

*На правах рукописи*

**Магомедова Патимат Ариповна**  
**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНОЙ**  
**ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

19 АПР 2017



006655267

Москва 2017 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

Абусуева Зухра Абусуевна

**Официальные оппоненты:**

**Гуриев Таймураз Дудаевич** – доктор медицинских наук, профессор (ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ), профессор кафедры акушерства и гинекологии института профессионального образования.

**Тотчиев Георгий Феликсович** - доктор медицинский наук, профессор (ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ), профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии.

**Ведущее учреждение:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Защита состоится «14» июня 2017 г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.06, созданного на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ по адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте по адресу <http://dissov.mgmsu.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор



Акуленко Лариса Вениаминовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Охрана здоровья женского населения является наиважнейшей задачей в любом государстве. Среди факторов, приводящих к нарушению репродуктивного здоровья женщин, особое место занимает внематочная беременность (ВБ), которая является одной из причин репродуктивных потерь и имеет тенденцию к росту во многих странах мира. В последние десятилетие по отношению к общему числу беременностей ВБ составляет 1,2-2,2% и по отношению к родам 1,6-4,7% (Катаева Е.Ю. и соав 2012., Науменко А.А. 2012., Готт М.Ю. 2015). В Соединенных Штатах Америки частота эктопической беременности составляет 2% от общего количества беременностей; в Италии-1,4%, в Дании-2,5%, в Индии-0,6%. ( Verma U.,Goharkhay N.2009).

Известно также, что в первом триместре беременности эктопическая беременность является одной из причин материнской смертности (Гаспаров А.С и соавт., 2003;Callegari L.S. et al.,2014). Материнская смертность при внематочной беременности несколько сократилась (абсолютное число случаев: 2005 г. - 19; 2006 г. - 26; 2007 г. - 13; 2008 г. - 18; 2009 г. - 13. От общего числа умерших женщин это составило: 2005 г. - 4,7%;2006 г. - 6,7%; 2007 г. - 3,2%; 2008 г. - 4,6%; 2009 г. - 3,3%). Показатель материнской смертности при внематочной беременности имеет тенденцию к снижению (2005 г. - 1,3 на 100 000 родившихся живыми; 2006 г. - 1,76; 2007 г. - 0,81; 2008 г. - 1,08; 2009 г. - 0,85). Отсутствие тенденции к снижению числа случаев ВБ по РФ ( в 2000 г. - 46 099; 2003 г. - 46 965; 2005 г. - 46 720; 2006 г. - 47 229; 2007 г. - 48 344; 2008 г. - 52 000) отмечается на фоне стабильных статистических показателей по обращаемости пациенток с ВБ позже 24 часов с момента появления клинических симптомов нарушенной эктопической беременности (2000 г. - 27,3%; 2003 г. - 28,0%; 2005 г. - 28,2%; 2006 г. - 28,1%; 2007 г. - 28,8%; 2008 г. - 27,1%)( Стародубов В.И. 2012).

Как свидетельствуют данные литературы, число случаев ВБ возросло с 0,5 до 1-2% за последние тридцать лет, особенно среди женщин в возрасте от 29 до 39 лет и подростков. (Югина Е.Ю и соавт., 2011)

Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, ВБ занимает ведущее место в структуре ургентной гинекологической заболеваемости, требующей оперативного лечения. (Aziz S. 2011., Готт М.Ю. 2015).

Не подвергается сомнению тот факт, что использование современных методов диагностики и лечения данной нозологии, прогнозирование вероятности возникновения повторной внематочной беременности, профилактика возникновения нередко возникающих послеоперационных спаечных процессов, разработка эффективных методов реабилитации в состоянии существенно повлиять на частоту данного заболевания, уменьшить степень неблагоприятного влияния на репродуктивное здоровье женщин.

При оказании медицинской помощи по восстановительной медицине Министерство здравоохранения России рекомендует использовать в комплексе реабилитационных мероприятий в акушерско-гинекологической практике применение немедикаментозных технологий, в частности, курортных факторов в сочетании с традиционной терапией. Использование природных лечебных факторов, обладающих разнообразным позитивным действием на организм, в комплексе реабилитационной терапии после перенесенной эктопической беременности представляет несомненный научный и практический интерес.

#### **Цель исследования.**

Улучшить репродуктивное здоровье женщин после перенесенной эктопической беременности, снизить вероятность ее повторного возникновения и оптимизировать реабилитационную терапию.

#### **Задачи исследования**

1. Провести сравнительную оценку особенностей репродуктивного и соматического статуса у женщин с первичной и повторной ЭБ.

2. Дать сравнительную характеристику методам диагностики при первичной и повторной ВБ.

3. Выявить факторы риска возникновения повторной ВБ, дать им балльную оценку. Разработать способ прогнозирования повторной ВБ на основании балльной оценки факторов риска.

4. Разработать методику и провести комплексную реабилитационную терапию с применением бальнеогрязелечения у женщин с высокой и средней степенью риска возникновения повторной ВБ.

5. Оценить эффективность предложенного комплексного метода терапии.

### **Научная новизна исследования**

Представлена оценка лапаротомного и лапароскопического доступов при оперативном вмешательстве по поводу первичной ВБ, а также влияние характера органосохраняющих операций в генезе возникновения повторной эктопической беременности.

