

На правах рукописи

ГУДЗЬ ОКСАНА ВАЛЕРЬЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК
СО СПАЕЧНЫМ ПРОЦЕССОМ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА
ПОСЛЕ УРГЕНТНЫХ ОПЕРАЦИЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Симферополь - 2025

Работа выполнена на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор
Сулима Анна Николаевна

Официальные оппоненты - **Гришин Игорь Игоревич,**
доктор медицинских наук, доцент,
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, профессор кафедры акушерства и
гинекологии Института хирургии

Иванова Оксана Юрьевна,
доктор медицинских наук, профессор,
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Курский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, заведующая кафедрой
акушерства и гинекологии

Ведущая организация - федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2025 года в _____ на заседании
диссертационного совета 24.2.318.03 федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный
университет имени В. И. Вернадского» Ордена Трудового Красного Знамени
Медицинского института им. С. И. Георгиевского по адресу: 295051, Республика Крым,
г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ордена Трудового Красного
Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ
им. В. И. Вернадского» по адресу: 295051, Республика Крым, г. Симферополь,
бул. Ленина, 5/7, и на сайте <http://cfuv.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 года

Ученый секретарь
диссертационного совета 24.2.318.03
кандидат медицинских наук, доцент

К. Г. Кушнир

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Спаечная болезнь органов малого таза по-прежнему является актуальным вопросом для обсуждения, исследований, инноваций и споров в медицинской практике (Скальский С. В., Соколова Т. Ф., 2017; Аюшинова Н. И. и соавт., 2018; Доброхотова Ю. Э. и соавт., 2020; Андреев А. А. и соавт., 2024; Strik C. et al., 2016; Krielen P. et al., 2020; Anastasiu M. et al., 2021). По данным ВОЗ отмечено, что при ургентных операциях, таких как аппендэктомия, резекция яичников по поводу апоплексии или разрыва кист, удаление миоматозных узлов при некрозе миоматозного узла, тубэктомии при эктопической беременности в 60-80% случаев приводят к формированию послеоперационного спаечного процесса (Филенко Б. П. и соавт., 2017; Григорян Э. С. и соавт., 2019; Søreide K. et al., 2021). Послеоперационный спаечный процесс является одной из наиболее частых причин трубно-перитонеального бесплодия – 20 - 30% (Доброхотова Ю. Э. и соавт., 2017; Тимербулатов Ш. В. и соавт., 2022; Hesselman S. et al., 2018; Fu S. et al., 2021), хронических тазовых болей – более 45% и эктопической беременности – 4 – 7% (Дубровина С. О., 2016; Исмаилов С. И. и соавт., 2024; van den Beukel B. A. et al., 2012), что значительно снижает качество жизни пациенток (Мешкова О. А. и соавт., 2015) и приводит к существенным экономическим затратам для системы здравоохранения, даже если не учитывать расходы государства на вспомогательные репродуктивные технологии (Дубровина С. О., 2016; van den Beukel B. A. et al., 2017).

Несмотря на внедряемые технологии в профилактике спаек, смертность от осложнений в послеоперационном периоде, развившихся вследствие спаечного процесса брюшной полости, составляет по данным различных авторов от 19% до 55% (Лазаренко В. А. и соавт., 2016; Муфазалов Ф. Ф. и соавт., 2019; Максимова А. А. и соавт., 2020; Fu S. et al., 2021).

Высокая распространенность спаечного процесса и связанных с ним осложнений, ограниченность понимания патогенетических основ его формирования и недостаточная эффективность хирургического лечения, особенно при проведении оперативного вмешательства по поводу ургентной патологии, определяет медико-социальное значение данного вопроса и диктует необходимость дальнейшего изучения механизмов формирования спаек на клеточном и органно-тканевом уровнях и обуславливает приоритетность поиска дополнительных патогенетически обоснованных лечебных и профилактических мероприятий.

Однако, существующие методы лечения не всегда ориентированы на успех, не существует универсальных схем лечения, поскольку они должны носить персонифицированный характер с учетом конкретной клинической ситуации и индивидуальных особенностей организма. Поэтому методология выбора лечения требует оптимизации, а патогенетические схемы послеоперационной реабилитации - усовершенствования. В связи с этим, вектор нашего исследования был направлен в сторону научного поиска решения данной проблемы.

Степень разработанности темы исследования. На сегодняшний день в наукометрических базах eLibrary, Scopus, Web of Science, Google Scholar и опубликованных статьях, вопросы, связанные с этиопатогенетическими механизмами развития послеоперационного спаечного процесса брюшной полости и малого таза, до настоящего времени, являются дискуссионными. Доказана гипотеза о роли операционной травмы брюшины в развитии послеоперационного спаечного процесса (Бондаревский И. Я. и соавт., 2018; Аюшинова Н. И. и соавт., 2019; Сопуев А. А. и соавт., 2020; Тимербулатов Ш. В. и соавт., 2024; Strik C. et al., 2016; Krielen P. et al., 2020). Изучение роли маркеров клеточного звена иммунитета в патогенезе развития спаек открывают новые перспективы в диагностике и лечении послеоперационного спаечного процесса органов малого таза, что позволяет реализовывать персонафицированный подход к выбору метода лечения и последующей реабилитации пациенток с данной патологией (Арсланян Л. В. и соавт., 2020; Оразов М. Р. и соавт. 2021; Пучкина Г. А. и соавт., 2021; Адамян Л. В., 2024). Однако, вызывает трудности принятие решений по поводу выбора схем лечения у пациентов при urgentных ситуациях с незапланированным оперативным вмешательством, что в большинстве ситуаций становятся фундаментом для формирования спаечного процесса в малом тазу. Поэтому поиск патогенетических методов лечения не утратил свою актуальность.

Цель исследования. Совершенствование диагностического этапа и разработка комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты и степени тяжести послеоперационного спаечного процесса органов малого таза у пациенток репродуктивного возраста после urgentных гинекологических операций с учетом факторов риска развития спаек.

