

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Демина Диана Владимировна

**ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У БЕРЕМЕННЫХ С ОПЕРИРОВАННЫМИ ЯИЧНИКАМИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2020

Работа выполнена в ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» (далее – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО) Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк.

Научный руководитель:	Железная Анна Александровна доктор медицинских наук, доцент ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО
Официальные оппоненты:	Жаркин Николай Александрович доктор медицинских наук, профессор Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
	Симрок Василий Васильевич доктор медицинских наук, профессор Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1
Ведущая организация:	ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»

Защита диссертации состоится «03» июня 2020 г. в 15:00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283114, г. Донецк, ул. Панфилова, 3, ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА.

Тел.: (062) 344-41-51, факс: (062) 344-40-01; e-mail: sovetd01.009.01@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (проспект Ильича, 16, г. Донецк, 283003) или на официальном сайте ВАК (<http://vak.mondnr.ru/>).

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.009.01, к. м. н

В. В. Вустенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Наиболее частыми показаниями к хирургическому вмешательству на яичниках в гинекологии служат: доброкачественные опухоли яичников/опухолевидные образования яичников (ДОЯ/ООЯ), синдром поликистозных яичников (СПКЯ), апоплексия яичников. Распространенность ДОЯ/ООЯ достигает 6–25 % среди всех опухолей женской половой системы, выявляемость СПКЯ составляет 1–15 %, апоплексия диагностируется с частотой 6–19 % (Блесманович А. Е., 2018; Гасимова Д. М. и др., 2015). Важность изучения проблемы оперативного вмешательства на яичниках определяется его влиянием на репродуктивное здоровье женщины. По данным ученых, в результате органосохраняющих операций по поводу овариальной патологии, фертильность у пациенток сохраняется в 40–72 % случаев (Давыдова И. Ю. и др., 2019; Santulli P. et al., 2016; Tekla Lind et al., 2016).

Гестационный период у женщин с оперированными яичниками (ОЯ) в анамнезе осложняется угрозой прерывания беременности, плацентарной недостаточностью (ПН), преэклампсией (ПЭ) и в каждом втором случае заканчивается операцией кесарева сечения, в том числе, с повышенной кровопотерей в родах (Катюшина В. О., 2014; Кравченко Т. Г., 2015; Буев Ю. Е., 2012).

Совершенствование методов организации лечебного процесса с помощью внедрения результатов научных исследований позволит оптимизировать работу врачей акушеров–гинекологов путем персонифицированного подхода к ведению пациенток с целью повышения качества их репродуктивного здоровья.

Степень разработанности темы исследования. Выраженность негативного влияния оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе на реализацию репродуктивной функции пациенток во многом зависит от: размера патологического процесса в яичниках, методики и объема выполненной операции, наличия проведенных реабилитационных мероприятий (Вартанян С. Л., Бабаева Э. И., 2016).

Удаление яичниковой ткани способствует снижению овариального резерва, появлению ановуляторных циклов и, в дальнейшем, развитию бесплодия, невынашивания беременности, акушерских осложнений (Соломатина А. А. и др., 2017; Вартанян С. Л., Бабаева Э. И., 2016). Установлено, что выявленные дисгормональные нарушения у беременных с ОЯ в анамнезе, являются проявлением функциональной недостаточности желтого тела в I триместре и плацентарной дисфункции – во II и III триместрах (Цурканенко А. Д., 2011).

Однако, согласно литературным данным, отсутствует детальная информация о возможных патогенетических механизмах развития гестационных осложнений у

беременных с ОЯ в анамнезе. Наличие гемостазиологических нарушений у женщин с ОЯ во время гестации требует глубинного изучения системы гемостаза с целью выявления предикторов развития акушерских осложнений (АО) и, за счет их коррекции, повышения эффективности лечебных мероприятий.

Таким образом, более детальное изучение этиопатогенетических механизмов развития АО у беременных с ОЯ позволит разработать комплексную схему диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на благоприятное течение и исход беременности.

Цель исследования: снизить частоту акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками, путем разработки и внедрения научно обоснованной схемы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный клинико-статистический анализ медицинской документации для оценки влияния хирургического вмешательства на яичниках, в зависимости от вида овариальной патологии, на развитие акушерских осложнений.
2. Изучить особенности гормонального статуса беременных после оперативного лечения (ОЛ) по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.
3. Исследовать уровень гомоцистеина (ГЦ) в крови и полиморфизм генов фолатного цикла у беременных после ОЛ по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.
4. Выявить особенности системы гемостаза в течение гестационного периода у женщин после ОЛ по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.
5. Определить факторы риска развития акушерских осложнений у женщин, после ОЛ по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.
6. Разработать, внедрить и доказать эффективность научно обоснованной схемы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных после ОЛ по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

Объект исследования: беременность и роды у женщин после ОЛ по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

Предмет исследования: клинические особенности течения беременности и родов, гормональный и гемостазиологический статус, уровень ГЦ в крови и полиморфизм генов фолатного цикла.

Методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, статистические.

Научная новизна исследования. Впервые проведена оценка влияния оперативного лечения на яичниках в анамнезе (до настоящей беременности), на развитие у пациенток акушерских осложнений, в зависимости от вида овариальной патологии. Выявлено, что у женщин с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ, в отличие от пациенток после консервативного лечения

(КЛ) данной патологии, значимо чаще отмечалось невынашивание беременности; гестация осложнялась угрозой прерывания, плацентарной недостаточностью, преэклампсией. При этом в группах беременных с апоплексией яичников и СПКЯ метод лечения овариальной патологии не оказал значимого влияния на течение гестационного периода.

Дополнены данные особенностей гормонального статуса беременных с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

Определена взаимосвязь между уровнем ГЦ свыше 7,8 мкмоль/л (пороговое значение) и повышением частоты акушерских осложнений у пациенток после ОЛ по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе. Методом корреляционного анализа получены данные о связи ГЦ с полиморфизмом генов фолатного цикла, гормонами и показателями системы гемостаза.