Впервые на основании математического анализа результатов изучения соматического статуса, репродуктивного анамнеза, характера оперативного вмешательства, особенностей течения послеоперационного периода выявлены наиболее значимые факторы риска возникновения повторной ВБ, разработан и апробирован метод балльной оценки степени риска повторной ВБ у женщин, ранее её перенесших.

Впервые научно обоснован метод комплексной реабилитационной терапии после перенесенной операции по поводу ВБ с использованием бальнеологических ресурсов и оценена его эффективность на основании клинических данных, диагностической лапароскопии, мониторингирования цитокинового статуса в динамике наблюдения.

### **Практическая значимость исследования**

Предложен простой, доступный широкому кругу медицинских работников балльный способ оценки степени риска возникновения повторной трубной беременности у женщин с одним эпизодом ВБ в анамнезе.

Использование способа прогнозирования позволяет выявить вероятность наступления повторной трубной беременности, своевременно провести комплекс лечебных мероприятий и, таким образом, повысить репродуктивный потенциал женщин.

Разработан, апробирован и предложен к применению в практическом здравоохранении комплексный подход к реабилитации женщин после перенесенной операции по поводу трубной беременности. Применение метода послеоперационной реабилитации позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений, в том числе спаечной болезни, ускорить восстановление трудоспособности и адаптивных возможностей организма, сохранить репродуктивную способность.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Возникновение повторной трубной беременности обусловлено особенностями репродуктивного и соматического статуса женщин, перенесенными операциями на органах брюшной полости, наличием периода бесплодия, кратностью эпизодов обострения ВЗОМТ, заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

2. Бальная оценка факторов риска повторной ВБ позволяет установить, что вероятность ее возрастает при несвоевременной диагностике первой ВБ, оперативном вмешательстве с использованием лапаротомического доступа (61,4%), величиной кровопотери более -500 мл (15,7%) , необоснованным проведением органосохраняющих операций (11,76 %), а также при осложненном течении послеоперационного периода (12%). Предложенный метод прогнозирования вероятности возникновения повторной ВБ прост в применении, характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью.

3. Послеоперационная терапия с использованием бальнеогрязелечения способствует возрастанию продукции противовоспалительных (в 1А группе 1,5раз, а во 2А группе 2,5раза  $p < 0,05$ ) и снижение продукции

провоспалительных цитокинов(в1А группе от от 1,6 до 4,7раз , во 2А группе от 1,3 до 2,5раз), снижается риск спайкообразования, значительно уменьшаются болевые ощущения (в 1А группе 1,2 раза реже чем в 1В, а во 2А в 2 раза реже, чем во 2В (  $p<0,05$ ).

4. У женщин групп высокого и среднего риска получавших комплексное лечение в послеоперационном периоде, при проспективном наблюдении в течение 2-х лет отсутствуют эпизоды повторной ВБ . Наступление маточной беременности в группе женщин, получавших комплексное лечение в послеоперационном периоде ( в 1А группе ), имело место у 25% женщин, то есть в 2 раза чаще, чем в 1В - у 12,5% пациенток (  $p<0,05$ ). Во 2А группе маточная беременность наступила в 3 раза чаще (15%), чем в группе сравнения 2В (5,71%) ( $p<0,05$ ).

#### **Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения**

Полученные в ходе исследования результаты внедрены в практическую работу отделения гинекологии Республиканской физиотерапевтической больницы, в отделение гинекологии Муниципального Родильного дома №2 г. Махачкала, в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России. Материалы работы используются для практических занятий и лекций со слушателями семинаров факультета последипломного курса и ППС с курсом репродуктивной эндоскопии ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России.

#### **Апробация диссертации**

Результаты исследования доложены на 6-й Республиканской научно-практической конференции «Проблема экологической медицины» в 2016году г. Махачкала.

Апробация диссертации состоялась на межклинической конференции кафедр акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России и факультета последипломного курса и переподготовки специалистов с курсом репродуктивной эндоскопии ФГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России (15 декабря 2016г). Диссертация рекомендована к защите.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключается в выявлении направления исследования, определении задач, отборе больных, сборе анамнеза, проведении динамического клинического обследования и лечения, наблюдение течения послеоперационного периода, наблюдение и последующее обследование пациенток в период реабилитации. Автор самостоятельно проводил систематизацию, статистическую обработку и анализ полученных результатов, формулировал выводы и практические рекомендации. Научные статьи по теме диссертации подготовлены лично автором.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 – по перечню ВАК РФ, 1 монография.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 166 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Иллюстративный материал представлен в виде 41 таблицы и 5 рисунков. Библиография включает 183 источников, из них 94 – на русском и 89 – на английском языке.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Для достижения цели исследования и поставленных задач проведено изучение результатов комплексного обследования и лечения 246 пациенток с эктопической беременностью в условиях отделения оперативной гинекологии городского родильного дома №2 г. Махачкалы, отделения гинекологии №1 и №2 РКБ г. Махачкалы. По характеру лечебно-диагностических мероприятий женщины были разделены на 2 группы:

I группа - 80 пациенток, оперированных по поводу первичной ЭБ, была разделена на 2 подгруппы (А и В) по 40 человек, IA группа получила традиционную послеоперационную терапию, а также в комплекс реабилитационной терапии была включена бальнеотерапия с использованием

местных факторов-минеральных грязей и хлоридно-сульфатно-натриевых вод, а во I B группе проводилась только традиционная послеоперационная терапия.