Задачи исследования:

1. Определить частоту и дополнительные факторы риска формирования спаечного процесса органов малого таза у пациенток после urgentных операций на основании ретроспективного анализа медицинской документации и разработать балльную шкалу оценки степени риска развития послеоперационных спаек.
2. Оценить диагностическую значимость компонентов клеточно-гуморального звена иммунитета в ткани спаек CD25+ (маркера функционального состояния активированных Т– и В-лимфоцитов) и CD163+ (альтернативно активированных M2 макрофагов) в формировании послеоперационного спаечного процесса органов малого таза.
3. Разработать комплекс лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предупреждение образования послеоперационных спаек при проведении urgentных гинекологических операций с использованием барьерных и иммуномодулирующих препаратов и оценить его клиническую эффективность.
4. Изучить динамику компонентов клеточно-гуморального звена иммунитета в ткани спаек (CD25+, CD163+) после повторных urgentных гинекологических операций под влиянием разработанной комплексной терапии и установить корреляцию между их значениями и частотой рецидива послеоперационного спаечного процесса.
5. Оценить качество жизни пациенток с послеоперационным спаечным процессом органов малого таза до и после применения предложенного комплекса

лечебно-профилактических мероприятий.

Научная новизна исследования. Впервые определены дополнительные факторы риска образования спаек органов малого таза после ургентных гинекологических операций у пациенток репродуктивного возраста. На основании статистического анализа разработана и предложена оценочная балльная шкала риска развития послеоперационного спаечного процесса с учетом выявленных факторов риска.

Определена роль иммунокомпетентных клеток CD25+ (маркера функционального состояния активированных Т- и В-лимфоцитов) и CD163+ позитивных клеток (альтернативно активированных M2 макрофагов) в патогенезе формирования послеоперационного спаечного процесса органов малого таза.

Доказано, что в тканях тазовых спаек, удаленных на фоне ургентной гинекологической патологии, на местном уровне выявлен значительный дисбаланс иммунорегуляторных процессов, характеризующихся нарушением функциональной активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Изучена и оценена клиническая эффективность предложенного комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение формирования спаечного процесса органов малого таза после ургентных гинекологических операций.

Теоретическая и практическая значимость работы. Прогнозирование риска развития послеоперационных спаек и спаек de novo, согласно предложенной балльной шкале, позволило повысить точность прогноза и усовершенствовать лечебно-профилактическую тактику при ургентных гинекологических операциях. Применение данной шкалы возможно в широкой хирургической практике.

На основании данных морфологического и иммуногистохимического исследования получило дальнейшее развитие понимание иммуно-патогенетических механизмов формирования послеоперационного спаечного процесса органов малого таза у пациенток, перенесших ургентные гинекологические операции.

Выделенные факторы риска и установленные иммуно-патогенетические особенности формирования послеоперационных спаек и спаек de novo позволили определить принципы, основные направления и критерии эффективности комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение формирования спаечного процесса органов малого таза после ургентных гинекологических операций. Применение в клинической практике предложенного комплекса, включающего применение лапароскопических технологий, противоспаечного барьера «Реформ», иммуномодулирующего препарата Галавит® и основных компонентов мультимодальной концепции «Fast Track Surgery», позволяет активно влиять на прогнозируемые управляемые факторы риска развития послеоперационного спаечного процесса и способствует улучшению результатов хирургического лечения, а также восстановлению репродуктивного потенциала и повышению качества жизни пациенток.

Методология и методы исследования. Диссертационная работа выполнена в категориальной сфере оперативной гинекологии согласно стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), требованиям

Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации и методологическим принципам доказательной медицины. Включение пациенток в исследование осуществляли после получения письменного информированного согласия.

При выполнении исследования использован интегративный подход, который основывался на методологических принципах организации рандомизированных контролируемых клинических исследований с ориентацией ее на малоинвазивные органосохраняющие техники; базовых принципах иммунокоррекции и иммуномодулирующей терапии; концептуальных исследованиях качества жизни в научной литературе.

В работе использованы ретроспективный клинико-статистический анализ, стандартное общеклиническое обследование, оперативное вмешательство с применением лапароскопического доступа, методы морфологического и иммуногистохимического исследования, психометрический и статистический методы исследования.

Положения, выносимые защиту:

1. Предложенная балльная шкала оценки риска формирования послеоперационных спаек позволяет выделить группы пациенток по развитию рецидива спаечного процесса и спрогнозировать их исход.

2. Выявленный дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунитета в ткани спаек, обосновывает необходимость применения медикаментозной коррекции с целью профилактики послеоперационного спаечного процесса при urgentных гинекологических операциях у пациенток репродуктивного возраста.

3. Предложенный комплекс лечебно-профилактических мероприятий ведения пациенток после urgentных гинекологических операций, является патогенетическим, нормализует механизмы регуляции клеточного и гуморального звеньев иммунитета (CD25+, CD163+), снижает частоту рецидива послеоперационного спаечного процесса и улучшает качество жизни в послеоперационном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность диссертационного исследования подтверждается методологически обоснованным дизайном работы, репрезентативной выборкой пациенток, корректным формированием групп наблюдения, применением комплекса соответствующих методов исследования и сертифицированного оборудования. Получены статистически достоверные данные, с применением достаточных методов подтверждения данных. Результаты, полученные в рамках диссертационного исследования, обнародованы в рецензируемых журналах без критических замечаний.

Результаты проведенного диссертационного исследования: шкала оценки степени риска спаечного процесса; модифицированный алгоритм ведения пациенток в периоперационном периоде, внедрены и широко используются в практической работе «Клинического медицинского многопрофильного центра Святителя Луки», г. Симферополь; ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 1», ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом

№ 2», СП «Перинатальный центр» ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко».

