsoft Excel. Достоверность различия количественных данных оценивали методом вариационной статистики с использованием формулы и таблицы Стьюдента.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах акушерства и гинекологии, дополнительного образования и поликлинической терапии Института медицинского образования ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени

Ярослава Мудрого» (г. Великий Новгород, РФ), в учебный процесс повышения квалификации врачей в Институте репродуктивной медицины (г. Алматы, Республика Казахстан (РК)) и в клиническую практику в Городском центре репродукции человека (г. Алматы, РК), в отделении оперативной гинекологии Института репродуктивной медицины (г. Алматы, РК), в больнице скорой медицинской помощи (г. Алматы, РК).

Результаты исследования доложены, обсуждены и одобрены на международных конгрессах Казахстанской ассоциации репродуктивной медицины (г. Алматы, 2012; 2014; 2015; 2016), Международном конгрессе «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2015), Европейской хирургической конференции «The new European Surgical academy conference: NESA Days, 2015» (Berlin, 2015), Международном симпозиуме «Репродуктивная медицина в Украине — 25 лет успеха» (Харьков, 2016).

Оперативное лечение, обследование и послеоперационное лечение больных, разработка дизайна исследования и анализ клинического материала проведены автором лично в полном объеме у всех больных. Вклад автора в разработку дизайна исследования и анализ клинических данных — 100%, в выполнение экспериментальных исследований — 90%, в статистическую обработку материала и написание диссертации — 100%. По результатам исследования опубликовано 19 печатных работ, в том числе 5 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Получено 2 патента РФ, 2 патента РК на изобретение.

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав — обзора литературы, экспериментальной части исследования, клинической части исследования, результатов исследования, главы с обсуждением результатов исследования, заключения, содержащего выводы и практические рекомендации, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 133 источника, в том числе 62 на русском языке и 71 - на иностранном. Работа иллюстрирована 39 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. Результаты I этапа исследований позволили оценить влияние ИТИМ на продолжительность операции и ИОК, изменение интраоперационной гемодинамики, риск и степень выраженности ЭИ в раннем послеоперационном периоде с учетом применения ИТИМ при ЛМЭ. Была выявлена общая тенденция к достоверному увеличению частоты PS ($p < 0,05$) и снижению АД ($p < 0,05$) во время выполнения основных этапов ЛМЭ. При этом у пациенток, которым не проводилась ИТИМ при ЛМЭ после наложения пневмоперитонеума, в течение оперативного вмешательства отмечена тенденция к постепенной нормализации гемодинамических показателей. Более того, в конце операции частота PS и АД достоверно не отличались от таковых до операции.

В отличие от этого, показатели в группе пациенток, которым во время операции проводилось клеммирование ВПА и в группе с клеммированием МА до снятия клемм с ВПА или МА, были сопоставимы с показателями в группе без проведения ИТИМ ($p > 0,05$). Однако после ВАК (через 5-7 мин после снятия клемм) в группе пациенток с клеммированием ВПА и группе с клеммированием МА выявлено достоверное увеличение частоты PS ($p < 0,05$) и снижение АД ($p < 0,05$), по сравнению с показателями группы без проведения ИТИМ.

Анализ динамики гемодинамических показателей между группами пациенток с клеммированием ВПА и клеммированием МА показал, что до снятия клемм с ВПА и с МА достоверные различия отсутствовали ($p > 0,05$). При этом через 5-7 мин после ВАК в группе с клеммированием ВПА частота PS превысила ($p < 0,05$), а показатели АД ($p < 0,05$) были ниже соответствующих показателей группы с клеммированием МА. Достоверность различий в частоте PS между ними при этом сохранялась до конца операции ($p < 0,05$).

Различия в изменении гемодинамических показателей в группах с клеммированием ВПА и клеммированием МА были обусловлены ЛГТЭ, образовавшихся при анаэробном катаболизме и поступивших в кровеносное русло. При этом в группе пациенток, которым ИТИМ не проводилась, изменение гемодинамики было менее выражено, чем в группах, которым во время ЛМЭ проводилось клеммирование ВПА или МА.

Сравнительный анализ ИОК показал (Таблица 1), что в группе без проведения ИТИМ она достоверно превышала показатели во группах с клеммированием ВПА или МА ($p < 0,05$).

Таблица 1 — Объем кровопотери в исследованных группах I этапа

Кровопотеря	I группа (n=50) без ИТИМ		II группа (n=43) клеммирование ВПА		III группа (n=31) клеммирование МА	
	абс.	M±m%	абс.	M±m%	абс.	M±m%
До 100 мл	-	-	36	83,7±5,7 ⁰	28	90,3±5,3 ⁰
100-200 мл	8	16,0±5,1	5	11,6±4,7	2	6,5±5,3
200-300 мл	19	38,0±6,8	2	4,7±2,9 ⁰	1	3,2±3,1 ⁰
>300 мл	23	46,0±7,0	-	-	- ⁰	- ⁰

Примечание:⁰ - достоверность различий с показателями в группе без проведения ИТИМ при ЛМЭ; * - достоверность различий между группами с клеммированием ВПА или клеммированием МА

Для женщин с минимальной ИОК в группе пациенток без ИТИМ при ЛМЭ было достоверно меньше ($p < 0,05$), а с ИОК, превышающей 200 мл, — достоверно больше ($p < 0,05$), чем в группах с клеммированием ВПА или МА. В группах пациенток, которым проводилась ИТИМ при ЛМЭ, показатели кровопотери были сопоставимы ($p > 0,05$). При этом продолжительность ЛМЭ более 90 мин в группе без выполнения ИТИМ при ЛМЭ отмечена у 54,0% больных, что достоверно ($p < 0,05$) превышало соответствующие показатели в группе с клеммированием ВПА (7,1%) и группе с клеммированием МА (3,2%). Таким образом, применение ИТИМ при ЛМЭ позволило не только уменьшить ИОК, но и сократить продолжительность операции.