II группа - 166 пациенток с повторной ЭБ . Из них 95 женщин в результате перенесенных операций сохранили репродуктивную способность. Они были разделены на 2 подгруппы: IIА- 40 пациенток , получивших комплексную реабилитационную, в том числе терапию с использованием местных бальнеофакторов. IIВ -35 женщин, получали традиционную послеоперационную терапию, Остальным 71 пациенткам при повторном эпизоде ВБ, была удалена единственная маточная труба.

Пациенткам IА группы и 2А группы проводилось лечение с включением в комплекс терапевтических мероприятий бальнеогрязелечения, с аппликацией грязи, влагалищных грязевых тампонов и минеральных влагалищных обработок.

При сборе научной информации у пациенток с внематочной беременностью использовались унифицированные информационные карты. В каждом случае заполнению карты предшествовала разъяснительная работа и пробное анкетирование. Контроль первичного материала осуществлялся путем проверки ряда параметров по данным официальной медицинской документации.

После получения необходимых анамнестических данных приступали к объективному обследованию. Проводился подробный анализ гинекологического статуса. Во всех случаях проводили постановки реакции Вассермана и тесты на ВИЧ-инфекцию, носительство HBs- и HCV-антигенов, общеклинические анализы крови и мочи, определялась групповая и резус-принадлежность крови, определялся уровень глюкозы крови, производилась электрокардиограмма. В случае необходимости производилось исследование свертывающей системы крови и ее биохимических показателей, бактериологическое ИФА и ПЦР исследование содержимого из цервикального канала и влагалища; рентгеноскопия органов грудной клетки.

Помимо общеклинических данных анализировались дополнительные и специальные методы исследования: определение хорионического гонадотропина, кульдоцентез, гистеросальпингография.

В стационаре ультразвуковое исследование производилось на аппаратах фирмы «АЛОКА-3500»; «АЛОКА-4000» работающем в реальном режиме времени (черно - белый и доплеровский режим ), трансабдоминальными конвексными датчиками на 3,5-5 Мгц, трансвагинальными конвексными датчиками: на 5 -7,5 Мгц с углом сканирования 168 градусов.

У всех пациенток в процессе лечения изучались концентрации ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6. Исследования производили методом твердофазного иммуоферментного анализа с помощью наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск-117, а/я 492). Принцип анализа – «sandwich»- вариант твердофазного трехстадийного (время инкубации – 4 часа), либо двухстадийного (время инкубации – 3,5 часа).

Лечебно-диагностическая лапароскопия с хромогидротубацией проводилась через 3-6 мес. с помощью видеолапароскопического оборудования фирмы «Karl Storz», в условиях "большой" операционной по общепринятой методике.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

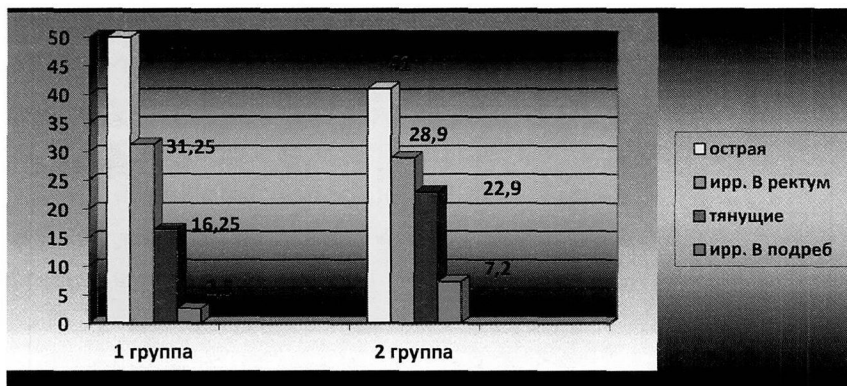
Сбор первичного материала осуществлялся всем пациенткам путем проверки ряда параметров по данным официальной медицинской документации. Первичный анализ полученных данных позволил нам определить, что женщины с первичной ЭБ были моложе пациенток с повторной ЭБ. Средний возраст пациенток I группы составил  $27,4 \pm 2,31$  года, II группы –  $33,9 \pm 2,98$  года ( $p < 0,05$ ). У абсолютного большинства пациенток обеих групп параметры менструального цикла были нормальными. В большинстве случаев (94,5%) возраст начала менструаций в обеих группах колебался от 12 до 15 лет и в среднем составил в I группе  $13,4 \pm 1,1$  года, а во II группе -  $14,0 \pm 1,2$  года. Анализ длительности менструального цикла показал, что у 81,3% женщин в рассматриваемых группах встречался нормопонирующий менструальный цикл

(у 85,1% в I группе и у 78,3% во II группе). Следует отметить, что длительность менструального цикла менее 21 дня и более 35 дней отмечена только у пациенток с повторной эктопической беременностью (антепонирующий менструальный цикл - у 1,2%, постпонирующий - у 17,2%). Как показало наше исследование, 68,8% пациенток с первичной и 77,1% с повторной ЭБ не использовали никакие методы контрацепции для предотвращения наступившей у них ЭБ. 12,5 и 14,5% пациенток использовали внутриматочные контрацептивы, 5,0% и 8,4% -комбинированные оральные контрацептивы.

