

На правах рукописи

ГАЙНУТДИНОВА ЭЛЬВИРА РАФАИЛОВНА

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ТРОМБОЦИТАРНОЙ АУТОПЛАЗМЫ ПРИ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА
СЕЧЕНИЯ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

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

Москва – 2019 год

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Габидуллина Рушанья Исмагиловна

Официальные оппоненты:

Шмаков Роман Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор РАН, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор института акушерства;

Буданов Павел Валерьевич – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры акушерства и гинекологии института профессионального образования;

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится “___” _____ 2020 г. в “___” часов на заседании диссертационного совета Д.208.048.01 при государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (101000, Москва, ул. Покровка, д.22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Автореферат разослан “___” _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Последние годы отмечается тенденция к росту частоты операции кесарева сечения (КС) во всем мире (Боровиков И.О., Галустян М.В., Куличенко М.Н., 2017; Mueller M., 2014).

В связи со значительной частотой КС возросло и число женщин с рубцом на матке. В общей популяции женщин репродуктивного возраста у 15–42% в анамнезе КС (Main E.K., Morton C.H., Melsop K., 2012).

В современном акушерстве рубец на матке не может считаться абсолютным показанием к повторному абдоминальному родоразрешению. Вагинальные роды у женщин с одним рубцом в нижнем сегменте после предыдущего КС являются резервом в снижении послеоперационных осложнений и повышения репродуктивного потенциала женщин (Мазуренко Л.Н., Старокожева Н.А., Бригадирова В.Ю. и др., 2017). Некоторые авторы считают, что 59,7% повторно прооперированных женщин могли бы быть родоразрешены через естественные родовые пути (Кан Н.Е., 2014; Bangal V., Purushottom A., 2013).

Выбор тактики ведения родов у женщины после КС зависит от состояния рубца на матке. Наличие морфофункциональной «состоятельности» рубца является одним из основных критериев, определяющих исход беременности и родов у женщин с операцией кесарева сечения в анамнезе (Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., 2010).

Использование тромбоцитарной аутоплазмы (ТАП), представляет собой одну из возможностей моделировать регенерацию тканей. Изучая в эксперименте структурно-функциональные особенности заживления асептических ран мягких тканей при использовании тромбоцитарной аутоплазмы, выявлено, что данный метод лечения ускоряет формирование рубца, стимулирует процесс коллагенизации, васкуляризации и созревания соединительной ткани (Глухов А.А., Остроушко А.П., Семенов С.Н. и др., 2010).

Степень разработанности темы

Многочисленные исследования процесса репарации раны на матке позволили расширить существующие представления о течении раневого процесса и продолжить поиск технологий для активации полноценной репарации тканей. С этой целью применяются такие методики как фибриновый криопреципитат (Стрижаков А.Н., Пауков С.В. и др., 2013; Чурганова А.А., 2013) аргоноплазменная коагуляция тканей (Радзинский В.Е., Юсупова А.Н., Вученович Ю.В., 2010), имплантация коллагеновой мембраны – биоматериал «Коллост» (Айламазян Э.К., Андреева В.Ю. и др., 2015), современные клеточные технологии (Пекарев О.Г., Майбородин И.В., Пекарева Е.О., 2017).

Тромбоцитарная аутоплазма показала множество преимуществ, включая более короткий послеоперационный период, уменьшение боли, послеоперационных отеков и гематом, улучшение заживления ран (Медведев В.Л., Опольский А.М., Коган М.И., 2018; Мельникова Ю.Г., Ломоносов К.М., Герейханова Р.Г., 2018).

Данная методика прочно вошла в клиническую практику. Учитывая универсальный механизм действия тромбоцитарной аутоплазмы, она применяется в различных отраслях медицины: в стоматологии, офтальмологии, травматологии, комбустиологии, спортивной медицине, косметологии (Ахмеров Р.Р., Зарудий Р.Ф., 2014; Гатауллина Э.Ф., Буляков Р.Т., Аверьянов С.В., Шакиров Д.Ф., 2016; Burnouf T., Goubran H.A., Chen T.M., et al., 2013).

В гинекологии тромбоцитарную аутоплазму применяют при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза, заболеваниях шейки матки, органосохраняющих операциях на матке и придатках, интраоперационно в качестве профилактики спаечного процесса в малом тазу (Радзинский В.Е., Климова О.И., Тотчиев Г.Ф. 2014; Бахтияров К.Р., 2013).