Для оценки ЭИ изучали динамику показателей азотистого баланса в крови по разработанной нами методике. Способ диагностики ЭИ при РС после восстановления артериального кровотока (патент РФ №2640187) основан на выявлении в динамике изменения коэффициента $K_{ACC/OA}$, его увеличение после ВАК по сравнению с показателями до ИТИМ, свидетельствует о развитии ЭИ.

До операции достоверных различий в показателях азотистого баланса между исследованными группами отмечено не было ($p > 0,05$) (Таблица 2). В послеоперационном периоде через 1 сутки после ЛМЭ в группе пациентов с клеммированием ВПА и группе пациентов с клеммированием МА показатели ОА, мочевины и АСС достоверно увеличились ($p < 0,05$) и превысили как нормальные значения, так и показатели в группе без проведения ИТИМ при ЛМЭ ($p < 0,05$). То есть, ЭИ была менее выраженной при ЛМЭ без ИТИМ.

Более того, нарушение азотистого баланса во группе, которым проводилось клеммирование ВПА достоверно превышало показатели в группе с клеммированием МА, что подтверждало значение распространенности регионарной ишемии тканей при ИТИМ и ее роли в развитии РС после ВАК и ЭИ после операции.

Для подтверждения роли ЛГТЭ в кровеносное русло после ИТИМ было проведено 3 серии экспериментальных исследований на 15 беспородных собаках-самках.

Таблица 2 — Результаты изменения показателей азотистого баланса до и через 1 сутки после миоэмтотомии в исследованных группах

Этап операции	До операции			После операции		
	I группа без ИТИМ	II группа клем-ие ВПА	III группа клем-ие МА	I группа без ИТИМ	II группа клем-ие ВПА	III группа клем-ие МА
ОА, ммоль/л	11,5±0,6	11,8±0,8	12,3±0,9	14,8±0,7 [^]	32,6±1,1 [°]	21,7±0,9 ^{°,*}
Мочевина, ммоль/л	6,5±0,4	6,4±0,7	7,2±0,7	7,7±0,6	11,9±0,9 [°]	10,8±0,8 [°]
Креатинин, ммоль/л	0,12±0,03	0,11±0,02	0,12±0,02	0,22±0,03	0,17±0,03	0,14±0,04
Мочевая кислота, ммоль/л	0,48±0,03	0,47±0,03	0,52±0,04	0,78±0,05 [^]	0,76±0,06 ^{^,°}	0,57±0,04
АСС, ммоль/л	4,4±0,3	4,9±0,6	4,7±0,5	6,1±0,7	20,1±1,1 [°]	10,6±1,1 ^{^,°,*}
$K_{ACC/OA}$	0,38±0,03	0,42±0,02	0,38±0,02	0,41±0,01 [^]	0,62±0,03 ^{°,^}	0,49±0,02 ^{^,°,*}

Примечание: [^]- достоверность различий с показателями до операции;

[°] - достоверность различий с показателями в группе без проведения ИТИМ при ЛМЭ;

* достоверность различий между группами с клеммированием ВПА или клеммированием МА.

Сравнительный анализ динамики МСМ в лимфе из грудного лимфатического протока показал, что при снятии клемм с артерий во II и III сериях имело место выраженное увеличение содержания МСМ в лимфе из грудного лимфатического протока, достоверно превышающее показатели в I серии эксперимента ($p > 0,001$). Достоверность различий сохранялась до конца операции ($p > 0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3 — Сравнительный анализ динамики МСМ в лимфе из грудного лимфатического протока в исследуемых сериях эксперимента в зависимости от проведения профилактики эндогенной интоксикации

Время исследования	МСМ в лимфе из грудного лимфатического протока (%)				
	I серия	II серия	III серия	IV серия	V серия
До операции	100	100	100	100	100
Перед снятием клемм	123,6±2,8	127,1±2,3	117,2±1,8	124,8±2,6*	114,8±1,6*
Снятие клемм с артерий	123,2±3,1	322,8±8,1*	191,2±4,7*	311,6±6,2*	201,6±6,2*
Через 5 мин.	119,4±3,3	383,1±7,6*	193,3±4,6*	402,2±8,7*	202,2±5,7*
Через 15 мин.	121,3±3,3	358,3±7,1*	179,3±3,9*	383,4±6,3*	183,4±4,3*
Через 25 мин.	122,9±2,9	278,7±6,4*	137,8±2,1*	259,4±6,1*	139,4±4,1*
	После операции				
Через 3 часа	120,6±3,4	207,9±6,7*	124,4±2,2*	201,6±4,9*	121,6±1,9*
Через 6 часов	123,3±3,1	164,2±4,7*	126,3±1,4*	148,2±3,8*	122,2±1,8*

Примечание: * - достоверность различий с показателями до операции;

^Δ - достоверность различия между II и IV сериями;

[∇] - достоверность различий между III и V сериями.