Сравнительная оценка гинекологического анамнеза больных с ЭБ показало, что в структуре предшествовавшей гинекологической патологии у пациенток также преобладают воспалительные заболевания органов малого таза (95,6%). Заболевания, передающиеся половым путем, в 2 раза чаще диагностированы в группе с повторной ЭБ, в том числе и микст-инфекции( $p<0,05$ ).

У 30 (37,5%) пациенток I группы и 38 (22,85%) - II группы продолжительность болевого синдрома к моменту госпитализации не превышала суток, в том числе не более 12 часов –у 14 (17,5%) и у 18( 10,85%) соответственно; длительность болей до 3 суток отмечали 14 (17,5%) женщин I группы и 36 (21,68%)- II группы. У 28 (35,0%) пациенток в группе с первичной ЭБ и 74 ( 44,5%) в группе с повторной ЭБ продолжительность болевого синдрома составила более 7 суток.

Интенсивность, острота возникновения, а также характер и локализация болей были различными. Жалобы на боли острого характера внизу живота без иррадиации предъявляли 40 (50 %) пациенток I группы и 68 (41 %) II группы. Боли схваткообразного характера с иррадиацией в прямую кишку отмечались у 25 (31,25%) больных I группы и у 48 (28,9%) II группы. Иррадиация болей в правое подреберье наблюдалось в двух наблюдениях (2,5%) с первичной ЭБ и в 12 (7,2%) – с повторной ЭБ. Тянущие боли внизу живота отмечались у 13 (16,25%) пациенток I группы во II группе - у 38 (22,9 %) женщин.(Рисунок 1)



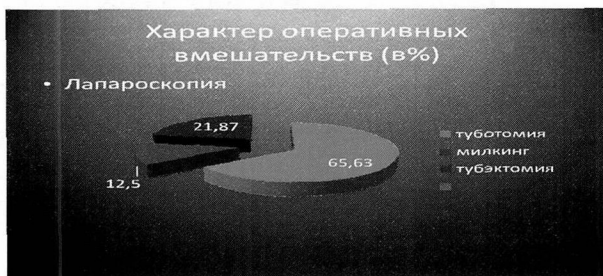
**Рисунок 1. Особенности болевых ощущений у женщин при первом и повторном эпизоде ЭБ.**

Сочетание болевого синдрома и задержки очередной менструации наблюдалось в 68,8% случаев в группе с первичной ЭБ и 69,2% в группе с повторной ЭБ, а сочетание задержки менструации и последующего кровотечения - у 38,75% пациенток в I группе и у 34,9% - во II группе. 67,5% пациенток с первичной ЭБ и 852,6% - с повторной ЭБ были госпитализированы в течение первых 24 часов от начала клинических проявлений. Более суток прошло от появления болевого синдрома и/или кровотечения у 15% и 15,7% пациенток.

Средний срок беременности к моменту производства операции в обеих группах составил  $5,43 \pm 0,23$  нед. Средний промежуток времени от момента поступления до операции в контроле составил  $19,8 \pm 1,31$  часа, а в основной группе  $-8,6 \pm 0,23$  часа.

Из 102 пациенток второй группы, оперированных при первом эпизоде ЭБ лапаротомическим доступом, наиболее частым методом хирургического вмешательства была тубэктомия, которая проведена большинству женщин - 84 (82,35%), консервативные операции - выдавливание плодного яйца и туботомия проведены ограниченному числу пациенток - 1,96% и 9,8% (соответственно). Расширение объема операции до удаления придатков

проведено 7 (6.86%) женщинам, что связано с локализацией плодного яйца и с грубыми анатомическими изменениями маточной трубы, выраженным спаечным процессом. Что касается лапароскопического доступа, то он был использован у 64 женщин. На рисунке №2 представлены использованные оперативные вмешательства, относительно 64 женщин, принятых за 100%.



**Рисунок 2.** *Характер оперативных вмешательств при повторной ЭБ.*

Как и всякая другая патология, ЭБ развивается в результате сочетанного действия различных факторов риска. Изучение взаимодействия факторов риска между собой и определение корреляционных связей между отдельными факторами, а также количественная оценка степени индивидуального риска развития ЭБ представляет несомненный научный и практический интерес.

В наши задачи входила разработка критериев количественной оценки степени индивидуального риска и способа прогнозирования вероятности повторной ЭБ у данной женщины путем определения информационной значимости факторов риска развития ЭБ, исследования доли каждого фактора и корреляционной связи между различными факторами, а также вероятности развития ЭБ у конкретной женщины.

Для решения поставленной задачи определялась информационная значимость ( $I x_i$ ) и прогностическая ценность каждого фактора риска, которая математически рассчитывалась.

Таблица 1.