Впервые выявлены факторы риска развития АО и разработана схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий ведения беременных, после ОЛ по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы факультета последипломного образования (ФИПО) ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и Научно-исследовательского института репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи (НИИ РЗДПМ), является фрагментом НИР на тему: «Разработать и внедрить инновационные методы ранней диагностики, лечения, профилактики нарушений гемостаза и полиорганной недостаточности у беременных, рожениц и родильниц с акушерскими осложнениями» (2016–2019 гг., руководитель НИР – чл.-кор. НАМНУ, д.м.н., профессор Чайка В.К.)

Теоретическая и практическая значимость работы. Для практического здравоохранения, путем анализа полученных в результате исследования анамнестических и лабораторных данных, выделены факторы риска развития АО у беременных с оперированными яичниками в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ. Определена взаимосвязь между уровнем ГЦ свыше 7,8 мкмоль/л (пороговое значение) в I триместре и повышением частоты патологических процессов во время гестационного периода у женщин с ОЯ в анамнезе. Для врачей-акушеров-гинекологов, с учетом факторов риска, разработана схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий по ведению беременных с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

Методология и методы исследования. Для решения поставленных задач определен дизайн исследования, который включал три этапа. На первом этапе был проведен сопоставительный анализ акушерских осложнений у беременных с КЛ и ОЛ патологии яичников в анамнезе. Главной целью второго этапа было установление предикторов, ассоциированных с повышенной частотой тех или

иных гестационных осложнений у женщин с ОЯ по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе. На третьем этапе, с учетом выделенных факторов риска, разработан и применен комплексный подход к профилактике АО у женщин с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, а также проведена оценка его эффективности.

Положения, выносимые на защиту:

1. Произведенное в анамнезе хирургическое лечение по поводу ДОЯ/ООЯ значительно повышает у пациенток риск акушерских осложнений.
2. Оперативные вмешательства на яичниках оказывают значительное супрессивное воздействие на стероидогенез с развитием овариальной недостаточности.
3. Отмечается обратная корреляционная связь в I триместре между уровнем ГЦ и эстрадиола, а гормональный дисбаланс на фоне наступившей беременности служит риском развития гипергомоцистеинемии.
4. С целью профилактики гестационных и фетальных осложнений пациенткам после оперативного лечения по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, во время беременности показан прием витаминно-минеральных комплексов (ВМК), содержащих фолиевую кислоту (800 мкг) для поддержания оптимального уровня гомоцистеина.
5. В случае гипергомоцистеинемии, беременным женщинам показан прием поливитаминов, содержащих повышенные дозы фолиевой кислоты (5 мг), пиридоксина гидрохлорида (4 мг), цианокобаламина (6 мкг).

Личный вклад. Диссертант самостоятельно провел информационно-патентный поиск о последствиях оперативного вмешательства на яичниках на репродуктивное здоровье женщин по данным как отечественной, так и зарубежной литературы. Определил цель и задачи исследования. Провел сбор первичной документации, отбор пациенток и формирование их в группы. Разработал схему диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для беременных с оперированными яичниками (по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе) и произвел оценку ее эффективности. Самостоятельно описал результаты исследования, сформулировал выводы и практические рекомендации. Автором подготовлены материалы для публикаций и выступлений на конференциях. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается большим объемом проведенных исследований. Сформулированные в диссертации положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из цели и задач работы, результатов выполненных исследований.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на I Республиканской научно-практической конференции «Актуальные и дискуссионные вопросы акушерства, гинекологии, перинатологии» (19 апреля 2019 г., г. Донецк), научно-практической конференции «Безопасное материнство: современные взгляды и возможности» (19 мая 2017 г., г. Донецк), научно-практической конференции «Роль гемостатических субстанций в акушерской практике» (19 апреля 2017 г., г. Донецк), II Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать ... болезнь» (14–15 ноября 2019 г., г. Донецк). Апробация работы проведена на заседании Ученого совета НИИ РЗДПМ ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (19.12.2019).

Публикации. По материалам и результатам диссертационного исследования опубликовано 12 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах Донецкой Народной Республики и Российской Федерации, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику ДОНЕЦКОГО РЕСПУБЛИКАНСКОГО ЦЕНТРА ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА, ДОНЕЦКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ, центральной городской клинической больницы № 6 г. Донецка, центральной городской клинической больницы г. Докучаевска.

Материалы диссертационной работы внедрены в педагогический процесс на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии и на кафедре общей практики, семейной медицины ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

По результатам исследования оформлены рационализаторские предложения: «Способ прогнозирования развития акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками в анамнезе» (№ 6350 от 11.12.2019), «Способ профилактики акушерских осложнений у беременных с оперированными в анамнезе яичниками при гипергомоцистеинемии» (№ 6354 от 09.01.2020).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 180 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, заключения с выводами и практическими рекомендациями. Основной текст занимает 144 страницы. Работа иллюстрирована 37 таблицами и 19 рисунками. Библиографический указатель содержит 207 источников, в том числе 139 отечественных и 68 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. На I этапе был проведен сравнительный анализ архивных данных по течению беременности и родов 230 женщин, которым было произведено ОЛ, и 190 – КЛ патологии яичников в анамнезе (Рисунок 1).