После завершения операции показатели содержания МСМ в лимфе грудного лимфатического протока во II серии достоверно превышали таковые в I ($p < 0,05$) и III сериях ($p < 0,05$), а различия между I III сериями были недостоверными ($p > 0,05$). Таким образом, во II и III сериях эксперимента после ВАК отмечалась ЛГТЭ, но во II серии ишемии подвергались ткани в бассейне ВПА, соответственно и образование эндотоксинов было более выраженным.

Это подтверждалось достоверным увеличением после ВАК во II и III сериях эксперимента содержания МСМ в бедренных венах по сравнению с показателями в I серии ($p < 0,05$). Более того, во II серии содержание МСМ максимально превысило показатели до операции на $12,8 \pm 0,7\%$, и достоверно превышало показатели в III серии ($4,8 \pm 0,7\%$ $p < 0,05$). Таким образом, после ВАК по ВПА и МА на фоне ЛГТЭ в кровеносное русло имеет место рост содержания МСМ в лимфе грудного лимфатического протока, ЛГТЭ в кровеносное русло ВПВ и опосредованное их увеличение в бедренной вене, то есть развивается ЭИ.

Следующим этапом исследования было изучение эффективности профилактики и коррекции ЭИ нейтрализацией эндотоксикоза при ЛГТЭ в кровеносное русло.

До ВАК в IV серии эксперимента содержание МСМ в лимфе из грудного лимфатического протока достоверно не отличалось от показателей в V серии ($p > 0,05$). Однако через 5 и 15 мин после ВАК уровень МСМ в крови из бедренной вены в III серии было достоверно ниже, чем в IV ($p < 0,05$). В остальные сроки исследования различия оставались недостоверными ($p > 0,05$).

Особый интерес представлял сравнительный анализ динамики МСМ в крови из ВПВ во всех сериях эксперимента, что позволяло оценить эффективность мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию ЭИ в исследованных сериях эксперимента (Таблица 4).

Установлено, что после ВАК содержание МСМ в крови из ВПВ во II и III сериях достоверно превышает показатели в I серии ($p < 0,05$), что свидетельствует о ЛГТЭ в кровеносное

русло. При этом уровень МСМ в крови ВПВ в IV и V достоверно превышает показатели в I серии лишь в течение первых 5 мин ($p < 0,05$), что показывает высокую эффективность интраоперационной ИОТ для профилактики ЭИ при наложении клемм на ВПА и МА.

Таблица 4—Сравнительный анализ динамики МСМ в крови из верхней полой вены в исследованных сериях эксперимента

Время исследования	МСМ в крови из верхней полой вены (%)				
	I серия	II серия	III серия	IV серия	V серии
До операции	100	100	100	100	100
Перед снятием клемм	100,3±0,2	100,6±0,3	100,6±0,3	100,6±0,3	100,7±0,3
Снятие клемм с артерий	100,2±0,3	114,4±0,6*	109,4±0,8*	106,9±0,7* ^Δ	103,6±0,7* [∇]
Через 5 мин	100,2±0,2	118,2±2,2*	115,9±2,2*	107,6±0,6* ^Δ	104,1±0,6* [∇]
Через 15 мин	100,2±0,4	128,6±1,9*	117,6±1,9*	105,3±0,8 ^Δ	102,1±0,4 [∇]
Через 25 мин	100,2±0,2	123,1±2,3*	111,4±2,3*	103,8±0,7 ^Δ	101,4±0,5 [∇]
Через 3 ч после операции	100,1±0,3	117,8±1,7*	108,6±1,1*	102,3±0,8 ^Δ	100,7±0,3 [∇]
Через 6 ч после операции	101,7±0,4	109,8±1,1*	102,7±0,9*	101,4±0,5 ^Δ	100,5±0,2

Примечание: * - достоверность различий с I серией эксперимента;

^Δ - достоверность различия между II и IV сериями;

[∇] - достоверность различий между III и V сериями.

Сравнительный анализ динамики МСМ в ВПВ во II и IV сериях, где ИТИМ моделировали за счет клеммирования ВПА, показал, что после ВАК при проведении ИОТ их содержание было достоверно меньше, чем во II серии, где профилактика ЭИ не проводилась ($p < 0,05$).

При сравнении динамики МСМ между III и V сериями, где клеммы накладывали на МА, установлено, что после ВАК в III серии, где профилактику ЭИ не проводили, их уровень был достоверно выше, чем в V серии не только до конца операции, но и в течение 3 ч после ее завершения ($p < 0,05$). Это свидетельствует об эффективности профилактики ЭИ с введением озонированных растворов в ВПВ в зоне впадения грудного лимфатического протока в венозный угол.

При выполнении II этапа клинических исследований была изучена эффективность профилактики ЭИ во время ЛМЭ. При сравнении изменений частоты PS и показателей АД в исследованных группах II этапа клинических исследований установлено, что до снятия клемм с ВПА достоверные различия между сравниваемыми группами отсутствовали ($p > 0,05$). После ВАК по ВПА в IV группе, где целенаправленной профилактики развития ЭИ во время операции не проводили, увеличение частоты PS и снижение АД были более выраженными, чем в VI группе, где проводили интраоперационную ИОТ ($p < 0,05$).

Следует отметить, что снижение АД во время ЛМЭ в группе с клеммированием ВПА, где профилактику интраоперационной ЭИ не проводили (IV), было более выраженным, чем в группе с клеммированием ВПА, в которой проводили профилактику интраоперационной ЭИ (VI). Вместе с тем в течение всей операции различия между группами были недостоверными ($p > 0,05$).