Вместе с тем, влияние тромбоцитарной аутоплазмы на регенерацию поврежденных тканей матки при операции КС и формирование рубца на матке в настоящее время не было изучено.

Цель исследования: улучшение результатов кесарева сечения с применением тромбоцитарной аутоплазмы интраоперационно для активации процесса репаративной регенерации и формирования полноценного рубца на матке.

Задачи исследования:

1. Разработать в эксперименте новый способ применения тромбоцитарной аутоплазмы при операциях на матке у самок кроликов. Провести морфологическую и иммуногистохимическую оценку процесса репарации рубца на матке с использованием тромбоцитарной аутоплазмы в эксперименте на животных.

2. Разработать и обосновать эффективность применения модификации однорядного непрерывного шва на матке с использованием тромбоцитарной аутоплазмы при операции кесарева сечения

3. Проанализировать показатели гемодинамики в сосудах матки у пациенток при использовании тромбоцитарной аутоплазмы в ранние и отдаленные сроки кесарева сечения.

4. Оценить содержание ангиогенных факторов в сыворотке крови у пациенток на фоне инфильтрации шва тромбоцитарной аутоплазмой.

Научная новизна

Впервые изучена репарация тканей матки при использовании тромбоцитарной аутоплазмы. Метод позволяет достичь ускорения процесса репаративной регенерации.

Проведено экспериментальное обоснование применения тромбоцитарной аутоплазмы для оптимизации процессов репарации шва на матке. Под влиянием аутоплазмы формируется морфологически зрелый рубец в более ранние сроки.

Впервые применена тромбоцитарная аутоплазма у женщин при операции кесарева сечения. Доказана эффективность и безопасность метода ТАП в формировании полноценного рубца на матке.

Изучено состояние кровотока в артериях матки и уровень факторов роста в сыворотке крови в ранние сроки после кесарева сечения.

Теоретическая и практическая значимость

Разработан и внедрен в клиническую практику метод введения тромбоцитарной аутоплазмы интраоперационно в область шва на матке у женщин при операции КС, способствующий ускорению процессов репаративной регенерации, подтверждена его эффективность и безопасность.

С помощью современных методов доказано улучшение кровотока в области формирующегося рубца на матке после кесарева сечения за счет активации ангиогенеза.

Комплексная оценка состояния рубца на матке у женщин в отдаленные сроки кесарева сечения с использованием гидросонографии и доплерометрии кровотока в сосудах матки показала уменьшение частоты сонографических признаков несостоятельности рубца на матке и улучшение кровотока в миометрии в области рубца на матке при использовании тромбоцитарной аутоплазмы.

Показана значимость доплерометрии кровотока в сосудах матки в ранние и отдаленные сроки кесарева сечения для оценки состояния рубца на матке.

Методология и методы исследования

Экспериментальная часть работы выполнена на базе ветеринарной клиники «Солнышко» г. Казани согласно правилам лабораторной практики РФ (приказ № 267 от 19.06.2003 МЗ РФ) в период 2013–2014 гг., одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» (протокол № 10 от 21 декабря 2012).

Объект исследования – 36 беспородных самок кроликов, рандомизированных в две группы. Наполняемость групп – 18 особей:

1. Экспериментальная группа: кролики, которым при ушивании матки применялась тромбоцитарная аутоплазма – 18 особей.
2. Контрольная группа: кролики с традиционной методикой ушивания матки – 18 особей.

Непосредственно перед операцией у самок кролика производился забор крови из краевой вены уха в количестве 5 мл с последующим центрифугированием в течение 10 минут в пробирке с коммерческим названием «Plasmolifting™».

В асептических условиях проводилась срединная лапаротомия и разрез на матке длиной 1 см на каждом роге. Ушивание производили одним узловатым викриловым швом через все слои. На расстоянии 2 мм от края раны производилось обкалывание аутоплазмой в объеме 0,5 мл.

Забор матки производился на 7 и 30 сутки после операции. Забой животных не производился.