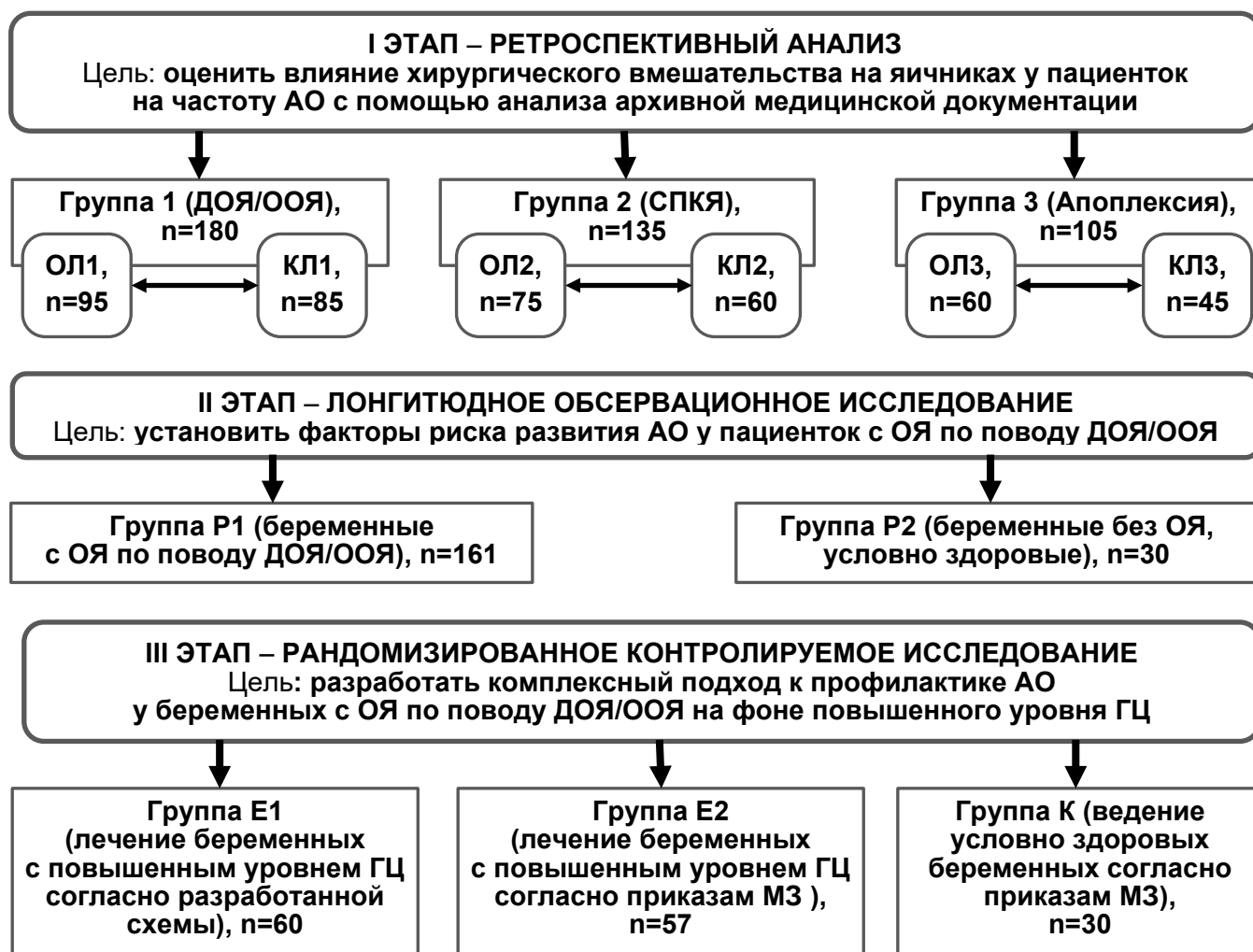


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Формирование сравниваемых групп на каждом этапе исследования осуществлялось согласно критериям включения и исключения (Таблица 1).

Изыскания II этапа были нацелены на выяснение факторов, обуславливающих повышенный риск акушерских осложнений у пациенток с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

На III этапе исследования, с учетом выявленных факторов риска развития акушерских осложнений, была разработана схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у беременных с оперированными яичниками (в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ).

Разработанная схема лечебно-профилактических мероприятий включала: модификацию образа жизни и пищевого поведения (прием продуктов, содержащих фолиевую кислоту; водный режим; физическую активность; отказ от курения и злоупотребления кофе), прием поливитаминов (в сутки: пиридоксина гидрохлорид – 4 мг, фолиевая кислота – 5 мг, цианокобаламин – 6 мкг; применялись в течение всего периода гестации), антикоагулянтов (надропарин кальция в профилактической дозировке подкожно, на протяжении всей беременности и в течение 6 недель послеродового периода), антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота 75 мг в сутки до конца II триместра) и микронизированного прогестерона (до 28 недель гестации – 400 мг, с 28 до 34 недель – 200 мг в сутки).

Рекомендации для беременных с ОЯ по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, с уровнем гомоцистеина ниже 7,8 мкмоль/л в I триместре: прием ВМК, содержащих 800 мкг фолатов, модификация образа жизни и пищевого поведения, гестагенная поддержка.

Формирование сравниваемых групп на каждом этапе исследования осуществлялось согласно критериям включения и исключения (Таблица 1).

Таблица 1 – Критерии включения пациенток в исследование и исключения из него

Этап	Критерии включения	Критерии исключения
I	– беременные, ранее пролеченные консервативным или оперативным путем по поводу ДОЯ/ООЯ, апоплексии яичников, СПКЯ – возраст 18–40 лет	– многоплодная беременность – тяжелая соматическая патология – аномалии внутренних половых органов
II	– беременные с оперированными яичниками в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ – возраст 18–40 лет – информированное согласие	– многоплодная беременность – привычное невынашивание или врожденные пороки развития плода в анамнезе – высокий риск венозных
III	– беременные с оперированными яичниками в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ – возраст 18–40 лет – в I триместре уровень ГЦ в крови > 7,8 мкмоль/л – информированное согласие	тромбоэмболических осложнений – тяжелая соматическая патология – аномалии внутренних половых органов – беременность, наступившая на фоне гормональной коррекции или с помощью вспомогательных репродуктивных технологий

Клиническое обследование пациенток включало сбор данных соматического, гинекологического, репродуктивного анамнеза, выявление неблагоприятных факторов в образе жизни и пищевом поведении.

В I триместре гестации беременным была рекомендована консультация эндокринолога.

Оценка системы гемостаза предусматривала следующие показатели: протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПИ), тромбиновое время (ТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, растворимый комплекс мономеров фибрина (РФМК), активность антитромбина III (АТ III). Исследование проводилось в трех триместрах.

Изучение гормонального профиля проводилось методом иммуноферментного определения в сыворотке крови эстрадиола (Э2), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), прогестерона (П), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-с). В I триместре беременности в сроке 6–8 недель у пациенток изучался уровень ХГЧ, П, Э2, ДГЭА-с; во II (16–18 недель) и III триместрах (28–30 недель) – концентрация П.

Определение уровня ГЦ в плазме крови проводилось методом иммунохемилюминесцентного анализа. Выявление полиморфизма генов, ассоциированных с нарушениями ферментов фолатного цикла (MTHFR C677T и A1298C, MTRR A2756G, MTR A66G) проводилось методом полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени.