Анализ изменений показателей азотистого баланса и содержания МСМ в сыворотке крови в исследованных группах, где проводили клеммирование ВПА, показал, что до операции показатели азотистого баланса и содержания МСМ в сыворотке крови достоверно не различались ($p>0,05$) (Таблица 5).

Таблица 5 — Результаты изменения показателей азотистого баланса и МСМ после миомэктомии при клеммировании внутренних подвздошных артерий в зависимости от профилактики ЭИ

Этап операции	До операции		В конце операции		Через 1 сутки	
	IV группа	VI группа	IV группа	VI группа	IV группа	VI группа
ОА, ммоль/л	10,6±0,5	11,9±0,4	47,6±1,6	18,4±0,8*	32,2±1,3	14,5±0,6*
Мочевина, ммоль/л	6,5±0,4	7,5±0,3	8,4±0,5	8,7±0,4	10,7±0,5	7,9±0,5*
Креатинин, ммоль/л	0,10±0,01	0,09±0,01	0,12±0,03	0,12±0,02	0,16±0,03	0,13±0,03
Мочевая кислота, ммоль/л	0,48±0,02	0,41±0,01	0,53±0,03	0,48±0,02	0,72±0,04	0,49±0,03*
АСС, ммоль/л	3,9±0,4	4,1±0,4	38,8±1,3	9,4±0,7*	20,7±1,1	6,0±0,5*
$K_{АСС/ОА}$	0,37±0,01	0,34±0,01	0,81±0,03	0,53±0,02*	0,64±0,03	0,41±0,03*
МСМ	0,17±0,01	0,22±0,02	0,84±0,03	0,48±0,03*	0,61±0,02	0,33±0,03*

Примечание — *достоверность различий между IV и VI группами

Однако в конце операции в группе с клеммированием ВПА, где ИОТ не проводили, отмечено резкое увеличение ОА, АСС, коэффициента $K_{АСС/ОА}$ и МСМ, что является свидетельством развития интраоперационной ЭИ после ВАК по ВПА. При этом у пациенток с клеммированием ВПА, которым проводили интраоперационную ИОТ, они были менее выражены, и различия между группами были достоверными ($p<0,05$). Таким образом, на фоне проведения интраоперационных профилактических мероприятий ЭИ в VI группе была менее выражена. Более того, через 1 сутки после операции было установлено, что в VI группе, где продолжали ИОТ по разработанной нами методике после завершения операции, отмечалась нормализация показателей ОА, АСС, коэффициента $K_{АСС/ОА}$ и МСМ. При этом в IV группе соответствующие показатели были выше ($p<0,05$), что свидетельствовало о сохранении ЭИ и недостаточной эффективности проводимой в ней детоксикационной терапии.

Так, если до операции показатели азотистого баланса и МСМ в группах пациенток с клеммированием ВПА, которым не проводилась или проводилась профилактика ЭИ достоверно между собой не различались ($p>0,05$), то в конце операции и через 1 сутки после ее завершения они стали достоверными ($p<0,05$). При этом в IV группе отмечалось увеличение ОА, АСС, коэффициента $K_{АСС/ОА}$ и МСМ, которые достоверно превысили показатели до операции ($p<0,05$), а в VI группе - нормальные показатели ($p<0,05$). Более того, через 1 сутки после операции в VI группе отмечена полная нормализация показателей ОА, АСС, коэффициента $K_{АСС/ОА}$ и МСМ ($p>0,05$). В IV группе эти показатели достоверно превосходили нормальные ($p<0,05$).

При изучении динамики показателей азотистого баланса и содержания МСМ в сыворотке крови пациенткам, которым проводили клеммирование МА, установлено, что (Таблица 6), в конце операции и через 1 сутки после ее завершения они отличались от исходных до операции

($p < 0,05$). При этом было отмечено увеличение ОА, АСС, коэффициента $K_{АСС/ОА}$ и МСМ, которые достоверно превысили как показатели до операции ($p < 0,05$), так и нормальные показатели ($p < 0,05$).

Таблица 6 — Результаты изменения показателей азотистого баланса и МСМ после миомэктомии при клеммировании маточных артерий

Этап операции	До операции		В конце операции		Через 1 сутки	
	V группа	VII группа	V группа	VII группа	V группа	VII группа
ОА, ммоль/л	10,3±0,7	9,8±0,5	30,1±1,8	14,7±0,6*	20,3±1,1	12,2±0,7*
Мочевина, ммоль/л	6,3±0,5	6,3±0,4	8,5±0,4	7,8±0,5	9,4±0,4	7,3±0,3*
Креатинин, ммоль/л	0,12±0,01	0,11±0,01	0,12±0,02	0,15±0,01	0,14±0,02	0,14±0,02
Мочевая кислота, ммоль/л	0,44±0,02	0,46±0,02	0,52±0,02	0,53±0,02	0,58±0,03	0,46±0,02*
АСС, ммоль/л	3,7±0,3	3,4±0,2	21,2±1,4	5,9±0,6*	10,4±1,1	4,4±0,4*
$K_{АСС/ОА}$	0,36±0,02	0,35±0,02	0,70±0,02	0,42±0,02*	0,51±0,02	0,36±0,02*
МСМ	0,21±0,02	0,18±0,02	0,68±0,04	0,34±0,03*	0,43±0,03	0,22±0,02*

Примечание — * достоверность различий между V и VII группами

Сопоставление показателей ОА, АСС, коэффициента $K_{АСС/ОА}$ и МСМ в группах, где проводили клеммирование МА без профилактики ЭИ (V) и с профилактикой ЭИ (VII), показало, что при проведении целенаправленной ИОТ по разработанной нами методике они были достоверно меньше ($p < 0,05$), однако не имели значимого различия с нормальными ($p > 0,05$). Через 1 сутки после операции в VII группе отмечалась полная нормализация всех изучаемых показателей (ОА, АСС, коэффициент $K_{АСС/ОА}$ и МСМ) ($p > 0,05$). При этом в V группе эти показатели оставались выше нормативных ($p < 0,05$).