Морфологическое исследование проводилось методами:

1. Гистологическим – путем окрашивания биоптатов гематоксилин-эозином.
2. Иммуногистохимическим, с использованием моноклональных антител к десмину, альфа-гладкомышечному актину, кальпонию и фактору Виллебранда.

Морфологический раздел выполнен на базе кафедры нормальной анатомии Казанского государственного медицинского университета. Морфологическую картину миометрия кролика в области интраоперационного повреждения исследовали по ранговой системе оценки морфологической структуры и интенсивности экспрессии протеинов, разработанной П.Н. Резвяковым (Резвяков П.Н., 2007).

Клиническая часть исследования выполнена по результатам оперативного родоразрешения 100 женщин на базе родильного отделения ГАУЗ «ГКБ №7» г. Казани в период с 2014 по 2016 гг. Все пациентки были рандомизированы в две равночисленные группы по 50 женщин: основную и контрольную:

- 1) основная группа – во время операции кесарева сечения после ушивания разреза на матке однорядным непрерывным швом вводилась тромбоцитарная аутоплазма, полученная с применением технологии «Plasmolifting™»;
- 2) контрольная группа – тромбоцитарная аутоплазма во время операции не применялась.

Критерии включения в клиническое исследование:

- 1) родоразрешение путем операции КС;
- 2) продольное положение плода (головное или тазовое);
- 3) раскрытие маточного зева не более 5 см в случае экстренной операции.

Критерии исключения:

- 1) операции на матке в анамнезе (кесарево сечение, консервативная миомэктомия);
- 2) миома тела матки диаметром более 5 см, локализованная в теле матки или в области перешейка;
- 3) преэклампсия тяжелой степени;
- 4) воспалительные заболевания женских половых органов;
- 5) очаги инфекции экстрагенитальной локализации;
- 6) многоплодная беременность;
- 7) преждевременные роды.

При обследовании пациенток применены следующие методы:

1. Анамнестический.
2. Осмотр и общее объективное обследование.
3. Акушерское обследование.
4. Лабораторные и инструментальные методы
 - общеклиническое лабораторное исследование;
5. ультразвуковое исследование – эхография органов малого таза, доплерометрия кровотока сосудов матки, цветное доплеровское картирование в области шва на матке, гидросонография матки (через 3 месяца после операции); определение факторов роста в периферической крови: фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) на 4–5 сутки после операции. Клинико-инструментально-лабораторная оценка течения родов и послеродового периода.
6. Статистическая обработка данных и результатов исследования. В качестве основного программного обеспечения выбран пакет модулей для статистической обработки данных IBM SPSS Statistics.

Этапы кесарева сечения не отличались от традиционных, за исключением техники восстановления матки. Разрез на матке производился поперечно в нижнем сегменте скальпелем и продлевался пальцевым расширением по Гусакову без отсепаровки и смещения мочевого пузыря. Разрез на матке ушивался однорядным непрерывным швом синтетическим рассасывающимся шовным материалом «Викрил». Перитонизация проводилась за счет пузырьно-маточной складки непрерывным швом. Операция проводилась под перидуральной анестезией.

Непосредственно методика применения тромбоцитарной аутоплазмы заключалась в следующем. Для получения ТАП до операции производился забор 15 мл венозной крови в пробирки «Plasmoliftingtm» с последующим центрифугированием в течение пяти минут со скоростью 1500 об/мин. Объем полученной аутоплазмы составлял порядка 12 мл.

После восстановления матки однорядным непрерывным швом, линия шва на матке визуально разделялась на три части. Вкол иглы осуществлялся на границе наружной и средней трети на расстоянии 3–5 мм от края раны.

Игла направлялась в сторону наружного края шва и вводилась практически на всю длину. При извлечении иглы производили медленное давление на поршень так, чтобы плазма инфильтрировала ткани матки вдоль шва. После этого, из того же места вкола меняли направление иглы к центру, и вновь вводили на всю длину с последующим инфильтрированием миометрия. Таким образом, из одного вкола удавалось инфильтрировать участок шва длиной 5 см (по 2,5 см в каждую сторону), насыщенный на всем протяжении аутоплазмой. На одну зону инфильтрации вводили 1,5 мл аутоплазмы. На 1 вкол иглы – 3 мл. Для инфильтрации шва по всей длине использовали 4 вкола по верхнему и нижнему краям шва. Объем вводимой ТАП – 12 мл. Длительность введения плазмы при кесаревом сечении составляла 6–10 минут. Процедура проводилась до этапа перитонизации.