Ультразвуковое и доплерометрическое исследование проводилось на диагностическом ультразвуковом аппарате с каналом доплера. Мониторирование внутриутробного состояния плода проводилось при помощи кардиографа с последующей оценкой биофизического профиля плода.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета SPSS Statistics и табличного редактора Excel для Windows.

Результаты исследования и их обсуждение. На I этапе исследования была проведена оценка влияния ОЛ на яичниках в анамнезе на течение беременности при разных видах овариальной патологии.

Сопоставительный анализ в группах с различной патологией яичников, в зависимости от способа лечения, показал наличие целого ряда значимых отличий только в группе у беременных с ДОЯ/ООЯ в анамнезе. Угроза раннего и позднего аборта в подгруппе ОЛ1 встречалась в 3 раза чаще, чем КЛ1: 35 (36,8 %) против 11 (12,9 %), $p < 0,001$ и 28 (29,5 %) против 10 (11,8 %) соответственно, $p < 0,01$. В 2 раза реже угроза преждевременных родов (ПР) до и после 28 недель гестации отмечалась в подгруппе КЛ1, в отличие от ОЛ1 – 9 (10,6 %) против 22 (23,2 %) и 8 (9,4 %) против 19 (20,0 %), $p < 0,05$.

Гестация у каждой пятой пациентки подгруппы ОЛ1 и у каждой девятой КЛ1 осложнялась преэклампсией: 29 (30,5 %) против 10 (11,8 %), $p < 0,01$. Наличие плацентарной недостаточности зафиксировано в 3 раза, а синдрома задержки роста плода (СЗРП) в 6 раз чаще в подгруппе ОЛ1, чем в КЛ1: 26 (27,4 %) против 9 (10,6 %), $p < 0,01$ и 7 (7,4 %) против 1 (1,2 %) соответственно, $p < 0,05$.

Репродуктивные потери выявлены у 18 (18,9 %) женщин из подгруппы ОЛ1 и 7 (8,2 %) – из КЛ1, причем в большей степени за счет самопроизвольных аборт: 13 (13,7 %) и 4 (4,7 %) соответственно, $p < 0,05$.

У пациенток из подгруппы ОЛ1 в отличие от КЛ1 в 2,3 раза чаще роды осложнялись слабостью родовой деятельности (СРД) – 18 (23,4 %) против 10 (10,3 %) и в 2,5 раза чаще были преждевременными – 15 (19,5%) и 6 (7,7%) соответственно, $p < 0,05$. Патологический характер родов в 4 раза чаще встречался в подгруппе у женщин ОЛ1, чем в КЛ1: 45 (58,4 %) против 12 (15,4 %) соответственно, $p < 0,001$. При этом у каждой второй пациентки подгруппы ОЛ1 роды заканчивались операцией кесарева сечения, что в 4 раза чаще, чем в КЛ1: 42 (54,5%) против 11 (14,1 %), соответственно, $p < 0,001$.

Общая кровопотеря в родах в подгруппе ОЛ1 была значимо выше, чем в КЛ1: $547,0 \pm 269,4$ мл против $350,4 \pm 197,4$ мл, $p < 0,05$.

На II этапе исследования изучены особенности течения гестации и установлены факторы риска развития акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ. Отмечено, что у беременных в группе Р1 значимо чаще, чем в группе Р2, соматический анамнез был отягощен заболеваниями эндокринной системы: 24,2 % против 3,3 %, $p < 0,05$.

В гинекологическом статусе у пациенток в группе Р1 чаще, чем в группе Р2 выявлялись нарушения менструального цикла (55,3 % против 6,7 %) и эндометриоз (29,2 % против 0%), $p < 0,001$.

Невынашивание беременности отмечалось только в группе женщин с оперированными яичниками Р1: замершая беременность у 20 (12,4%) пациенток, самопроизвольный аборт – у 25 (15,5 %), $p < 0,05$.

Течение гестационного периода у беременных группы Р1, в отличие от Р2, чаще протекало с угрозой прерывания беременности, развитием плацентарной недостаточности и преэклампсии (Рисунок 2).

Родоразрешение проводилось путем операции кесарева сечения у каждой второй беременной в группе Р1 и только в четырех случаях – в Р2, $p < 0,05$.

Общая кровопотеря в родах составила $357,1 \pm 234,2$ мл у родильниц в группе Р1 и была значимо выше, чем в группе Р2 – $151,7 \pm 20,7$ мл, $p < 0,05$.