Таким образом, изучение показателей азотистого баланса и содержания МСМ в сыворотке крови подтвердило целесообразность интраоперационной профилактики ЭИ при ЛМЭ, в том числе и при наложении клемм на МА.

Особенностями течения послеоперационного периода у больных, которым была проведена ЛМЭ с ИТИМ, было развитие симптоматики, связанной с ЭИ и функциональными нарушениями, обусловленными ишемией тканей (Таблица 7).

Таблица 7 — Клиническая симптоматика ЭИ после лапароскопической миомэктомии при применении транзитного прерывания артериального кровотока во время операции

Жалобы	IV гр (n=61)		V гр (n=47)		V гр (n=37)		VII гр (n=34)	
	абс.	M±m%	абс.	M±m%	абс.	M±m%	абс.	M±m%
Общее недомогание	56	91,8±3,6	18	38,2±7,1*	13	35,2±7,8 ^Δ	6	17,6±6,4
Гипертермия	26	42,6±6,3	9	19,1±5,7	7	13,5±5,5 ^Δ	2	5,8±3,7
Сухость во рту	44	72,2±5,7	19	40,4±7,1*	10	27,0±7,2 ^Δ	3	8,8±4,6 ^Δ
РС (>80 уд./мин)	45	73,8±5,6	15	31,9±6,8*	16	43,2±8,1 ^Δ	4	11,7±5,3*

Примечание: * достоверность различий между IV – VI, V-VII группами;

^Δ достоверность различий между IV-V; VI-VII группами

Сравнительный анализ особенностей течения послеоперационного периода у пациенток исследованных групп показал, что через 3 суток после операции клиническая симптоматика, связанная с ЭИ, обусловленная РС, была более выражена в IV и VI группах, где производили

интраоперационное клеммирование ВПА, нежели в V и VII группах, где во время операции клеммы накладывали на МА.

Было установлено, что при клеммировании ВПА во время ЛМЭ у больных IV группы, которым интраоперационную профилактику ЭИ не проводили, через сутки после операции соответствующая клиническая симптоматика выявлялась чаще, чем у женщин с клеммированием ВПА, которым во время операции проводили ИОТ ниже зоны впадения грудного лимфатического протока в венозный угол. При этом различия по частоте общего недомогания (слабость, головокружение, тошнота), сухости во рту и тахикардии между исследованными группами были достоверными ($p < 0,05$). В группах, где во время операции клеммы накладывали на МА, частота клинических проявлений ЭИ была значительно ниже, а интенсивность ЭИ - менее выраженной.

В целом, частота выявления симптоматики ЭИ у больных IV группы, которым профилактику ЭИ во время операции не проводили, достоверно превышала показатели в VI группе ($p < 0,05$), где выполняли профилактику интраоперационной ЭИ, по разработанной методике, лишь по частоте выявления тахикардии.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности профилактики ЭИ при использовании ИТИМ во время ЛМЭ, и о преимуществах селективного прерывания артериального кровотока при наложении клемм на МА по сравнению с клеммированием ВПА и регионарным нарушением артериального кровотока.

В данной ситуации особого внимания заслуживал анализ функциональных нарушений органов, подвергшихся интраоперационной ишемии при ЛМЭ (Таблица 8).

Таблица 8 — Симптоматика функциональных нарушений, обусловленных ишемией тканей после транзитного прерывания артериального кровотока во время лапароскопической миомэктомии в зависимости от профилактики ЭИ

Жалобы	IV (n=61)		VI (n=47)		V (n=37)		VII (n=34)	
	абс.	M±m%	абс.	M±m%	абс.	M±m%	абс.	M±m%
Боли при мочеиспускании	7	11,5±4,0	3	6,3±3,4	1	2,7±2,6	-	-
Учащенное мочеиспускание	16	26,2±5,6	9	19,1±5,7	7	13,5±5,5	4	11,7±5,3
Задержка начала мочеиспускания	8	13,1±4,3	4	8,5±7,9	1	2,7±2,6	2	5,8±3,7
Задержка отхождения стула и газов	27	44,6±6,3	18	38,2±7,1	3	8,1±4,4 ^Δ	2	5,8±3,7 ^Δ

Примечание: * достоверность различий между соответствующими группами;

^Δ достоверность различий между IV и VI; V и VII группами.

При сравнении соответствующих друг другу IV-VI и V-VII групп достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$), хотя в V и VII группах, где выполняли клеммирование МА, отмечена тенденция ($p > 0,05$) к снижению частоты выявления функциональных нарушений органов, подвергшихся ишемии в ходе профилактики интраоперационной ЭИ. Таким образом, профилактика интраоперационной ЭИ не оказывала влияния на функциональное состояние органов, подвергшихся ишемии.

В отличие от этого, при сравнении показателей в IV-VI и V-VII группах на фоне общего

уменьшения количественных показателей клинической симптоматики, обусловленной ИТИМ в V и VI группах, где клеммы накладывали на МА, частота нарушений дефекации и отхождения газов у пациенток была достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в IV и VI, где производили клеммирование ВПА.