Основные положения диссертационной работы обсуждены на заседании кафедр акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, акушерства и гинекологии № 2; в рамках научно-практической конференции с международным участием "Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии" (г. Судак, 2023); XXXVI Международного конгресса с курсом эндоскопии "Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний" (г. Москва, 2023); XXXIII ежегодной Международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека "Репродуктивные технологии сегодня и завтра" (г. Нижний Новгород, 2023); XVII Общероссийского семинара "Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии"; XII Общероссийской конференции "FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии" (г. Сочи, 2023); XVIII Международного конгресса по репродуктивной медицине (г. Москва, 2024); XIX Международного конгресса по репродуктивной медицине (г. Москва, 2025).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 4 из которых в том числе индексируются в международной базе Scopus.

Личный вклад соискателя. Автор непосредственно участвовала в разработке темы, определении целей и задач диссертационного исследования, выполнении информационного поиска, анализе литературных данных по изучаемой теме, предложила дизайн работы.

Диссертант лично проводила подбор тематических пациенток. Выборку данных первичной документации, обследование и лечение, в том числе оперативных вмешательств, забор биологического материала для морфологического и иммуно-гистохимического исследования, формировала базу данных, с последующей систематизацией и статистической обработкой результатов работы.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 205 страницах машинописного текста (Times New Roman 14) и состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 274 источника, из которых 192 – отечественных и 82 – зарубежных. Работа содержит 25 таблиц и 33 рисунка, и 2 формулы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в два этапа: ретроспективный и проспективный. На ретроспективном этапе осуществлен анализ 449 историй болезни пациенток, с повторными urgentными оперативными вмешательствами (ОВ) с 2019 по 2022 год, выбрано 400 историй пациенток со СП. Критериями включения в ретроспективную группу были: репродуктивный возраст от 19 до 49 лет, повторное экстренное ОВ; диагностированный интраоперационно спаечный процесс органов малого таза (СПОМТ).

Для анализа факторов развития послеоперационного СП отобраны 400

пациенток, разделенных на группы по этиологическому признаку:

1-я – с апоплексией или разрывом кисты яичников (кроме эндометриоидных) (n=100),

2-я – с прервавшейся трубной беременностью (n = 100),

3-я – с осложненными формами наружного генитального эндометриоза (НГЭ) (n=100),

4-я - с предыдущим не гинекологическими вмешательствами (n=100).

Рассмотрены вероятные факторы риска (ФР), найдены их абсолютные риски в группах с разной выраженностью СП и показатель повышения абсолютного риска, характеризующий процент повышения риска в группе с выраженным СП по отношению к группе с невыраженным СП. Разработана балльная шкала (БШ) оценки ФР развития послеоперационного СП при ургентном ОВ. На основе ретроспективного анализа ФР, после расчета объема выборки, для проспективного этапа отобраны 100 пациенток, с наличием повторных ургентных ОВ с диагнозами: прервавшаяся трубная беременность, разрыв и/или перекрут кисты яичника, НГЭ, разделенные на две группы:

1-я (основная группа - ОГ) (n=50) ОВ с применением предложенного комплекса лечебно-профилактических мероприятий (КЛПМ), с использованием барьерных и иммуномодулирующих препаратов;

2-я (группа сравнения - ГС) (n=50) ОВ с применением общепринятых лечебно-профилактических мероприятий, согласно приказу МЗ РФ от 20. 10. 2020 г. № 1130н.

Критерии включения: репродуктивный возраст (19–49 лет); ургентная госпитализация; без противопоказаний для лапароскопического ОВ; ургентные ОВ в анамнезе; полученное информированное добровольное согласие.

3-я группа - контрольная группа (КГ) 20 женщин, обратившихся с целью добровольной хирургической стерилизации (ДХС).

Предложенный КЛПМ у пациенток ОГ:

- после основного этапа ОВ осушение брюшной полости с обработкой изотоническим раствором хлорида натрия;

- в конце ОВ в брюшную полость вводился противоспаечный гель «Реформ», содержащий 2,5 мг гиалуроната натрия, 5,0 мг натрия карбоксиметилцеллюлозы, хлорид натрия 8,0 мг, натрия дигидрофосфат 0,2 мг, гидрофосфат натрия 1,15 мг, вода для инъекций до 1,0 мл.

- в раннем послеоперационном периоде применялся препарат Галавит®, инъекционно: 100 мг порошка в 2,0 мл воды для инъекций внутримышечно со 2-х суток послеоперационного периода 1 раз в сутки 5 дней, затем 100 мг 1 раз в 2 дня 10 дней.

Методы исследования. Обследование пациенток проводилось по приказу МЗ РФ от 20. 10. 2020 г. № 1130н; ультразвуковое исследование органов малого таза (ОМТ); затем составлялся план ведения; определялся объем ОВ; при идентификации СП проводилось рассечение спаек тупым и острым путем, с применением диссектора, ножниц и биполярного коагулятора, дренирование не применялось. В периоперационном ведении применялись принципы «Ускоренной реабилитации».

Материалом для морфологического (патогистологического (ПГИ) и иммуногистохимического (ИГХ)) исследования были образцы ткани перитонеальных спаек 100 urgentных пациенток за период с 2023 по 2024 гг. и образцы париетальной брюшины, полученные от 20 здоровых женщин с ДХС. ПГИ проводилось по стандартной методике на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Проводили фиксацию и проводку материала; ИГХ в иммуногистостейнере с использованием моноклональных мышиных антител CD25+, CD163+; сканирование на сканере с обработкой Aperio Image Scope v.11.0.3. Морфометрическое исследование включало: измерение количества позитивно окрашенных клеток в 10 произвольно выбранных полях зрения при увеличении 400, ИГХ окрашивание с маркерами CD25+ и CD163+ со статистической обработкой результата.

Проводился анализ качества жизни (КЖ) для оценки результативности КЛМП с использованием: госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS); оценки базовой активности в повседневной жизни по шкале Катца; шкалы оценки восстановления хирургического пациента после выписки PSR (Postdischarge surgical recovery scale); шкалы градации степени тяжести усталости FSS (Fatigue Severity Scale); визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ).