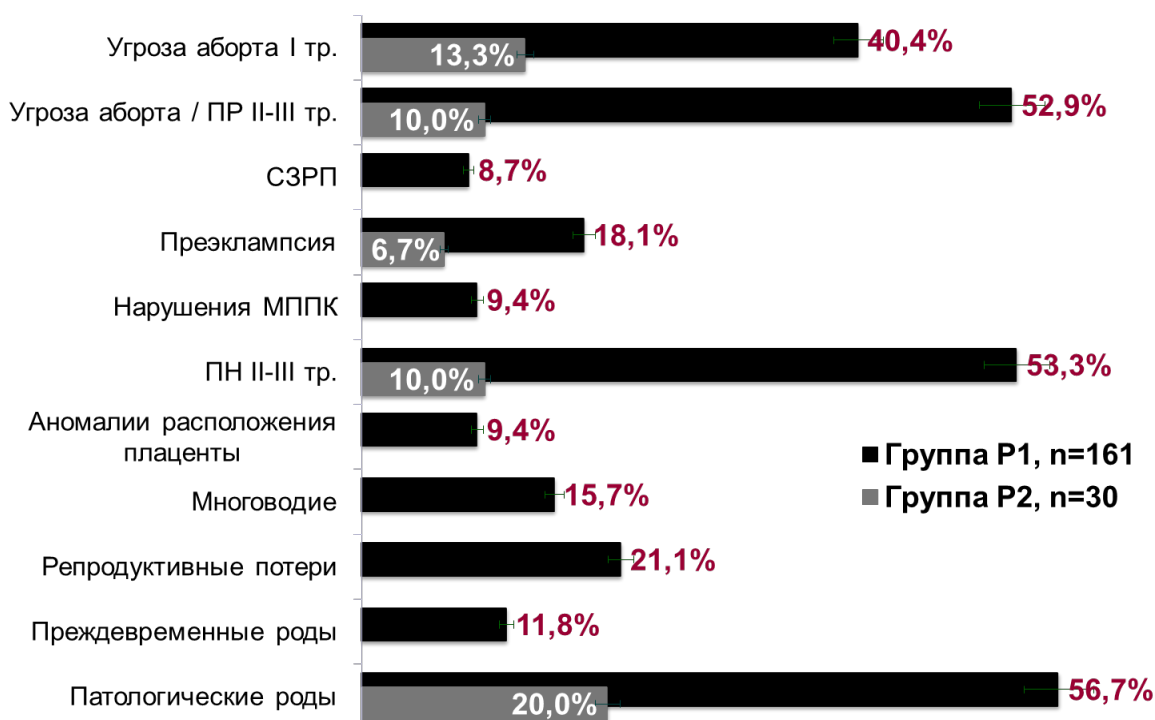


Рисунок 2 – Течение и исход беременности в группах (II этап исследования)

При оценке гормонального статуса в I триместре отмечено, что уровень ХГЧ, П и Э2 у беременных в группе P1 был значимо ниже, чем в группе P2, (Рисунок 3).

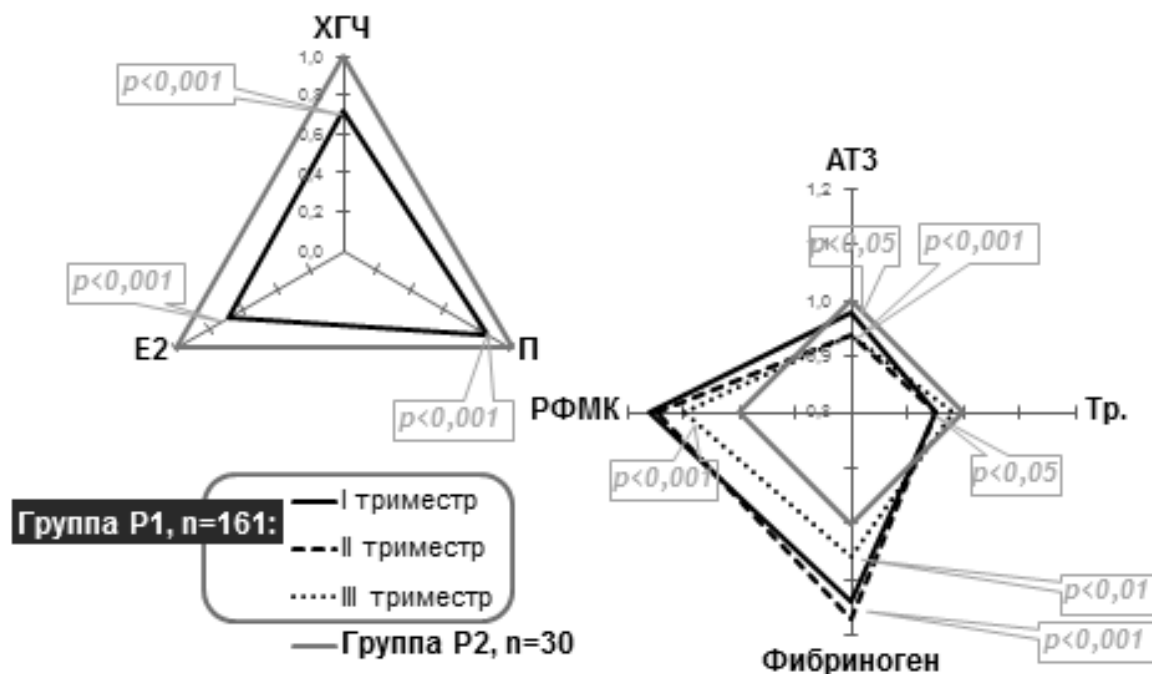


Рисунок 3 – Гормональный статус в I триместре, а также некоторые показатели системы гемостаза в течение беременности у пациенток с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ относительно аналогичных показателей группы P2

Также выявлена более низкая концентрация прогестерона во II триместре у беременных с оперированными яичниками, чем у женщин без операций на яичниках: $48,4 \pm 3,8$ нг/мл против $51,7 \pm 1,7$ нг/мл, $p < 0,001$. При этом в III триместре данные были равнозначными.

Исследование системы гемостаза показало значимо более высокие уровни фибриногена и РФМК в группе P1, в отличие от группы P2 в течение гестации, а также более низкие показатели уровня тромбоцитов (Тр) и АТ III во II и III триместрах беременности (Рисунок 3).

Оценивая мутации генов фолатного цикла в группах, значимые различия выявлены в полиморфизмах гена MTHFR C677T и A1298C. У беременных в группе P1 мутация гена MTHFR C677T составила 30 (18,6 %) случаев, при этом у женщин в группе P2 данного полиморфизма не отмечалось, $p < 0,001$. Мутация гена MTHFR A1298C определялась чаще у пациенток с оперированными яичниками в анамнезе, чем у беременных без операций на яичниках: 33 (20,5 %) против 2 (6,7 %), $p < 0,01$.

Средний уровень ГЦ у обследуемых беременных по триместрам (I, II, III) в группе P1 – $6,9 \pm 2,5$; $5,9 \pm 2,3$; $4,8 \pm 2,1$ мкмоль/л, в группе P2 – $4,0 \pm 0,8$; $3,4 \pm 0,8$; $2,6 \pm 0,6$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,001$. Установлена наиболее выраженная обратная взаимосвязь между уровнем ГЦ и Э2 ($\rho = -0,8$, $p < 0,001$), АТ III ($\rho = -0,8$, $p < 0,001$) в I триместре.

В результате корреляционного анализа с целью определения в I триместре порогового значения уровня ГЦ как риска развития АО у беременных с оперированными яичниками получен показатель 7,8 мкмоль/л. У 49 (30,4 %) беременных с оперированными яичниками в I триместре выявлен данный уровень ГЦ, в контрольной группе показатель ГЦ не превышал указанного значения, $p < 0,001$.