Анализ сроков регресса клинической симптоматики в исследованных группах показал, что в VI группе уменьшение проявлений ЭИ происходила достоверно быстрее, чем в IV, что свидетельствовало об эффективности мероприятий, направленных на профилактику и коррекцию ЭИ, проводимых в VI группе (Таблица 9).

Таблица 9 — Сроки регресса клинической симптоматики в послеоперационном периоде у больных в исследованных группах сравнения в зависимости от профилактики ЭИ

Жалобы	IV (n=61)	VI (n=47)	V (n=37)	VII (n=34)
Клиническая симптоматика ЭИ				
Общее недомогание	3,6±0,3	2,4±0,2*	2,4±0,2 ^Δ	1,6±0,2
Гипертермия	2,2±0,2	1,6±0,2	1,6±0,1	1,2±0,1
Сухость во рту	2,8±0,2	1,6±0,2*	1,8±0,2 ^Δ	1,2±0,1
Ps (>80 уд./мин)	3,8±0,3	2,2±0,2*	3,2±0,2	2,2±0,2*
Симптоматика функциональных нарушений после транзиторной ишемии				
Боли при мочеиспускании	3,8±0,3	3,0±0,2	2,2±0,2 ^Δ	- ^Δ
Учащенное мочеиспускание	4,4±0,3	3,2±0,2*	2,4±0,2 ^Δ	2,2±0,2 ^Δ
Задержка начала мочеиспускания	2,8±0,3	2,6±0,2	2,4±0,4	1,5±0,5
Задержка отхождения стула и газов	3,6±0,3	1,8±0,3*	2,4±0,2 ^Δ	1,4±0,2*

Примечание: * достоверность различий между соответствующими IV-VI и V-VII группами;

^Δ достоверность различий между показателями IV – V и VI – VII группами.

В отличие от этого, в IV группе сроки регресса симптоматики ЭИ снижались несколько медленнее, чем в VI группе, где проводили профилактику ЭИ, но в большинстве ситуаций различия между группами были недостоверными ($p > 0,05$). При этом лишь тахикардии в VI группе купировались достоверно быстрее, чем в IV ($p < 0,05$). В то же время сокращение сроков регресса ЭИ в VI группе по сравнению с IV было недостоверным ($p > 0,05$), что свидетельствовало о тенденции к нормализации состояния даже при выраженном поступлении эндотоксинов при клеммировании ВПА во время ЛМЭ, то есть при доказанном развитии регионарной ишемии тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ клинических особенностей послеоперационного периода показал, что при ЛМЭ на фоне ИТИМ целесообразна профилактика и коррекция ЭИ, обусловленной РС. При этом интенсивность ЭИ более выражена при клеммировании ВПА, которая приводит к регионарному нарушению артериального кровообращения по сравнению с селективным, когда клеммы накладывают на МА.

Результаты проведенных экспериментальных исследований позволили сделать акцент на

значимости оценки побочных эффектов ИТИМ при ЛМЭ, выявить роль ЛГТЭ из зоны ишемии в кровеносное русло. Это дало возможность оценить разработанную методику профилактики лимфогематогенной ЭИ, которая эффективно нейтрализует эндотоксины, поступающие в кровеносное русло путем ЛГТЭ. В совокупности ее использование на практике значимо улучшает результаты ЛМЭ с применением ИТИМ.

Полученные результаты позволяют сделать следующие **выводы**:

1. При моделировании транзиторной ишемии при лапароскопической миомэктомии в эксперименте после восстановления кровотока по маточным сосудам за счет лимфогематогенного транспорта эндотоксинов в кровеносное русло изменяются показатели гемодинамики и увеличивается уровень молекул средней массы и показателей остаточного азота в крови, что свидетельствует о развитии эндогенной интоксикации ($p < 0,05$). При этом уровень эндотоксикоза достоверно выше при временном клеммировании внутренних подвздошных артерий, чем при пережатии маточных артерий ($p < 0,05$).

2. В эксперименте установлено, что интраоперационное введение озонированных растворов в верхнюю полую вену ниже впадения грудного лимфатического протока в венозный угол, по сравнению с контрольными показателями во II ($128,6 \pm 1,9\%$) и III ($117,6 \pm 1,9\%$) сериях, обеспечивает достоверное снижение содержания молекул средней массы ($p < 0,05$) после снятия клемм с внутренних подвздошных артерий в IV серии до $103,8 \pm 1,1\%$ и с маточных артерий в V серии до $101,4 \pm 0,5\%$.

3. При лапароскопической миомэктомии на фоне транзиторной ишемии, по сравнению с показателями без нее, достоверно сокращаются продолжительность операции ($p < 0,05$) и объем интраоперационной кровопотери ($p < 0,05$), однако возрастает содержание в крови содержащих азот соединений ($p < 0,05$), что свидетельствует о развитии эндогенной интоксикации. При этом после восстановления кровотока по внутренним подвздошным артериям интенсивность эндогенной интоксикации достоверно выше, чем по маточным артериям ($p < 0,05$).