Статистическую обработку показателей, выраженных в количественной или порядковой шкалах, проводили в статистическом пакете PAST 4.03; категориальных и бинарных показателей – в статистическом пакете MedStat, согласно общим рекомендациям для медико-биологических исследований. Сравнения категориальных показателей проводили с помощью точного критерия Фишера, критерия χ^2 Пирсона. Поскольку статистическое распределение количественных признаков соответствовало нормальному (что было установлено с помощью критерия Колмогорова-Смирнова), для их описания и обработки использовались параметрические методы: среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение, стандартная ошибка среднего; t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Взаимосвязь между признаками оценивали методом ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты ретроспективного этапа явились базой для разработки БШ оценки степени риска развития СПОМТ.

Средние показатели возраста пациенток во всех четырех группах сопоставимы: медиана (Me) в группах 1–3 составила 32 года, тогда как в группе 4–34 года. Статистически значимые различия при попарном сравнении были обнаружены исключительно между 2 и 4, а также 3 и 4 группами.

При анализе возраста начала половой жизни в ретроспективных группах существенных отличий не обнаружено.

Использовали контрацепцию 63% женщин в 1-й группе, 21% во 2-й, 15% в 3-й и 3% в 4-й. Барьерные методы применяли 63% пациенток 1-й группы, во 2-й, 3-й и 4-й группах этот показатель 88%, 2% и 3%.

У исследованного контингента возраст менархе во всех четырех группах в среднем 14 лет, что соответствует показателям по РФ.

Проводился анализ детерминант сексуальной активности и СП в МТ. В 1, 3 и 4-й группах пациентки имели один брак в анамнезе, частота встречаемости СП в группах различна: в 1-й - 92% пациенток, а в 4-й - 79% с 1-й степенью СП, а в 3-й и 4-й - 50% и 42%. У пациенток в 1-й группе, где в основном только один брак в анамнезе не выявлено ни одного случая СП 4 степени, у пациенток прочих групп СП 4-й степени выявлен в 7% во 2-й группе, 13% в 3-й группе и 3% в 4-й. Во 2-й группе 58% пациенток состояло в браке, при этом Ме 2 (большая частота повторных браков в этой группе). Попарные сравнения показали, что количество браков во 2-й группе статистически значимо выше, чем в 3-й группе. Выявление во 2-й группе большего количества браков согласуется с этими данными и позволяет рассматривать воспаление как предиктор СП. Патогенетическая роль хронического воспалительного процесса доказана в формировании тазовых спаек. Тяжелый СП у пациенток с эндометриозом из 3-й группы не следует связывать с количеством браков несмотря на то, что в данной группе только 50% пациенток состояли в браке, из которых 60% в первом.

При ретроспективном анализе воспалительных заболеваний ОМТ отмечено их наличие в анамнезе в 1-й группе у 21% пациенток, во 2-й, 3 и 4-й группах, соответственно 10%, 13% и 14%. Явления сальпингита отмечены 22% - в 1 и 3-й группах, 9% и 11% в 3 и 4 группах, соответственно. СП выявлен при этом в 100% случаев в 1-й и 4-х группах, в 94% и 95% случаев в 2-й и 3-й группе. Это подтвердило роль хронических воспалительных процессов ОМТ с высокой степенью статистической значимости ($\chi^2=6,0$, $p=0,014$, $\phi=0,12$) в формировании СП, что позволило выделить вагинит, цервицит, сальпингит в шкалу дополнительных ФР.

Выявлена роль воспалительных заболеваний мочевыводящих путей в формировании СП с высокой степенью статистической значимости ($\chi^2=5,0$, $p=0,026$, $\phi=0,11$).

Полученные результаты демонстрируют статистически значимую связь между неинфекционными гинекологическими патологиями и развитием СП ($\chi^2=8,1$; $p=0,003$; $\phi=0,15$).

Отмечена роль в формировании СП дополнительного ФР дисменореи, с высокой степенью значимости $\chi^2=33,7$, $p<0,001$, $\phi=0,29$.

Установлено, что недифференцированная дисплазия соединительной ткани является статистически значимым дополнительным ФР ($\chi^2=5,0$; $p=0,025$; $\phi=0,11$).

В группу с невыраженным СП (I–II степени) вошли 274 (68,5%), а в группу с выраженным СП (III–IV степени) – 126 (31,5%) от общего числа пациенток ретроспективной группы.

В ходе ретроспективного анализа были идентифицированы ФР, способствующие развитию СП (Таблица 1). Эти результаты стали основой для создания БШ, позволяющей оценивать степень выраженности СП, что может повлиять на выбор тактики ОВ. Шкала риска разработана на основе вклада каждого отдельного параметра в общий показатель (Таблица 2).

Таблица 1 – Факторы риска развития послеоперационного спаечного процесса и их числовая оценка в баллах

Факторы риска	Числовая оценка
Дисменорея	3
Вагинит/цервицит	1
Неинфекционные невоспалительные гинекологические заболевания	2
Заболевания соединительной ткани	1
Заболевания мочевыводящих путей	1
Сумма оценок	

Таблица 2 – Балльная шкала оценки факторов риска развития послеоперационного спаечного при ургентном оперативном вмешательстве

Числовая оценка фактора риска	Итоговый балл риска развития послеоперационного спаечного процесса
0	Очень низкий
1	Низкий риск
2	
3	Средний риск
4	
5	Высокий риск
6	
7	Очень высокий риск
8	

Морфологически исследовали спайки, полученные у 100 пациенток при повторном ургентном ОВ, в них отмечались выраженные гемодинамические расстройства, в виде отека, полнокровия и кровоизлияний, стаза и формирования микротромбов (Рисунок 1).

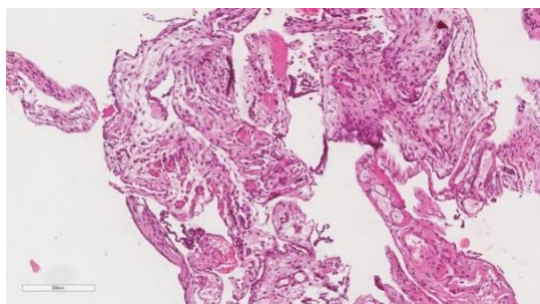


Рисунок 1 - Ткань тазовой перитонеальной спайки с выраженным интерстициальным отеком, полнокровием, частично покрытая мезотелиоцитами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 12$

Спайки, ассоциированные с НГЭ, имели выраженные склеротические процессы, участки отложения золотисто-бурого пигмента (гемосидерина) и массивные лимфоидные инфильтраты (Рисунок 2).