Оценивая факторы риска акушерских осложнений у пациенток с ОЯ по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе выявлены наиболее значимые данные.

Так, малоподвижный образ жизни (ОШ 4,2; 95% ДИ 1,3–14,0) и злоупотребление кофе (ОШ 2,8; 95% ДИ 1,1–7,1) являются факторами риска угрозы аборта в I триместре, а курение (ОШ 13,6; 95% ДИ 3,8–49,3) и нарушение диеты (ОШ 4,6; 95% ДИ 1,2–17,8) – ПР. Резекция яичников в анамнезе определена как наиболее частый фактор риска угрозы преждевременных родов в III триместре (ОШ 12,4; 95% ДИ 1,2–124,3), аднексэктомия – угрозы аборта в I триместре (ОШ 7,0; 95% ДИ 1,9–26,0), цистэктомия – репродуктивных потерь (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,1–5,3).

Уровень ГЦ $> 7,8$ мкмоль/л в I триместре значимо чаще приводит к репродуктивным потерям (ОШ 11,9; 95% ДИ 4,9–28,8), СЗРП (ОШ 26,9;

95% ДИ 3,0–242,9), нарушениям в системе МППК (ОШ 12,4; 95% ДИ 3,3–46,0), преждевременным родам (ОШ 14,9; 95% ДИ 4,1–54,3).

Наличие у беременных заболеваний сердечнососудистой системы является фактором риска развития преэклампсии (ОШ 12,7; 95% ДИ 3,7–43,5), эндокринной системы – СЗРП (ОШ 9,2; 95% ДИ 2,3–37,4), мочевыделительной системы – преэклампсии (ОШ 8,4; 95% ДИ 3,0–23,1).

Полиморфизм гена MTHFR C677T влияет на частоту развития СЗРП (ОШ 31,4; 95% ДИ 3,9–256,5), а A1298C – ПН во II триместре (ОШ 10,5; 95% ДИ 4,3–25,6) и СЗРП (ОШ 16,4; 95% ДИ 3,3–80,7); мутация гена MTR A66G – СЗРП (ОШ 3,8; 95% ДИ 1,1–13,3).

На основании выявленных факторов риска, учитывая взаимосвязь уровня ГЦ с развитием АО, разработан комплекс лечебно-профилактических мероприятий у беременных с оперированными яичниками при уровне ГЦ свыше 7,8 мкмоль/л, направленный на коррекцию фолатных, гормональных и гемостазиологических нарушений.

На III этапе исследования, при изучении гормонального профиля в I триместре у беременных женщин определено, что уровень П был значимо ниже у пациенток с ОЯ, в отличие от женщин без ОЯ, однако во II триместре наиболее низкий его показатель был отмечен в группе E2 – $46,2 \pm 5,5$ нг/мл, чем в группе E1 – $49,7 \pm 2,3$ нг/мл и группе K – $51,3 \pm 1,9$ нг/мл, ($p < 0,05$); также и в III триместре: в группе E2 – $119,4 \pm 15,5$ нг/мл, в сравнение с группами E1 ($p < 0,05$) и K ($p < 0,01$) – $128,1 \pm 8,1$ и $130,8 \pm 7,1$ нг/мл соответственно. Более низкая концентрация ХГЧ и Э2 определялась у женщин с оперированными яичниками, чем у пациенток без ОЯ, $p < 0,05$.

Уровень ГЦ в крови у обследуемых беременных в течение I триместра был значимо выше в группах E1 и E2, в отличие от группы K ($p < 0,05$), однако к III триместру его концентрация была достоверно больше в группе E2 в сравнение с группами E1 и K: $6,5 \pm 1,8$; $4,7 \pm 0,9$; $2,8 \pm 0,6$ мкмоль/л соответственно, ($p < 0,05$). При анализе частоты мутации генов фолатного цикла отмечено, что у беременных в группах E1 и E2 ($p < 0,05$), в отличие от группы K ($p < 0,001$), в 2 раза чаще определяется полиморфизмы гена MTHFR C677T: 38 (63,3 %) и 34 (59,6 %) против 4 (13,7 %) и A1298C: 36 (60,0 %) и 35 (61,4 %) против 3 (10,0 %), соответственно.

Отмечено, что в I триместре у обследуемых пациенток показатели активности АТ III и уровня Тр. в группах E1 и E2 были значимо ниже, чем в группе K, при этом к III триместру данные в группах E1 и K стали равнозначными.

В коагулограмме у беременных в группе E1 в сравнении с группой E2 со II триместра отмечен более низкий уровень фибриногена и РФМК, но их уровни не были равнозначными с группой K, однако в III триместре показатели между

группами E1 и K стали сопоставимыми. Течение и исход беременности в группах E1 и E2 представлены на Рисунке 4.

У женщин группы E2, в отличие от E1, в 4 раза чаще беременность заканчивалась невынашиванием: 28 (49,1 %) против 7 (11,7 %) соответственно, $p < 0,001$. В 6 раз чаще у пациенток из группы E2, в отличие от E1, роды начинались преждевременно и в 2 раза чаще имели патологический характер, при этом заканчивались операцией кесарева сечения – у 17 (58,6 %) женщин из группы E2 и 14 (26,4 %) – из E1, $p < 0,01$.