Исходные и полученные в ходе клинического исследования данные фиксировались в специально разработанную анкету.

В течение послеоперационного периода фиксировались следующие показатели: гипертермия, СОЭ, количество лейкоцитов в периферической крови, послеоперационные осложнения (лохиометра).

Гидросонография матки, проводимая через три месяца после операции, включала контрастное усиление эхосигнала с использованием для анэхогенного контрастирования стерильного изотонического раствора хлорида натрия. Для введения в полость матки жидкости в объеме 10–20 мл через цервикальный канал вводили катетер диаметром 6–10 мм без дополнительного расширения. Эндовагинальное сканирование с контрастным усилением позволило четко визуализировать внутренний контур стенок матки, дефекты в виде «ниши», оценить состояние эндометрия и определить его патологические изменения, их характер.

Положения, выносимые на защиту:

1. Введение в область шва на матке ТАП оказывает положительное влияние на заживление рубца на матке и позволяет достичь ускорения процесса репаративной регенерации.

2. Разработана и апробирована в клинической практике модификация восстановления матки при кесаревом сечении с использованием тромбоцитарной аутоплазмы. Метод прост в исполнении, не сопровождается увеличением длительности операции, величиной кровопотери и не приводит к возникновению осложнений кесарева сечения в раннем послеоперационном периоде.

3. Использование тромбоцитарной аутоплазмы способствует формированию полноценного рубца на матке после кесарева сечения за счет повышения ангиогенеза, улучшения васкуляризации матки в области рубца.

Личное участие автора в проведенном исследовании

Автором лично проведены оперативные вмешательства на животных в эксперименте, проведен забор материала, работа по отбору пациентов, их клинико-лабораторному обследованию и ведению после родов. Автор самостоятельно осуществлял анализ клинико-лабораторных и инструментальных исследований,

статистическую обработку данных, анализ полученных результатов исследования и их публикацию. Автор лично подготовил к публикации научные работы по теме диссертации.

Степень достоверности и внедрение результатов исследования

Достоверность результатов исследования определяется достаточным для достижения статистической значимости объемом клинического и экспериментального материала; применением современных методов статистической обработки полученных данных.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ГАУЗ «ГКБ №7» г. Казани, в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии им. профессора В.С. Груздева ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на III Всероссийской научно-практической конференции по организационным и клиническим разделам неотложной помощи: «Неотложная помощь в современной многопрофильной медицинской организации: проблемы, задачи, перспективы развития» (Казань 2015); III Всероссийском научном медицинском форуме студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы» (Казань, 2016); VII Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2016); IV Всероссийской научно-практической конференции по организационным и клиническим разделам неотложной помощи: «Неотложная помощь в современной многопрофильной медицинской организации: проблемы, задачи, перспективы развития» (Казань, 2016), а также на заседании Общества акушеров-гинекологов РТ (Казань, 2016).

Апробация диссертационной работы была проведена на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России 22 декабря 2017 г.

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 118 печатных страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Библиография включает 220 литературных источников, из них 104 отечественных, 116 зарубежных. Работа иллюстрирована 15 рисунками и 17 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты собственных исследований и их обсуждение

При гистологическом исследовании в препаратах миометрия кроликов из области послеоперационного шва на 7 сутки обнаруживали как рыхлую соединительную ткань, так и миогенные клетки. В контрольной группе соединительная ткань преобладала над миогенной.

Миоциты располагались редкими группами, окруженными соединительнотканными волокнами. Окружали миоциты большое количество веретенообразных фибробластоподобных клеток. При проведении иммуногистохимического исследования с использованием антител против десмина, альфа-ГМА и кальпонины наблюдали высокую степень экспрессии всех трех белков в пучках гладкомышечных клеток «выжившего» миометрия. Фибробластоподобные клетки также экспрессировали кальпонин, десмин и альфа-ГМА. Однако при сравнении с пучками гладкомышечных клеток сосудов и «выживших» миоцитов экспрессия была значительно более низкой. То, что эти веретенообразные клетки имели миогенное происхождение не вызывало сомнений

поскольку они экспрессировали и альфа-ГМА, и десмин, и кальпонин. При подсчете индекса гистологической зрелости (ИГЗ), он составил от 3 до 5 баллов.