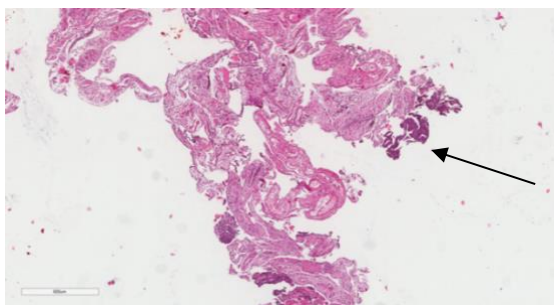


Рисунок 2 - Эндометриоидные гетеротопии в ткани тазовой перитонеальной спайки (указаны стрелкой). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 8$

ИГХ исследование ткани спаек пациенток с ургентной гинекологической патологией выявило ряд особенностей. CD163+ достаточно ярко экспрессировался во всех наблюдениях (Рисунок 3).

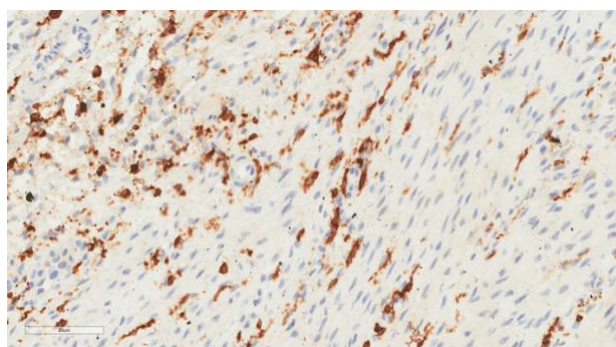


Рисунок 3 - Позитивная цитоплазматическая экспрессия CD163+-клеток в ткани тазовой перитонеальной спайки. ИГХ реакция с антителами к CD163+, $\times 40$

Самым высоким было количество CD163+ клеток у пациенток со СП развившемся на фоне НГЭ (Рисунок 4).

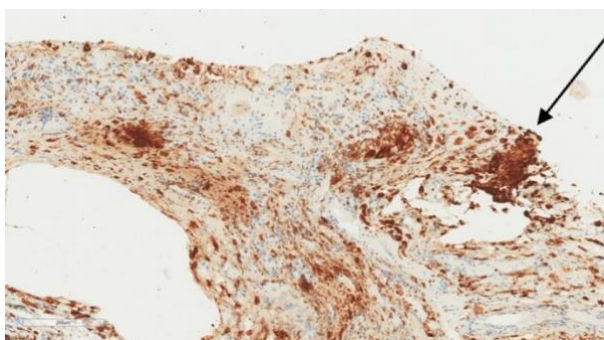


Рисунок 4 - Выраженная позитивная цитоплазматическая реакция маркера CD163+ в наблюдениях с морфологически верифицированным НГЭ ткани спайки. ИГХ с антителами к CD163+, $\times 12$ (указаны стрелкой)

Высокая экспрессия CD163+ при НГЭ, обусловлена участием в эндоцитозе из организма комплексов гемоглобин-гаптоглобин. НГЭ сопровождается кровоизлияниями в тканях, накоплением M2-CD163+ клеток. M2-альтернативно активированные макрофаги, экспрессирующие CD163+, обладают иммуномодулирующим, толерогенным и противовоспалительным эффектом, способствуют ангиогенезу и ремоделированию в ткани, что объясняет их высокую экспрессию в тканях спаек.

Активированные Т- и В-лимфоциты, дающие позитивную реакцию с антителами к CD25+, в ткани зрелых перитонеальных тазовых спаек обнаруживаются только в случаях с НГЭ (Рисунок 5).

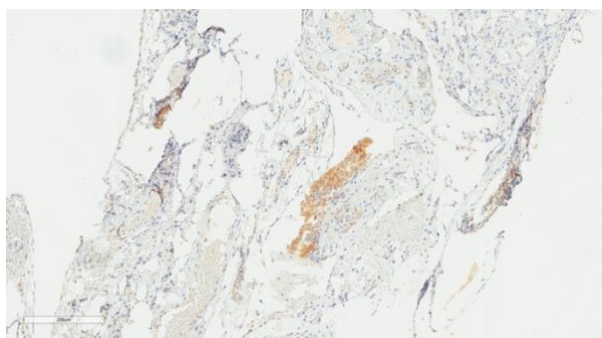


Рисунок 5 - Очаг скопления клеток со слабой позитивной цитоплазматической реакцией CD25+ в ткани тазовой перитонеальной спайки на фоне НГЭ.

ИГХ реакция с антителами к CD25+, $\times 12$

В случаях адгезиогенеза другой этиологии, CD25+- клетки не обнаружены. CD25+-лимфоциты обладают свойством подавлять активацию аутореактивных Т-клеток, предотвращая (или снижая) аутореактивность. Хроническое воспаление при НГЭ является триггером разбалансировки иммунной системы, приводя к повышению аутореактивности. Высокая концентрация в очагах НГЭ CD25+лимфоцитов направлена на подавление высокого уровня иммунореактивности у таких пациенток и является их косвенным маркером. Установлена прямая корреляционная связь между уровнем CD25+ и выраженностью СП ($r=0,23$; $t=2.37$, $p=0,020$), и аналогично для CD163+ и выраженностью СП ($r=0,26$; $t=2.61$, $p=0,010$), что указывает на патогенетическую обоснованность применения иммуномодулирующей терапии в раннем послеоперационном периоде.