4. При выполнении лапароскопической миомэктомии после восстановления артериального кровотока по внутренним подвздошным артериям отмечается увеличение остаточного азота до $47,6 \pm 1,6$ ммоль/л; содержащих азот соединений до $38,8 \pm 1,3$ ммоль/л, коэффициента отношения азотсодержащих соединений к остаточному азоту до $0,81 \pm 0,03$; молекул средней массы до $0,84 \pm 0,03$ ммоль/л, что свидетельствует о развитии эндогенной интоксикации и сопровождается клинической симптоматикой. При этом внутривенное введение озонированных растворов во время операции и в послеоперационном периоде позволяет достоверно снизить интенсивность эндогенной интоксикации и нормализовать показатели азотистого баланса (остаточный азот — $18,4 \pm 0,8$ ммоль/л; содержащие азот соединения — $9,4 \pm 0,7$ ммоль/л; $K_{\text{АСС/ОА}} = 0,53 \pm 0,02$ $0,81 \pm 0,03$; молекулы средней массы — $0,48 \pm 0,03$ ммоль/л,

$p < 0,05$), а также сократить сроки регресса клинической симптоматики ($p < 0,05$).

5. Интраоперационное и послеоперационное введение озонированных растворов ниже зоны впадения грудного лимфатического протока в верхнюю полую вену обеспечивает профилактику и коррекцию эндогенной интоксикации, развивающейся на фоне реперфузионного синдрома. Эта технология при транзиторном пережатии внутренних подвздошных артерий способствует снижению эндогенной интоксикации ($p < 0,05$), а при блокаде кровотока по маточным артериям – обеспечивает ее профилактику ($p < 0,05$).

На основе сделанных выводов можно сформулировать **практические рекомендации**:

1. При выполнении лапароскопической миомэктомии с клеммированием маточных артерий целесообразно использовать способ профилактики интраоперационной лимфогематогенной интоксикации (патент РФ № 2558989) во время операции после восстановления артериального кровотока, что обеспечивает снижение риска развития эндогенной интоксикации и связанной с ней клинической симптоматики и сокращение сроков регресса последней.

2. При выполнении лапароскопической миомэктомии с клеммированием внутренних подвздошных артерий целесообразно использовать предложенный способ профилактики интраоперационной лимфогематогенной интоксикации (патент РФ № 2558989) во время операции после восстановления артериального кровотока и в послеоперационном периоде, что обеспечивает снижение риска развития и интенсивности эндогенной интоксикации и связанной с ней клинической симптоматики и сокращает сроки регресса последней.

3. Во время лапароскопической миомэктомии более целесообразно наложение клемм на маточные артерии, что обеспечивает оптимальные условия для выполнения операции и сопровождается минимально интенсивной эндогенной интоксикацией после восстановления артериального кровотока.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективным направлением дальнейших исследований по проблематике диссертации является оценка эффективности способа профилактики интраоперационной лимфогематогенной интоксикации (патент РФ № 2558989) при оперативных вмешательствах по поводу воспалительных гинекологических заболеваний, в том числе осложненных образованием tuboовариальных инфильтратов или пельвиоперитонитом, а также поиск других методов ее профилактики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Алиева, Т.Д. Сравнительный анализ миомэктомии лапароскопическим доступом с сохранением репродуктивной функции женщин / Т.Д. Алиева, Д.В. Джакупов // Евразийский союз ученых (ЕСУ). — 2015. — № 11 (20). — С. 103-106.

2. Джакупов, Д.В. Патогенетические особенности изменения морфологической структуры при миоме матки, осложненной кровотечением. / Д.В. Джакупов, В.Н. Локшин, В.А. Хамко // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. — 2014. — Т.78. — С. 122-124.
3. Джакупов, Д.В. Патогенетические механизмы изменения показателей эстрадиола и прогестерона при миоме матки, осложненной кровотечением / Д.В. Джакупов, В.Н. Локшин, В.А. Хамко // Вестник Киргизско-Российского Славянского университета. — 2014. — Т.14. — №1. — С. 186-188.
4. Джакупов, Д.В. Патогенетические особенности эндогенной интоксикации при интраоперационной временной окклюзии общих подвздошных артерий. / С.А. Салехов, Д.В. Джакупов, В.Н. Локшин // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. — 2014. — Т.76. — С. 14-16.
5. Джакупов, Д.В. Функциональное состояние кишечника после временного нарушения кровотока по общей подвздошной артерии в эксперименте / Д.В. Джакупов, Ф.А. Миндубаева, Т.А. Алексеева // Репродуктивная медицина. — 2014. — № 1-2 (18). — С. 27-29.
6. Джакупов, Д.В. Сравнительный анализ послеоперационного периода при консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий / Д.В. Джакупов // Клиническая медицина. — 2015. — №1. — С. 68-71.
7. Джакупов, Д.В. Особенности течения послеоперационного периода при миоме матки после эмболизации маточных артерий и лапароскопической консервативной миомэктомии / Д.В. Джакупов, Д.А. Касенова, В.Н. Локшин // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. — 2015. — № 2 (85). — С. 126-129.
8. Эндогенная интоксикация после восстановления кровотока при экспериментальной временной окклюзии внутренних и общих подвздошных артерий / Д.В. Джакупов, А.В. Прошин, В.Н. Локшин, УлдБедди [и соавт.] // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. — 2015. — №3-1 (86). — С. 51-53.
9. Способ профилактики интраоперационной лимфогематогенной интоксикации при перитоните / Д.В. Джакупов, С.А. Салехов, А.И. Корабельников [и соавт.] Патент РФ № 2558989 (публикация: 10.08.2015.Бюл. № 22).
10. Способ диагностики эндогенной интоксикации при реперфузионном синдроме после восстановления артериального кровообращения / Д.В. Джакупов, С.А. Салехов, А.И. Корабельников [и соавт.] Патент РФ № 2640187 (публикация: 26.12.2017.Бюл. № 36).
11. Способ хирургического лечения миомы матки / Д.В. Джакупов, Т.Д. Алиева, Коркан А.И. [и соавт.] Инновационный патент РК № 30884, Бюл.№ 1. от 15.01.2016.
12. Способ профилактики рецидивов миомы матки после миомэктомии / Д.В. Джакупов, Т.Д. Алиева, Коркан А.И. [и соавт.] Инновационный патент РК № 30630, Бюл. № 12. от 15.12.2015.
13. Внедрение и оценка эффективности миомэктомии лапароскопическим доступом с временным пережатием внутренних подвздошных артерий / Джакупов Д.В., Тумабаева С.Д., Оспанова К.Н., Косетова А. // Репродуктивная медицина. — 2012. — №3-4 (12-13). — С. 32-34
14. Оптимизация консервативной миомэктомии при больших размерах опухоли / Л.К. Калиева, Д.В. Джакупов, А.А. Алтаева [и соавт.] // Репродуктивная медицина. — 2016. — №1 (26). — С. 52-54.
15. Джакупов, Д.В. Снижение периоперационного кровотечения при выполнении миомэктомии лапароскопическим доступом / Д.В. Джакупов, Т.Д. Алиева, С.Д. Тумабаева // Материалы Международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». — Москва, 2015. — С.159-160.
16. Джакупов, Д.В. Интраоперационное изменение гемодинамики на фоне транзиторной ишемии при моделировании консервативной миомэктомии у собак / Д.В. Джакупов, С.А. Салехов // Успехи современной науки. — 2017. — Т. 2. — №12. — С.62-68.
17. Консервативная миомэктомия у женщин репродуктивного возраста / Д.В. Джакупов, С.А. Салехов, Т.К. Кудайбергенов [и соавт.] // Акушерство, гинекология и перинатология. — 2018. — №1. — С.166-168.