**Балльного способ оценки степени индивидуального риска развития повторной ЭБ**

Наименование признака	Значение признака	Балльная оценка признака
Социально-бытовой статус	благополучный	3,0
	неблагополучный	-3,5
Бесплодие в анамнезе	Да	-2,0
	Нет	2,0
Самопроизвольный аборт в анамнезе	Да	-3,0
	Нет	1,5
Хирургические операции на органах брюшной полости	Да	-7,0
	Нет	4,0
Перенесенные воспалительные процессы половых органов	Да	-4,0
	Нет	1,0
ЗППП	Да	-7,5
	Нет	3,0
Хирургический доступ	Лапароскопия	-1,0
	Лапаротомия	-3,5
Объем кровопотери	до 500 мл	3,0
	Более 500 мл	-3,0
Продолжительность периода диагностики	До 10	1,5
	Более 10 часов	-1,5
Объем операции	Радикальный	-3,0
	Консервативный	-4,5
Послеоперационные осложнения	Да	-5,0
	Нет	3,0

Для количественной оценки степени индивидуального риска повторной ЭБ необходимо, исходя из значений коэффициентов балльного метода и наличия указанных в таблице симптомов, сложить прогностические коэффициенты указанных 11 признаков. Для выбора оптимальной программы организационных, профилактических и лечебных мероприятий выделены 3 степени риска: высокий – при сумме коэффициентов -13 баллов и менее (вероятность повторной ЭБ составляет 90%); средняя степень риска при сумме от (-12) до (-3) (вероятность повторной ЭБ составляет 50%); и низкий – от 2 и выше баллов (вероятность патологии составляет менее 20%).

Приводим клинические примеры для оценки степени риска повторного развития ЭБ у женщин после перенесенной операции по поводу трубной беременности.

Больная 28 лет обратилась в стационар по поводу болей внизу живота, головокружения, слабости, нарушения менструального цикла. Состоит в браке,

материально бытовые условия неудовлетворительные (-3,5 балла). В анамнезе амбулаторное лечение по поводу воспалительного процесса матки и придатков (-2) и два спонтанных аборта (-3,0). Проведенные исследования: общеклиническое, гинекологический осмотр, УЗИ, кульдоцентез позволили установить наличие трубной беременности. С момента появления первых клинических проявлений до поступления в стационар прошло 12 часов, обследование и подготовка к операции заняли 45 мин (-1,5). Произведена лапаротомия с последующей тубэктомией (-3,5 и -2,0). Объем кровопотери составил 350 мл (-3,0). Обследование методом ПЦР не выявило наличия ЗППП. Послеоперационный период протекал без осложнений (3,0). Сумма баллов составила (-10,5), то есть, выявлена средняя степень риска возникновения повторной трубной беременности

Таблица 2

## «Латинский квадрат»

Истинно отрицательный результат «45» здоровых женщин А	Ложно отрицательный результат «9» В
С «3» Ложно положительный результат	Д «166» женщин с повторной ВБ Истинно положительный результат

Полученные данные свидетельствуют о высокой чувствительности (94,57%) и специфичности (93,3%) предложенного нами балльного способа оценки степени индивидуального риска развития повторного эпизода ЭБ, а легкость использования позволяет применять его в работе акушеров – гинекологов женских консультаций и гинекологических отделений как городских, так и сельских больниц.

Согласно результатам многочисленных исследований, у пациенток с внематочной беременностью отмечается дисбаланс клеточного звена иммунитета, повышение уровня активированных Т-лимфоцитов, содержания в сыворотке крови ИЛ-1b, ИЛ-10, ФНО-α и снижение ИЛ-4.

С целью изучения состояния цитокиновой системы в нашем исследовании у всех пациенток перед операцией, через неделю после операции и через 1 месяц после проведения курса реабилитационной терапии были изучены уровни цитокинов в сыворотке крови.

Перед проведением операции у пациенток как с первичной, так и с повторной ЭБ уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 b, ИЛ-6, ФНО- α) были повышены, при этом в группе пациенток с первичной ЭБ эти показатели оказались ниже, чем в группе с повторной ЭБ.( Таблица 3)

Таблица 3

**Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных с ЭБ перед оперативным лечением**

показатель пг/мл	I группа		II группа	
	Ia	Ib	IIa	IIb
ИЛ-4	39,61±2,45	42,71± 8,24	55,92 ± 5,76	56,31 ± 7,42
ФНО- α	46,15 ± 8,69	48,25 ± 4,37	78,53± 24,9	76,89± 13,7
ИЛ-1 b	18,54 ± 1,99	19,17 ± 1,76	12,67 ±1,53	13,06 ±1,8
ИЛ-6	46,96± 9,2	48,37± 8,5	59,68 ± 42,1	56,23 ± 25,3

После проведенного оперативного лечения уровень хемокиновых сигналов в обеих группах сравнения повысился. Так, показатели ФНО - α и в I группе, и во II группе повысились в 1,4 -2 раза, а уровень ИЛ-1 b- в 2- 2,5 раза, что можно рассматривать как защитный механизм в ответ на воспалительную и операционную травму. Через 1 месяц после лечения в группе пациенток, получивших в комплексе реабилитационной терапии бальнеолечение с использованием местных климатических факторов, уровни провоспалительных цитокинов были достоверно ниже, чем в группе, получивших обычную послеоперационную терапию. Так, в Ia группе противовоспалительный ИЛ-4 повысился с 41,23± 1,51 пг/мл до 59,41 ±3,18 пг/мл, т.е. в 1,5 раз; а уровень провоспалительных цитокинов снизился, так ФНО – α - в 4,7 раз (с 91,54 ± 13,11 пг/мл до 19,41 ± 3,4 пг/мл); ИЛ-1 b – в 1,6 раз (с 37,03 ± 1,62 пг/мл до 23,37±1,18 пг/м); ИЛ-6 – в 2,7 раз (с 39,21±14,1