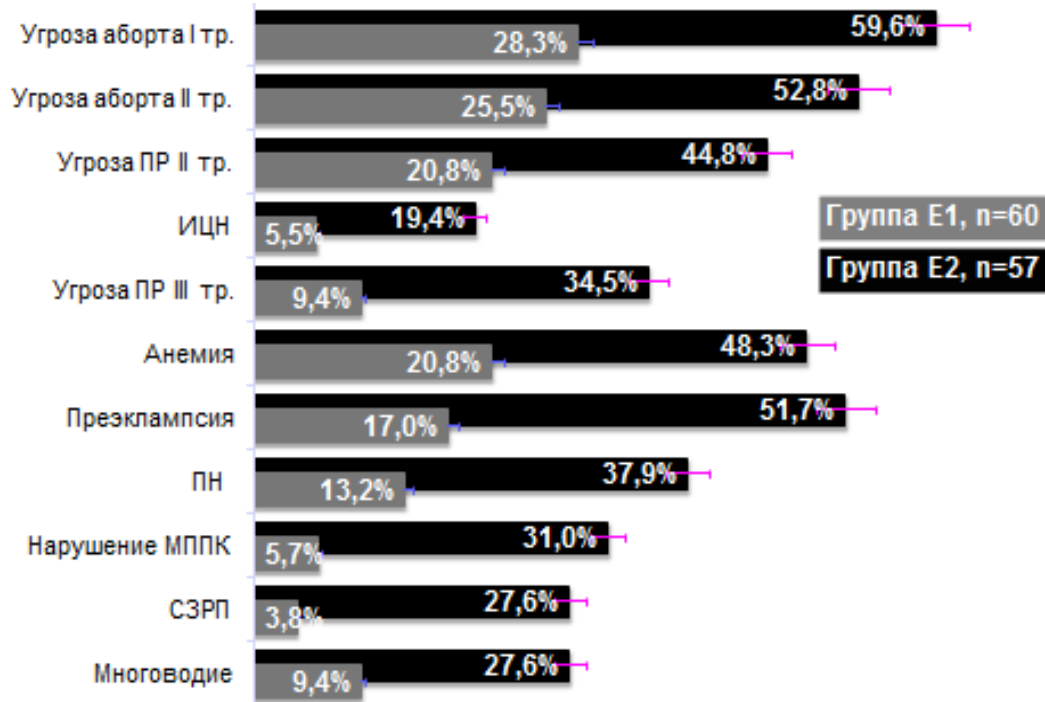


Рисунок 4 – Акушерские осложнения в сравниваемых группах (III этап исследования)

Послеродовое кровотечение наблюдалось только у 3 родильниц из группы E2. Значимо выше определялась общая кровопотеря в родах в группе E2, чем в E1: $420,7 \pm 180,5$ мл против $254,3 \pm 154,3$ мл, соответственно, $p < 0,001$.

Таким образом, разработанная схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий позволила снизить частоту акушерских осложнений и улучшить исход беременности у женщин с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в результате диссертационной работы данные подтверждают значимость хирургического вмешательства, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе на реализацию у беременных акушерских осложнений. С учетом особенностей патогенетических звеньев развития патологических процессов в течение гестации, обоснован комплексный подход к ведению пациенток с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе с целью реализации репродуктивных планов и благоприятного исхода гестации. Результаты исследования подтверждают указания ряда авторов на высокую частоту акушерских осложнений у беременных с оперированными яичниками в анамнезе.

В исследовании представлена схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий ведения пациенток с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, позволяющая улучшить их репродуктивный потенциал и родить здорового ребенка.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлен новый подход к решению актуальной проблемы снижения частоты акушерских осложнений у беременных с оперативным лечением по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, путем разработанной схемы диагностических (определение уровня ГЦ и полиморфизма генов фоллатного цикла, оценка гормональных и гемостазиологических показателей) и лечебно-профилактических мероприятий с учетом выявленных факторов риска.

1. Установлено, что у беременных женщин с ОЛ на яичниках, в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ, в отличие от консервативного подхода, значимо чаще гестация осложняется невынашиванием (18,9 %) и угрозой прерывания беременности (36,8 %), плацентарной недостаточностью (27,4 %), преэклампсией (30,5 %), преждевременными (19,5 %) и патологическими (58,4 %) родами, $p < 0,05$.

2. Доказано, что у беременных с оперативными вмешательствами по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, в отличие от пациенток в группе контроля, в I триместре определяется функциональная недостаточность яичников в виде гормонального дисбаланса, за счет значимо низкого уровня П ($27,4 \pm 5,7$ против $31,5 \pm 1,9$ нг/мл, $p < 0,001$), ХГЧ ($96482,4 \pm 55236,1$ против $134593,3 \pm 39684,4$ МЕд/л, $p < 0,001$), Э2 ($1169,4 \pm 503,7$ против $1693,1 \pm 247,1$ пг/мл, $p < 0,001$).

3. Выявлены более высокие показатели уровня ГЦ в течение гестации у пациенток с ОЯ по поводу ДОЯ/ООЯ, в сравнении со здоровыми беременными: $6,9 \pm 2,5$; $5,9 \pm 2,3$; $4,8 \pm 2,1$ мкмоль/л против $4,0 \pm 0,8$; $3,4 \pm 0,8$; $2,6 \pm 0,6$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,001$. Наиболее частыми ферментными

дефектами фолатного обмена отмечены мутации в генах MTHFR 677 (18,6 %) и MTHFR 1298 (20,5 %).

4. Установлено, что у пациенток с ОЯ по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, отмечаются гемостазиологические изменения в сторону гиперкоагуляционного процесса, за счет: повышения уровня фибриногена и РФМК на протяжении беременности, а также снижения активности АТ III во II и III триместрах ($91,8 \pm 6,6$ и $90,5 \pm 6,3$ %).

5. Основными факторами риска развития акушерских осложнений у пациенток с ОЯ, в анамнезе по поводу ДОЯ/ООЯ, являются: хирургическое вмешательство на яичниках в анамнезе ($p < 0,01$), наличие вредных привычек ($p < 0,05$), отягощенный соматический анамнез ($p < 0,05$), полиморфизм генов фолатного цикла ($p < 0,01$), уровень ГЦ выше $7,8$ мкмоль/л в I триместре ($p < 0,001$).

6. Доказано, что разработанная схема диагностических и лечебно-профилактических мероприятий снижает частоту акушерских осложнений у беременных с ОЛ по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе: угрозы прерывания в первой половине беременности, анемии, плацентарной недостаточности (в 2 раза, $p < 0,05$), преэклампсии и угрозы преждевременных родов (в 3 раза, $p < 0,05$), нарушений в системе маточно-плацентарно-плодового кровотока (в 5 раз, $p < 0,05$), синдрома задержки роста плода (в 7 раз, $p < 0,05$). Также в 4 раза отмечено снижение частоты невынашивания беременности, в 6 раз – преждевременных и в 2 раза – патологических родов ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Включать пациенток с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе в группу высокого риска по развитию акушерских осложнений: невынашивания и угрозы прерывания беременности в разные сроки гестации, плацентарной недостаточности, преэклампсии, нарушений в системе МППК, СЗРП, преждевременных и патологических родов.