На 7-е сутки после операции в миометрии области послеоперационной раны с использованием тромбоцитарной аутоплазмы у самок кроликов экспериментальной группы наблюдалась морфологическая и иммуногистохимическая картина схожая с той, которая наблюдалась в контрольной группе. Особенностью являлось более упорядоченное расположение клеточных элементов. Также была несколько выше выраженность экспрессии маркеров гладкомышечных клеток по сравнению с образцами контрольной группы. Миометрий представляли «выжившие» мышечные пучки зрелых гладкомышечных клеток и созревающие миогенные элементы. Индекс гистологической зрелости в среднем составил 5 баллов (от 4–6 баллов).

Отличительными особенностями экспериментальной группы явились менее выраженная воспалительная реакция, большая упорядоченность в расположении клеточных элементов миометрия и более выраженная экспрессия маркеров гладкомышечных клеток.

Через 30 дней в препаратах миометрия области послеоперационного шва самок кроликов контрольной группы были обнаружены: плотная грубоволокнистая соединительная ткань, а также гладкомышечные клетки, расположенные как в виде пучков, так и поодиночке. В последнем случае миоциты располагались беспорядочно. Соединительная ткань окружала волокна миоцитов, имеющих разное направление. Соединительная ткань преобладала над миогенными клетками.

Часть миогенных клеток относилась к функционально зрелым, поскольку наблюдалась высокая экспрессия всех трех исследуемых белков. Другие имели низкий уровень экспрессии альфа-ГМА, десмина и кальпонины. Указанное обстоятельство указывало на то, что это были вновь образованные, созревающие миоциты. Индекс гистологической зрелости составил 6–7 баллов. Вышеописанные гистологическая и иммуногистохимическая картины свидетельствовали о том, что

в области рубца на матке у самок кроликов репаративный процесс на сроке 30 дней после операции еще не был завершен.

В экспериментальной группе в гистологической картине препаратов тканей матки из области рубца через 30 дней после операции наблюдалось выраженное увеличение количества миоцитов, которые экспрессировали кальпонин. Следует отметить снижение их гетерогенности по яркости окраски. В целом, в препаратах на этом сроке наблюдались лишь единичные слабо окрашенные кальпонин-позитивные миоциты в массе хорошо окрашенных кальпонин-позитивных гладкомышечных клеток. Также необходимо отметить высокую экспрессию миоцитами альфа-ГМА и десмина. Индекс гистологической зрелости составлял 7–8 баллов. Рубец можно было отнести к морфологически зрелому.

Результаты экспериментальных исследований на самках кроликов показали, что обкалывание области шва на матке ТАП оказывает положительное влияние на заживление рубца на матке. Уже на 7-е сутки после операции при использовании тромбоцитарной аутоплазмы по результатам иммуногистохимического исследования были характерны выраженная экспрессия маркеров ГМК, более упорядоченное расположение клеточных элементов миометрия и меньшая выраженность воспалительной реакции. Рубец у самок кроликов экспериментальной группы на 30-е сутки можно было отнести к морфологически сформированному. В контрольной группе процесс репарации не был завершен, поскольку выявлялись созревающие молодые миоциты, которые находились в процессе дифференцировки. Соотношение миометрий/соединительная ткань было более выраженным по данным исследования в экспериментальной группе. Аналогичные результаты морфологического исследования были получены при применении коллагеновой мембраны «Коллост» в экспериментальном исследовании на самках кроликов (Э.К. Айламазян, В.Ю. Андреева, Т.У. Кузьминых и др., 2015). «Коллост» – биопластический материал нового поколения, состоящий из нереконструированного коллагена I типа.

Подтверждение эффективности и безопасности применения тромбоцитарной аутоплазмы в экспериментах на животных позволило перейти к клиническому этапу исследования.

В исследовании приняли участие женщины в возрасте от 19 до 43 лет. Средний возраст пациенток составил в основной группе $29,6 \pm 5,4$ лет, в контрольной – $28,1 \pm 5,1$ лет ($p > 0,05$). Пациентки в группах были сопоставимы по структуре и частоте экстрагенитальных, гинекологических заболеваний, исходу предыдущих беременностей.