пг/мл до  $14,38 \pm 3,21$  пг/мл). В Ib группе уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов различимы чем в Ia группе: ИЛ-4-  $31,06 \pm 4,73$  пг/мл ; ФНО- $\alpha$   $-37,16 \pm 2,53$  пг/мл; ИЛ-1 b -  $27,03 \pm 1,62$  пг/мл; ИЛ-6 -  $21,05 \pm 6,15$  пг/мл. (Таблица 4)

Таблица 4.

#### Динамика уровня цитокинов в сыворотке крови больных с ЭБ I группы.

Показатели	IА группа n= 40		IВ группа n= 40	
	После операции	Через 1 месяц после лечения	После операции	Через 1 месяц после лечения
ИЛ-4	$41,23 \pm 1,51$	$59,41 \pm 3,18^*$	$49,66 \pm 14,28$	$31,06 \pm 4,73^*$
ФНО- $\alpha$	$91,54 \pm 13,11$	$19,41 \pm 3,4^*$	$90,19 \pm 23,51$	$37,16 \pm 2,53^*$
ИЛ-1 b	$37,03 \pm 1,62$	$23,37 \pm 1,18$	$38,48 \pm 2,73$	$27,03 \pm 1,62$
ИЛ-6	$39,21 \pm 14,1$	$14,38 \pm 3,21^*$	$41,12 \pm 16,3$	$21,05 \pm 6,15^*$

\* $p < 0,05$

После проведенного курса реабилитационной терапии с использованием местных бальнеологических факторов отмечается значительное снижение уровня провоспалительных и повышение уровня противовоспалительных цитокинов в крови женщин с повторной ЭБ. Так, уровень ИЛ-4 во IIa группе составил  $83,88 \pm 2,38$  пг/мл, что в 2,5 раза выше, чем во IIb группе ( $38,53 \pm 3,26$  пг/мл); ФНО- $\alpha$  – в 1,5 раза ниже ( $23,81 \pm 1,34$  пг/мл и  $39,47 \pm 2,24$  пг/мл); ИЛ-1 b – в 1,3 раза ( $15,62 \pm 1,09$  пг/мл и  $20,86 \pm 2,3$  пг/мл); ИЛ-6 – в 2 раза ( $9,48 \pm 2,42$  пг/мл и  $18,63 \pm 1,51$  пг/мл). (Таблица 5)

Таблица 5.

#### Динамика уровня цитокинов в сыворотке крови больных ЭБ II группы.

Показатели	II А группа n= 40		II В группа n= 35	
	После операции	Через 1 месяц	После операции	Через 1 месяц
ИЛ-4	$66,12 \pm 3,84$	$83,88 \pm 2,38^{**}$	$67,58 \pm 4,13$	$38,53 \pm 3,26^{**}$
ФНО- $\alpha$	$108,34 \pm 41,36$	$23,81 \pm 1,34^*$	$109,13 \pm 32,65$	$39,47 \pm 2,24^*$
ИЛ-1 b	$52,36 \pm 2,32$	$15,62 \pm 1,09^*$	$53,11 \pm 1,53$	$20,86 \pm 2,3^*$
ИЛ-6	$44,25 \pm 2,9$	$9,48 \pm 2,42^*$	$47,23 \pm 2,41$	$18,62 \pm 1,51^*$

\* $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,001$

Через месяц после курса лечения была проведена ГСГ. Результаты которой представлены в таблице 6. Как видно, результаты комплексного лечения с применением бальнеопроцедур оказались значительно благоприятнее чем банальная реабилитационная терапия.

Таблица 6.

**Результаты гистеросальпингографии**

Группы Результат Исследования	Первая группа		Вторая группа	
	А n=40	В n=40	А n=40	В n=35
Двусторонняя проходимость	12(30%)*	2(7,5%)*	11(27,5%)*	3(8,57%)*
Одна труба проходима	18(45%)	22(55%)	19(47,5%)*	9(25,7%)*
Непроходимы обе трубы	6(15%)	5(12,5%)	8(20%)	12(34,3%)
Перитубарные спайки	4(10%)*	11(21,5%)*	2(5%)*	11(31,43%)*

\*p&lt;0,05

Через 3-6 месяцев 50 пациенткам I и 48 - II группы для оценки эффективности предложенного метода лечения проведена лечебно-диагностическая лапароскопия с хромогидротубацией. На это обследование согласились 19 женщин первой А группы и 31- первой В. Что касается пациенток второй группы А, то на операцию согласились 20 женщин, из второй В группы исследование проведено 28 пациенткам.(Таблица 7)

Таблица 7

**Результаты лапароскопии с хромогидротубацией**

Группы Результат Исследования	Первая группа		Вторая группа	
	А n=19	В n=31	А n=20	В n=28
Одна труба проходима	9(47,4%)*	10(32,2%)*	12(60%)*	9(32,15%)*
Непроходимы обе трубы	4(21,1%)	5(16,1%)	3(15%)*	11(39,28%)*
Перитубарные спайки	6(31,5%)*	16(51,6%)*	5(25%)	8(28,57%)*

\* p&lt;0,05

При проведении лапароскопии оценивалась также и степень распространенности спаечного процесса в малом тазу. Как видно из представленных данных, частота образования перитубарных спаек после бальнеогрязелечения была достоверно ниже, чем после традиционной терапии.