2. Назначение гестагенной поддержки с малого срока беременности пациенткам, с ОЯ по поводу ДОЯ/ООЯ, учитывая значимое влияние уровня прогестерона в I триместре на развитие гестационных осложнений.

3. Оценивать в I триместре беременности уровень ГЦ в крови, а также, в случае превышения его порогового значения, полиморфизм генов фолатного цикла.

4. Всем беременным с ОЯ, по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, рекомендована модификация образа жизни и пищевого поведения, прием витаминно-минеральных комплексов, содержащих фолаты (800 мкг).

5. При выявлении у беременных с ОЛ по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе уровня ГЦ выше 7,8 мкмоль/л, рекомендован прием поливитаминов (пиридоксина гидрохлорид – 4 мг, фолиевая кислота – 5 мг, цианокобаламин – 6 мкг; в течение гестации), антикоагулянтов (в профилактической дозировке, подкожно в течение всей беременности и 6 недель после родов) и антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота – 75 мг в сутки до конца II триместра).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проблема профилактики акушерских осложнений у беременных с оперативными вмешательствами по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, является актуальной, так как отображает состояние репродуктивного здоровья женщин, как одной из главных медицинских и социальных задач.

Разработанная схема ведения беременных с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, позволила повысить репродуктивный потенциал женщин и снизить частоту гестационных осложнений. Однако наличие влияния полиморфизма генов фолатного цикла на развитие акушерских осложнений у пациенток с оперированными яичниками по поводу ДОЯ/ООЯ в анамнезе, оставляет открытым вопрос применения активных форм фолиевой кислоты во время беременности. Таким образом, дальнейшие исследования в данном направлении представляются перспективными.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР (статьи):

1. Демина, Д. В. Ретроспективный анализ показателей течения родов у женщин с оперированными яичниками в анамнезе / Д. В. Демина // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 11–15. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, проведение статистической обработки данных исследования)*
2. Железная, А. А. Осложнения гестационного периода у женщин с оперированными яичниками в анамнезе / А. А. Железная, Д. В. Демина, И. Т. Говоруха // Новообразование. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 68–71. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, анализ результатов)*
3. Говоруха, И. Т. Оперативное вмешательство на яичниках и их взаимосвязь с нарушением репродуктивного здоровья, акушерскими и перинатальными осложнениями / И. Т. Говоруха, Д. В. Демина // Медико-социальные проблемы семьи. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 31–34. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, формулирование выводов)*
4. Говоруха, И. Т. Репродуктивный портрет женщин после перенесенного оперативного вмешательства на яичниках / И. Т. Говоруха, Д. В. Демина // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 89–92. *(Диссертанту принадлежит часть клинического материала исследования, обобщение результатов)*
5. Значение анамнестических характеристик в формировании нарушений репродуктивной системы у женщин с оперированными яичниками в анамнезе / И. Т. Говоруха [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2015. – Т. 20, № 1–2. – С. 39–42. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, анализ результатов)*

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки РФ (статья):

1. Говоруха, И. Т. Ретроспективный анализ показателей репродуктивного здоровья у женщин с оперированными яичниками в анамнезе / И. Т. Говоруха, Д. В. Демина. // Лечащий врач. – 2015. – № 12. – С. 24. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, проведение статистической обработки данных исследования)*

Тезисы:

1. Демина, Д. В. Сравнительная оценка уровня прогестерона в первом триместре беременности у женщин с оперированными яичниками в анамнезе, в зависимости от выполненного объема хирургического вмешательства / Д. В. Демина // Материалы 80-го Медицинского Конгресса «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины». – 2018. – С. 216.

2. Говоруха, И.Т. Оценка гормонального профиля в первом триместре у беременных с оперированными яичниками / И. Т. Говоруха, Д. В. Демина, В. В. Вустенко // Материалы XIX Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя» и VI Съезда акушеров-гинекологов России. – 2018. – С. 12. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных)*

3. Демина, Д. В. Оценка репродуктивного здоровья женщин с предшествующими операциями на яичниках / Д. В. Демина // Материалы 77-го международного медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины», посвященный 85-летию ДонНМУ им. М. Горького. – С. 37.

4. Говоруха, И. Т. Оценка анамнеза женщин с оперированными яичниками / И. Т. Говоруха, Д. В. Демина // Тезисы II Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству». – 2016. – С. 48–49. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных, обобщение результатов)*

5. Чайка, В. К. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин с оперированными яичниками в анамнезе / В. К. Чайка, И. Т. Говоруха, Д. В. Демина // Тезисы VIII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». – 2015. – С. 95. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов)*

6. Железная, А. А. Оперативные вмешательства на яичниках в анамнезе как фактор риска акушерских осложнений / А. А. Железная, Д. В. Демина, В. В. Вустенко // Материалы конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – 2019. – С. 76–77. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных, сформулировал выводы исследования)*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ III	– антитромбин III
Тр.	– тромбоциты
АО	– акушерские осложнения
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВМК	– витаминно-минеральные комплексы
ВПр	– врожденные пороки развития
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии
ГЦ	– гомоцистеин
ДГЭА-с	– дегидроэпиандростерон-сульфат
ДИ	– доверительный интервал
ДОЯ/ООЯ	– доброкачественные опухоли яичников / опухолевидные образования яичников
КЛ	– консервативное лечение
МППК	– маточно-плацентарно-плодовый кровоток
ОЛ	– оперативное лечение
ОШ	– отношение шансов
ОЯ	– оперированные яичники
П	– прогестерон
ПН	– плацентарная недостаточность
Пр	– преждевременные роды
ПЭ	– преэклампсия
РФМК	– растворимый комплекс мономеров фибрина
СЗРП	– синдром задержки роста плода
СПКЯ	– синдром поликистозных яичников
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
Э ₂	– эстрадиол
MTHFR	– метилентетрагидрофолатредуктаза
MTR	– метионин синтаза
MTRR	– метионин синтаза редуктаза