Показания к КС были выведены в соответствии с клиническими рекомендациями «Кесарево сечение» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, 2014). Плановые операции составили 52% в основной группе и 48% – в контрольной. Показаниями к ним явились: тазовое предлежание плода с массой 3600 г и более, осложненная миопия, неэффективность родовозбуждения.

Из экстренных показаний следует выделить острую гипоксию плода в родах, которая привела к оперативному родоразрешению у 22% пациенток в основной группе и у 24% в контрольной. Другим частым показанием к экстренной операции явилась слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной терапии. Другие показания, такие как клинически узкий таз, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преэклампсия встречались в 4–6% случаев.

Анализ клинических результатов исследования показал, что сравниваемые группы достоверно не отличались по длительности операции и величине кровопотери ($p > 0,05$). Длительность операций в основной группе составила $47 \pm 2,6$ минут и лишь незначительно превышала таковую в контрольной группе – $41 \pm 1,2$ минут – в связи с затратами времени на введение тромбоцитарной аутоплазмы, однако эта разница не была статистически значимой.

Как известно, основными показателями в оценке хирургических вмешательств служат характер и частота послеоперационных осложнений. При ушивании матки однорядным обвивным швом по традиционной методике осложнения в послеоперационном периоде: лохиометра – наблюдалась у 1

пациентки (2%), у нее же наблюдалось однократное повышение температуры на 3-и сутки после операции. В основной группе при использовании тромбоцитарной аутоплазмы осложнений воспалительного характера не наблюдалось. Группы сравнения не имели статистических отличий по количеству лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов на 4–5-е сутки после операции. Таким образом, инфильтрация области шва ТАП, введенной с целью стимуляции регенерации раны на матке не вызывает воспалительной реакции у женщин в послеоперационном периоде и не приводит к возникновению осложнений кесарева сечения.

Ультразвуковое исследование, проведенное на 4–5-е сутки послеоперационного периода преследовало цель выявить возможные патологические процессы в матке, определить состояние послеоперационного шва. У 5 (10%) женщин, у которых применялся традиционный однорядный шов, при ультразвуковом исследовании были выявлены гипоэхогенные образования различного размера, локализующиеся между маткой и мочевым пузырем. Они были расценены как гематомы области пузырно-маточной складки. При использовании тромбоцитарной аутоплазмы эхографические признаки гематом не были выявлены ни в одном случае, что достоверно меньше в сравнении с традиционным швом ($p < 0,05$). Это позволяет сделать предположение о лучшем гемостатическом эффекте этого типа шва. Ультразвуковые признаки эндометрита и снижения тонуса матки (расширение полости, пузырьки газа, отложение фибрина) были обнаружены у 1 (2%) пациентки с лохиометрой из контрольной группы.

Результаты ультразвуковых исследований позволили выявить зависимость скорости инволюции матки от способа восстановления нижнего сегмента. Размеры матки по данным ультразвукового исследования на 4–5-е сутки после оперативного родоразрешения у пациенток основной и контрольной групп были следующими. В группе контроля длина матки составила в среднем $123,8 \pm 1$ мм, ширина – $112,7 \pm 2$ мм, передне-задний размер – $74,8 \pm 0,5$ мм. Следует отметить, что размеры матки у пациенток основной группы были достоверно меньше: длина матки составила в

среднем $117,8 \pm 1,2$ мм, ширина – $107,1 \pm 1,6$ мм, передне-задний размер – $70,1 \pm 1$ мм ($p < 0,05$).

Полученные данные позволяют предположить, что применение ТАП не только не оказывает отрицательного влияния на сократительную деятельность матки, но и улучшает инволюцию матки после кесарева сечения. Аналогичные результаты были получены при абдоминальном родоразрешении с использованием фибринового криопреципитата (Стрижаков А.Н и др., 2013).

Толщина матки в области послеоперационного шва определяет так называемую «зону отека», отражающую степень воспалительной реакции. Толщина матки в области послеоперационного шва у пациенток основной группы составляла $26,9 \pm 0,7$ мм, в контрольной группе – $26,7 \pm 0,8$ мм и не имела достоверных различий ($p > 0,05$).

Таким образом, результаты ультразвукового исследования подтвердили неосложненное течение послеоперационного периода у женщин основной группы.