18. Джакупов, Д.В. Особенности транзиторной ишемии матки, приводящей к интраоперационной эндогенной интоксикации (экспериментальные исследования)/ Д.В. Джакупов, С.А. Салехов // Репродуктивная медицина. — 2018. — №2 (35). — С.18-25.

19. Alieva, T.D.Reduction of intraoperativebleeding during laparoscopic miomectomy with uterine artery clamping/ T.D. Alieva, D.V. Dzhakupov, S.D. Tumabayeva // The new European Surgical academy conference: NESADays, 2015. — P.143-144.

ПРОФИЛАКТИКА И КОРРЕКЦИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПОСЛЕ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ ПРИ МИОМЭКТОМИИ

Джакупов Данияр Валиханович
(Казахстан)

Диссертационное исследование посвящено разработке мероприятий по профилактике и коррекции интраоперационной эндогенной интоксикации, обусловленной реперфузионным синдромом при выполнении лапароскопической миомэктомии на фоне транзиторной ишемии матки. В экспериментальном разделе работы установлено, что после восстановления артериального кровотока по внутренним подвздошным и маточным артериям отмечается лимфогематогенный транспорт токсинов из зоны ишемии, развивается реперфузионный синдром и эндогенная интоксикация. При этом выполнение интраоперационной инфузионной озонотерапии обеспечивает нейтрализацию эндотоксинов. Результаты экспериментальных исследований подтверждены в клинике при выполнении лапароскопической миомэктомии у больных с большими размерами опухолей, когда после восстановления артериального кровотока на фоне реперфузионного синдрома развивается эндогенная интоксикация. Подтверждена информативность способа диагностики эндогенной интоксикации на фоне реперфузионного синдрома (патент РФ № 2640187), основанного на выявлении увеличения удельного веса азотсодержащих соединений в структуре остаточного азота, и эффективность разработанного способа профилактики интраоперационной лимфогематогенной интоксикации (патент РФ №2558989). В диссертации разработана новая научная идея, направленная на улучшение результатов лапароскопической миомэктомии на фоне транзиторной ишемии на основе профилактики эндогенной интоксикации и доказана перспективность ее использования в клинической практике.

PREVENTION AND CORRECTION OF ENDOGENOUS INTOXICATION AFTER TRANSITORIC ISCHEMIA IN MIOMECTOMY

Dzhakupov Daniyar Valikhanovich
(Kazakhstan)

The dissertation research is devoted to the development of measures for the prevention and correction of intraoperative endogenous intoxication caused by a reperfusion syndrome in the performance of laparoscopic myomectomy against the background of transient ischemia of the uterus. In the experiment it was established that after restoration of the arterial blood flow after the internal iliac or uterine artery occlusion in myomectomy, endotoxins enter the bloodstream due to lymphogenous transport from ischemically exposed tissues, which leads to endogenous intoxication. At the same time, intraoperative infusion ozonotherapy provides neutralization of endotoxins. The results of experimental studies are confirmed in the clinic when performing laparoscopic myomectomy in patients with large tumor sizes when endogenous intoxication develops after the restoration of arterial blood flow against the background of the reperfusion syndrome. The effectiveness of the developed method for the prevention of intraoperative lymphohematogenic intoxication (patent of the Russian Federation No. 2558989) and the informative nature of the method for diagnosing endogenous intoxication against the reperfusion syndrome (RF patent No. 2640187), based on the detection of an increase in the specific gravity of nitrogen-containing compounds in the structure of residual nitrogen, was confirmed. A new scientific idea aimed at improving the results of laparoscopic myomectomy against transient ischemia on the basis of prevention of endogenous injection has been developed and the prospects of its use in clinical practice have been proved.