Наблюдение за отдаленными результатами проводилось в течение 18 месяцев после операции у 80 пациенток I группы и 75 – II группы. При сборе анамнеза особое внимание уделялось наличию стойкого болевого синдрома и сексуальных расстройств. Главным критерием эффективности проведенного лечения в отдаленные сроки являлось восстановление репродуктивной функции.

При анализе жалоб женщин с первичной ЭБ из Ib группы, которые в послеоперационном периоде не получали бальнеолечения, установлено, что к окончанию наблюдения (18 месяцев) у 6 (15%) из них сохранялся синдром хронических тазовых болей, 5 (12,5%) указывали на наличие диспареунии. Маточная беременность наступила у 5 (12,5%) пациенток. Результаты лечения у женщин Ia группы, в послеоперационном периоде которых применялась бальнеотерапия, были значительно лучше. Число пациенток с наличием синдрома тазовых болей составило 4 (10%), т.е. в 1,2 раза реже ( $p>0,05$ ). О наличии сексуальных расстройств сообщили 3 (7,5%) пациентки, т.е. в 1,5 раза меньше, чем в группе пациенток, получивших традиционную терапию в послеоперационном периоде ( $p<0,05$ ). Маточная беременность наступила у 5 (25%) женщин, что в 2 раза больше (5-12,5%), чем в Ib группе.

Такая же картина наблюдается и у пациенток с повторной ЭБ. Синдром тазовых болей у пациенток IIa группы, в реабилитационное лечение которых была включена бальнеотерапия, отмечен почти в 2 раза реже (7-17,5% против 11-31,4%), диспареуния- в 1,6 раз реже (9-21,95% и 13-37,14%). Частота наступления маточной беременности во IIa(6-15%) группе почти в 3 раза выше, чем во IIb(2-5,71%) группе. В то же время, следует отметить, что в группах пациенток, получивших бальнеотерапию в послеоперационном периоде, результаты гораздо лучше в группе женщин с первичной ЭБ, чем с

повторной. Так, маточная беременность наступила во IIa группе у 15% пациенток, а в Ia группе – у 25%, т.е. в 1,5 раза реже.

Таким образом, пациенткам после проведения реконструктивно-пластических операций после первичной и/или повторной ЭБ целесообразно проведение ранней реабилитационной терапии путем использования местных бальнеологических факторов, что позволяет снизить частоту хронической тазовой боли, улучшить функцию маточных труб и повысить эффективность восстановления репродуктивной функции.

### **ВЫВОДЫ**

1. При наличии приблизительно одинаковых показателей менструальной, сексуальной функций и контрацептивного поведения, женщины с первичной ЭБ в 2 раза реже отмечали наличие перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза, а также в 1,3 раза реже встречалась экстрагенитальная патология (58,8%). Частота оперативных вмешательств на органах брюшной полости, в том числе и повторных, с осложненным течением послеоперационного периода была 4 раза выше (8,75% - 32,5%) у пациенток с повторной ЭБ.

2. Проведение кульдоцентеза целесообразно и более достоверно при первично возникшей ЭБ. Отрицательный и сомнительный результат пункции брюшной полости через задний свод влагалища в группе пациенток с повторной ЭБ был получен в 5 раз чаще, чем при первичной ЭБ. ( $P < 0,05$ ) Уровень  $\beta$ -субъединицы ХГЧ от 500 МЕ/л до 1000 МЕ/л в крови пациенток с повторной ЭБ встречался почти в 2 раза реже, чем в группе с первичной ЭБ. Проведение УЗИ в обеих группах способствовало установлению диагноза.

3. Для оценки степени риска развития повторной эктопической беременности целесообразно использование предложенного нами способа балльной оценки. Специфичность метода 93,3%, чувствительность – 94,57%.