В проспективное исследование было включено 100 пациенток, разделенных на две группы: ОГ и ГС ($n=50$), у которых по разработанной БШ был выявлен средний, высокий и очень высокий риск развития СПОМТ. В каждой из групп выделены подгруппы с наличием и без НГЭ (с НГЭ в ОГ $n=12$, в ГС $n=16$). В КГ вошли 20 женщин с ДХС.

Средний возраст пациенток в проспективных группах (ОГ и ГС) составил $29,95 \pm 7,17$ лет, различия показателей незначимы: Ме в ОГ составила 30 лет, а в ГС - 33 года. Значения в КГ отличались ($p<0,001$), что обусловлено критериями включения. Это также объясняет отличия в исследуемых проспективных группах, где количество детей преобладало в КГ ($p<0,001$).

По причине госпитализации существенных различий в ОГ и ГС не было. В ОГ вошло на 6% больше пациенток с кистами различной этиологии в сравнении с ГС, на 8% меньше пациенток с НГЭ, а пациенток с эктопической беременностью всего на 2% больше в ОГ. Это позволило получить достоверные результаты применения предложенного КЛПМ. В основной группе 98% пациенток предъявляли жалобы на болезненные менструации, в группе сравнения данные жалобы были только у 6% ($p < 0,001$). Отягощенный хирургический анамнез в ОГ и ГС был у 100% пациенток, по дизайну исследования ($p \geq 0,05$). Причиной первичного ОВ в обеих группах были: аппендэктомия в 48% случаев в основной группе и 46% в группе сравнения, резекций яичника – 32% в ОГ и 30% в ГС.

Не отмечено существенных различий между группами по применению контрацепции, количеству родов, абортов, выкидышей и внематочных беременностей. В ОГ использовали методы контрацепции 20%, в ГС – 22%. Роды в анамнезе имели 62% пациенток ОГ и 52% ГС, аборты 27% и 24% в ОГ и ГС, выкидыши 20% и 8% соответственно ($p \geq 0,05$).

В ОГ у 96% пациенток в анамнезе был вагинит, в ГС таких данных в анамнезе не обнаружено ($p < 0,001$).

Структура воспалительных заболеваний: в ОГ сальпингит у 94% пациенток, в ГС не встречался; урогенитальный уреаплазмоз и хламидиоз 98% и 0% и 58% и 0%, соответственно в ОГ и ГС ($p < 0,001$).

В ОГ у всех пациенток диагностированы заболевания соединительной ткани в 100% случаев относительно ГС (0%) ($p < 0,001$).

II степень СП была преобладающей в ОГ у 96% женщин и у 82% в ГС ($p \geq 0,05$).

В анализируемых группах нет различий в возрасте начала половой жизни: Ме составила 18 лет; в наступлении менархе Ме 13 лет, длительность цикла Ме 28 дней, в количестве детей Ме 1 ($p \geq 0,05$).

Пациенткам дооперационно проводилось тестирование по оценке ФР СПОМТ, согласно разработанной нами БШ. В ОГ были включены пациентки, имеющие высокие ФР по развитию СПОМТ – Ме 8 баллов ($\geq 0,05$).

По длительности ОВ: Ме ОГ составила 39 минут, ГС 33 минуты ($p \geq 0,05$). Аналогично по объёму кровопотери: Ме 150 мл в обеих группах ($p \geq 0,05$).

Выявлены статистически различия в группах по длительности госпитализации: при Ме 3 в обеих группах, в ГС в отличие от ОГ верхний квартиль был больше и составил 4 ($p \geq 0,001$).

Клиническая эффективность предложенного КЛПМ оценивалась по частоте и выраженности СПОМТ по данным повторной лапароскопии; успешной реализации репродуктивной функции; восстановлению КЖ пациенток; по ИГХ состояния некоторых звеньев местного иммунитета в ткани спаек.

В каждой из проспективных групп часть пациенток (ОГ и ГС по $n=20$) подверглись проведению повторного ургентного лапароскопического ОВ по различным показаниям.

При проведении первичного ОП в ОГ в 30% случаев был диагностирован СП I степени, в 70 % случаев СП II степени.

После проведенного предложенного КЛМП в ОГ отмечено улучшение: у

35% пациенток не выявлен СП при проведении повторного ОВ, на 10% уменьшился СП II степени, за счет уменьшения на 60% количества пациенток со СП II степени. СП III степени диагностирован у 2 пациенток (10%), и IV - у 1 пациентки (5%) случаев с НГЭ, которые отказались от патогенетической терапии НГЭ из-за гормонофобии.

При проведении ОВ в исследуемых группах выявлено статистически значимое снижение частоты рецидива спаек на 33,3% (95% ДИ: 10,5%–54,6%) ($p=0,009$); в группе сравнения частота рецидивов не изменилась.

Критериями эффективности предложенного КЛПМ были оценка репродуктивной функции у пациенток ОГ и ГС в отдаленном послеоперационном периоде, результаты контрольной лапароскопии, доказывающие отсутствие СП или снижение степени его тяжести.

Оценивалась частота наступления беременности в естественном цикле после проведенного лечения в течение 12 месяцев у пациенток с репродуктивными планами и с I–II степенью СПОМТ.

В ОГ у 36% пациенток наступила беременность в течение 12 месяцев после проведенного повторного ургентного ОВ с использованием КЛПМ, в группе сравнения беременность наступила только у 6% пациенток.

Отмечено повышение частоты наступления беременности в ОГ на 30,0% (95% ДИ: 14,3%–44,4%) ($p<0,001$), что позволяет сделать вывод об эффективности предложенного КЛПМ.

У 2 пациенток в ОГ беременность прервалась в сроке до 12 недель ввиду наличия генетической патологии абортусов, выявленной при проведении кариотипирования.

В ГС у 2 пациенток наступила повторно внематочная беременность.

При проведении диссертационной работы по ряду шкал проведена оценка КЖ, первому наблюдению соответствовали 1-е сутки, второму - день выписки, третьему – 1 месяц после ОВ.