4. У пациенток и с первичной, и с повторной ЭБ имеет место нарушение активности цитокиновой системы, что можно расценить как одно из звеньев патогенеза данного осложнения. Включение в комплекс реабилитационных

мероприятий местных бальнеологических факторов приводит к выраженному снижению уровней провоспалительных (в 1А группе от от 1,6 до 4,7 раз , а во 2А группе от 1,3 до 2,5раза), и повышению уровня противовоспалительных цитокинов (в 1А группе 1,5 раз, а во 2А группе 2,5раза). у пациенток с повторной и, особенно, с первичной внематочной беременностью( $p<0,05$ ). по сравнению с пациентами, не получавшими бальнеогрязечкение, (соответственно

5. Предложенная методика реабилитационной терапии женщинам перенесших операцию по поводу эктопической беременности с ранним применением низких температур грязей на фоне приема КОК, приводит не только к улучшению общего статуса, но и способствует более частому восстановлению репродуктивной функции. В группе пациенток с первичной внематочной беременностью частота наступления беременности в течение двух лет наблюдения была в 2 раза чаще ( 25%), чем группе сравнения ( 12.5%), а в группе с повторной внематочной беременностью в 3 раза чаще, чем в группе сравнения ( 15% и 5,71%).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для достижения оптимального исхода все женщины с ЭБ в анамнезе подлежат дифференцированной диспансеризации с учетом результатов балльного метода оценки степени индивидуального риска развития повторной эктопической беременности. Предложенный нами балльный способ оценки степени индивидуального риска развития повторного эпизода ЭБ обладает высокой чувствительностью (94,57%) и специфичностью (93,3%), а легкость метода позволяет применять его в работе акушеров – гинекологов женских консультаций и гинекологических отделений как городских, так и сельских больниц.

2.В послеоперационном периоде необходимо провести комбинированную антибактериальную терапию с применением антибиотиков широкого спектра действия, используя парентеральный тип введения. При выборе антибиотиков и их комбинаций необходимо руководствоваться клинико-anamнестическими

данными, объемом выполненного оперативного вмешательства, величиной кровопотери.

3. После проведения реконструктивно-пластических операций пациенткам с первичной и/или повторной ЭБ целесообразно проведение ранней реабилитационной терапии путем использования местных бальнеологических факторов, что позволяет снизить частоту хронической тазовой боли, улучшить функцию маточных труб и повысить эффективность восстановления репродуктивной функции.

4. На всех этапах комплексной восстановительной терапии (не менее 6 месяцев) больным необходимо назначить различные методы контрацепции, предпочтительно - комбинированные оральные контрацептивы.

5. Полученные нами результаты показывают необходимость комплексного обследования женщин с ЭБ в анамнезе с целью определения оптимальной тактики последующего лечения. В частности, через 3-6 месяцев пациенткам целесообразно проведение лечебно-диагностической лапароскопии с целью определения степени спаечного процесса в малом тазу и коррекции возникших осложнений. Лапароскопия, наряду с ультразвуковым исследованием, должны быть скрининговым методом у всех без исключения пациенток с ЭБ.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Магомедова П.А. Современные принципы ведения больных с внематочной беременностью // Журнал Медицина. Наука и практика.-2010.-№ 2.- С. 111-125.
2. Магомедова П.А. Состояние цитокиновой системы при реабилитации после внематочной беременности //Актуальные вопросы клинической медицины. г. Махачкала.- 2012- №2-С.168-175.
3. Хашаева Т.Х.-М., Абусева З.А., Эседова А.Э., Магомедова П.А. Критерии количественной оценки степени индивидуального риска повторной

эктопической беременности и система ее прогнозирования // **Вестник медицинского стоматологического института. -2012-№2(21)-С.19-25.**

4. Хашаева Т.Х-М., Магомедова П.А. Критерии прогнозирования риска повторной эктопической беременности // **Уральский медицинский журнал. - 2013-№3(108)-С-68-74.**

5. Хашаева Т.Х-М., Магомедова П.А., Стефанян Н.А. Влияние бальнеогрязелечения на кровоток в маточной артерии у женщин воспалительными заболеваниями половых органов // **Журнал «Врач» - 2013-№6- С.83-85.**

6. Хашаева Т.Х-М., Абусуева З.А., Магомедова П.А. Состояние цитокиновой системы при внематочной беременности // **Уральский медицинский журнал-2016-№05(138)16-С. 68-74.**

7. Магомедова П.А., Хашаева Т.Х.,Омаров С-М.А., Абусуева З.А. Прогнозирование и профилактика повторной внематочной беременности. (монография) Махачкала.-ИП «Бисултанова П.Ш.».-138 с.

8. Магомедова П.А., Хашаева Т.Х., Абусуева З.А., Эседова А.Э. Факторы риска повторной эктопической беременности.// **Материалы XXII Всероссийского научного конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья».-М.,2016-С.118-119.**

9. Магомедова П.А., Хашаева Т.Х., Абусуева З.А., Эседова А.Э., Стефанян Н.А., Прогнозирование развития повторной внематочной беременности // **Проблемы экологической медицины. VI Республиканская научно-практическая конференция. Махачкала. - 2016-С. 142-144.**

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

**β- ХГЧ** - β-субъединица хорионического гонадотропина

**ВВ**-внематочная беременность

**ВМК** - внутриматочный контрацептив

**ГСГ** - гистеросальпингография

**КОК** - комбинированные оральные контрацептивы

**ИЛ**- интерлейкин

**ТБ**-трубная беременность

**УЗИ** - ультразвуковое исследование

**ФНО**- фактор некроза опухоли

**ФСГ** - фолликулостимулирующий гормон

**ЭКО** - экстракорпоральное оплодотворение

**ЭБ**-эктопическая беременность

**ЭКГ** - электрокардиограмма

---

Подписано в печать: 22.03.2017  
Тираж: 100 экз. Заказ №1009  
Отпечатано в МедТА-Принт  
127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 32