Оценка болевого синдрома проводилась по ВАШ в 1 сутки, при выписке. Отмечена значительно более низкая интенсивность боли в ОГ ($p<0,001$). Так в 1 сутки после операции в ОГ оценка по шкале ВАШ $1,76\pm 0,12$, в ГС в первые сутки результат $3,54\pm 0,18$ ($p<0,001$), при выписке в ОГ оценка боли $0,38\pm 0,19$, в ГС $1,50\pm 0,13$ ($p<0,001$).

Для оценки базовой активности в повседневной жизни применялась шкала Катца. В 1 сутки и при выписке показатели лучше в ОГ в сравнении с ГС ($p<0,001$). Пациентки в ОГ при применении КЛПМ быстрее вернулись к привычному образу жизни. Через месяц в группах статистически значимых различий уже не обнаруживалось.

При оценке КЖ по шкале FSS на фоне проводимого КЛМП в ОГ в первые сутки отмечались лучшие показатели, чем в ГС ($p<0,001$), что сохранялось при выписке ($p<0,001$). Через месяц различия были не столь существенны ($p\geq 0,05$).

При оценке по шкале HADS обнаружены статистически значимые различия между группами ОГ и ГС на всех этапах наблюдения ($p<0,001$).

При оценке по опроснику PSR обнаружены существенные различия в группах ОГ и ГС в пользу ОГ ($p<0,001$).

Все пациентки проспективных групп находились под наблюдением 12 месяцев. 40 пациенткам согласно дизайну (по 20 человек в каждой) из ОГ и ГС, проведено интраоперационно контрольное ИГХ исследование тканей спаек, с определением маркеров CD25+, CD163+ в промежутке 6–12 месяцев после первичной лапароскопии.

После проведенного КЛМП в ткани спаек, полученных у пациенток ОГ и ГС, выявлено: снижение количества CD163+ клеток в ОГ, как в наблюдениях с НГЭ ($48,1 \pm 2,8$), так и без него ($12,9 \pm 1,4$) $p_{34} < 0,001$, $t_{34} = 11,9$. В ГС также отмечалось снижение количества CD163+ клеток, как с НГЭ ($60,9 \pm 4,1$), так и без него ($25,1 \pm 0,8$), но менее выраженное $p_{56} < 0,001$, $t_{56} = 13,3$. При ИГХ экспрессия CD25+ наблюдалась только в спайках пациенток с НГЭ. В ОГ на фоне КЛПМ число CD25+ клеток составило $10,9 \pm 0,6$, а в ГС - $16,4 \pm 1,5$. В случаях адгезиогенеза другой этиологии, CD25+ в ткани спаек не экспрессировался.

CD163+ достаточно ярко экспрессировался во всех наблюдениях, а количество CD163+ клеток самым высоким было у пациенток со СП на фоне НГЭ до проведения лечения ($70,0 \pm 1,2$). При применении КЛМП у пациенток ОГ отмечалось снижение количества CD163+ клеток: у пациенток с НГЭ в 1,5 раза, у пациенток со СП другой этиологии в 2,7 раза. При проведении стандартной терапии ГС уровень CD25+ оставался практически неизменным, а в ОГ снижался в 1,8 раза.

Активированные Т- и В-лимфоциты, дающие позитивную реакцию с CD25+, обнаруживаются только в случаях с НГЭ. Большая концентрация этих клеток может свидетельствовать о высоком уровне иммунореактивности у таких пациентов. Предложенный КЛПМ с применением противоспаечного биосовместимого геля Реформ и иммуностропного препарата Галавит® способствует снижению макрофагальной активности и замедлению темпов ремоделирования тканей и спайкообразования.

Заключение. Изложенные результаты позволяют заключить, что внедрение предложенного КЛПМ СПОМТ у пациенток при ургентных ОВ способствовало улучшению отдаленных результатов хирургического вмешательства, что подтверждалось статистически значимым снижением частоты и степени выраженности послеоперационного СП, улучшением исходов лечения и восстановлением фертильности, позволило максимально повысить физический, психологический и социальный аспект качества жизни этих пациенток. Полученные доказательства клинической эффективности разработанного КЛПМ при ургентных ОВ позволяют рекомендовать его к широкому применению в практическом здравоохранении.

ВЫВОДЫ

1. На основании ретроспективного анализа медицинской документации установлено, что частота встречаемости послеоперационного спаечного процесса органов малого таза у пациенток с ургентными вмешательствами в анамнезе составила 89,0% в структуре интраоперационных диагнозов на фоне выявленных дополнительных этиологических факторов риска: неинфекционные

гинекологические заболевания ($\phi=0,15$, $p=0,003$), инфекционные заболевания женских половых органов ($\phi=0,12$, $p=0,014$), инфекционные заболевания мочевыделительной системы ($\phi=0,11$, $p=0,026$), хронические заболевания соединительной ткани ($\phi=0,11$, $p=0,025$), наличие вторичной или первичной дисменореи ($\phi=0,29$, $p<0,001$). Предложенная балльная шкала оценки риска формирования послеоперационных спаек позволяет выделить группы пациенток по развитию рецидива спаечного процесса и спрогнозировать их исход.

2. Активированные Т-лимфоциты и В-лимфоциты, дающие позитивную реакцию с CD25+, в ткани зрелых перитонеальных тазовых спаек обнаруживались только в случаях, ассоциированных с наружным генитальным эндометриозом. В случаях адгезиогенеза другой этиологии, CD25+ в ткани спаек не экспрессировался. Уровень скванджер-рецептора CD163+ в ткани спаек был существенно выше у пациенток с эндометриозом ($70,0\pm 1,2$), в сравнении без эндометриоза ($34,2\pm 0,6$) ($t=8,1$, $p<0,001$). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем CD25+ ($r=0,23$; $t=2,37$, $p=0,020$) и CD163+ ($r=0,26$; $t=2,61$, $p=0,010$), и степенью выраженности спаечного процесса, что указывает на их роль в образовании спаек и патогенетически обосновывает использование иммуномодуляторов в раннем послеоперационном периоде.

3. Разработанный комплекс лечебно-профилактических мер направлен на раннее выявление факторов риска развития послеоперационного спаечного процесса в органах малого таза, регулирование его патогенетических механизмов после urgentных гинекологических операций, активизацию иммунорегуляторных механизмов клеточного и гуморального звеньев иммунитета в раннем послеоперационном периоде, и имеет практическую направленность.

4. Определена положительная динамика изученных компонентов клеточно-гуморального звена иммунитета в ткани спаек после urgentных гинекологических операций с использованием предложенного комплекса лечебно-профилактических мероприятий (статистически значимое снижение показателей CD25+, CD163+ в ткани спаек у пациенток основной группы ($p<0,001$, $p<0,001$, соответственно).

5. Эффективность предложенного комплекса мер по профилактике спаек после повторных urgentных гинекологических операций, подтверждается статистически значимым снижением частоты рецидива спаек на 35,0% (95% ДИ: 15,1%-58,1%) ($p=0,008$), повышением частоты наступления беременности на 30,0% (95% ДИ: 14,3%-44,4%) ($p<0,001$); уменьшением интенсивности боли по шкале ВАШ ($p<0,001$) в раннем послеоперационном периоде и улучшением восстановления после выписки по шкале PSR ($p<0,001$) в позднем послеоперационном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью прогнозирования риска развития послеоперационного спаечного процесса у пациенток, поступающих в urgentном порядке в гинекологический стационар, необходимо использовать разработанную балльную шкалу факторов риска. При высоком риске спайкообразования (выше 3 баллов) с профилактической

целью следует применять комплекс предложенных лечебно-профилактических мер, включающий барьерные и иммуномодулирующие препараты после ургентных гинекологических операций.

2. Комплекс мер по профилактике образования послеоперационных спаек при проведении ургентных гинекологических операций, включает в себя:

- применение биполярного коагулятора при разъединении спаек во время операции;

- введение в брюшную полость в конце операции противоспаечного геля «Реформ» в дозировке 5,0 мл на операцию;

- назначение иммуномодулятора Галавит® через сутки после операции по следующей схеме: 5 инъекций в дозе по 100 мг через 48 часов 5 инъекций и 5 инъекций по 100 мг с интервалом в 72 часа.

3. Контроль эффективности предложенного комплекса проводить по опросникам госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) и шкале оценки степени тяжести астении Fatigue Severity Scale (FSS), PSR (Postdischarge Surgical Recovery Scale) через 1 месяц после оперативного вмешательства.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сулима, А. Н. Современные взгляды на особенности патогенеза спаечного процесса в ургентной гинекологии / А. Н. Сулима, О. В. Гудзь // Материалы XXXVI Международного конгресса с курсом эндоскопии "Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний". – Москва, 2023. – С. 88–89.

2. Сулима, А. Н. Анализ этиологических факторов послеоперационного спаечного процесса после ургентных гинекологических операций у женщин фертильного возраста / А. Н. Сулима, О. В. Гудзь // Материалы XXXIII ежегодной Международной конференции Российской Ассоциации Репродукции Человека "Репродуктивные технологии сегодня и завтра" Нижний Новгород, 6 – 9 сентября 2023 г. – Нижний Новгород, 2023. – С. 144–145.

3. Гудзь, О. В. Оценка причин послеоперационного спаечного процесса после ургентных вмешательств в гинекологии у женщин репродуктивного возраста / О. В. Гудзь, А. Н. Сулима // Тезисы XVII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» и XII Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии». — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2023. — С. 17.

4. Сулима, А. Н. Ретроспективный анализ факторов формирования спаечного процесса у пациенток после экстренных оперативных вмешательств / А. Н. Сулима, О. В. Гудзь // Материалы XVIII Международного конгресса по репродуктивной медицине. - Москва, 2024 – С. 92–93.

5. Сулима, А. Н. Ретроспективный анализ ургентных гинекологических лапароскопических операций у пациенток фертильного возраста / А. Н. Сулима, О. В. Гудзь // Акушерство и гинекология. – 2024. - № 1. – С. 118–122. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.247>

6. Гудзь, О. В. Послеоперационный спаечный процесс в ургентной гинекологической практике: анализ этиологических и патофизиологических факторов / О. В. Гудзь, А. Н. Сулима // Журнал акушерства и женских болезней. - 2024. - Т. 73, № 1. - С. 91–100. <https://doi.org/10.17816/JOWD562924>
7. Противоспаечные барьеры в оперативной гинекологии / О. В. Гудзь, А. Н. Сулима, И. С. Глазков [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2024. – Т. 7, № 2. – С. 144–149. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-2-9>
8. Сулима, А. Н. Изучение отдельных звеньев иммунной системы в развитии спаечного процесса после экстренных операций у гинекологических больных / А. Н. Сулима, О. В. Гудзь // Материалы конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». - Москва, 2024 – С. 34–35.
9. Сулима, А. Н. Морфологические особенности тазовых перитонеальных спаек при ургентных операциях в гинекологии / А. Н. Сулима, О. В. Гудзь, А. А. Давыдова // Таврический медико-биологический вестник. – 2024. – Т. 27, № 2. – С. 36–42. <https://doi.org/10.29039/2070-8092-2024-27-2-36-42>
10. Гудзь, О. В. Оценка качества жизни пациенток, перенесших экстренное гинекологическое вмешательство / О. В. Гудзь, А. Н. Сулима // Материалы XIX Международного конгресса по репродуктивной медицине. - Москва, 2025 – С. 300–301.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БШ	- балльная шкала
ВАШ	- визуальная аналоговая шкала
ИГХ	- иммуногистохимия
КЛПМ	- комплексных лечебно-профилактических мероприятий
КЖ	- качество жизни
Me	- медиана
НГЭ	- наружный генитальный эндометриоз
ОВ	- оперативное вмешательство
ОМТ	- органов малого таза
СП	- спаечный процесс
СПОМТ	- спаечный процесс органов малого таза
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФР	- факторы риска
HADS	- госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)
FSS	- Fatigue Severity Scale
PSR	- Postdischarge surgical recovery scale