Показатели индекса резистентности при доплерометрии кровотока в сосудах матки на 4–5-е сутки после кесарева сечения оказались достоверно выше в сосудах матки у пациенток контрольной группы при использовании традиционной методики восстановления матки однорядным непрерывным швом. Так, индекс резистентности в контрольной группе составил в правой маточной артерии $0,65 \pm 0,02$, в левой маточной артерии – $0,66 \pm 0,02$. У пациенток основной группы соответственно – $0,58 \pm 0,01$ и $0,6 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Наибольшая разница в показателях кровотока, причем статистически значимая, определялась в радиальных артериях в области шва на матке после кесарева сечения. Индекс резистентности в области шва у пациенток основной группы составил $0,53 \pm 0,01$, в контрольной – $0,62 \pm 0,01$ ($p < 0,01$). У пациенток основной группы, которым применялась тромбоцитарная аутоплазма, индекс резистентности был статистически значимо ниже, что связано с более низким периферическим сопротивлением, возможно, за счет большего количества растущих новообразованных сосудов в области раны на матке, образовавшихся под действием факторов роста сосудов. Известно, что тромбоцитарная аутоплазма содержит ростовые факторы. В радиальных артериях

интактной задней стенки матки индекс резистентности также был ниже в основной группе ($0,54 \pm 0,01$), в сопоставлении с показателем контрольной группы ($0,55 \pm 0,02$), однако эта разница не имела статистической значимости ($p > 0,05$).

В результате клинического исследования было выявлено, что концентрация фактора роста эндотелия сосудов в периферической венозной крови пациенток основной группы составляла $205,8 \pm 32,2$ пг/мл и достоверно превышала показатель контрольной группы – $128,7 \pm 19,8$ пг/мл ($p < 0,05$). Вместе с тем, концентрация фактора роста фибробластов также имела тенденцию к повышению при использовании тромбоцитарной аутоплазмы, однако данная разница не имела статистической значимости.

Характер течения послеоперационного периода обусловил количество койко-дней, проведенных в стационаре после операции. Среднее количество койко-дней в основной группе не имело достоверных отличий от контрольной группы и составило $5 \pm 1,2$ и $5,2 \pm 1,4$ дней ($p > 0,05$) соответственно. Необходимо отметить, что при применении коллагеновой мембраны «Коллост», выписка пациенток осуществлялась в более поздние сроки после КС (Айламазян Э.К., 2015).

В отдаленные сроки кесарева сечения через три месяца пациентки были приглашены на ультразвуковое исследование, которое включало гидросонографию матки с целью выявления дефектов в области рубца. На исследование дали добровольное информированное согласие 40 пациенток основной группы и 35 – контрольной.

Размеры матки, в том числе интегральный показатель – объем матки, а также толщина матки в области рубца не имели достоверных различий в группах.

В области рубца визуализировались множественные гиперэхогенные включения до 1 мм, которые были расценены как шовный материал, не подвергшийся полному рассасыванию. В основной группе у 1 пациентки визуализировалось кистозное включение $4,5 \times 2,5$ мм, у другой – дефект в виде «ниши», глубиной 3 мм, причем оставшаяся ткань миометрия составляла 4,6 мм. Глубина ниши подтвердилась при гидросонографии.

В контрольной группе изогиперэхогенные образования были визуализированы у 2 пациенток, при этом их размеры составляли от 8 до 10 мм. Указанные образования, возможно, представляли собой гематомы, подвергающиеся обратному развитию. У 3 пациенток были выявлены кистозные включения в области рубца размерами от 3,7 до 7–8 мм. Дефекты в виде «ниши», подтвержденные результатами гидросонографии матки, имели глубину до 8,8 мм, при этом оставшаяся часть миометрия составляла от 1,5 до 1,8 мм, что дало основание отнести эти рубцы к «тонким» и, тем самым, к «несостоятельным». Как известно, ультразвуковыми критериями, указывающими на несостоятельность рубца на матке, являются: наличие треугольной вершины, погруженной в миометрий, неровность наружного контура рубца, истончение миометрия, прерывистость контуров рубца (менее 3,0–3,5 мм.), значительное количество плотных включений (Стрижаков А.Н. и др., 2013; Сухих Г.Т. и др., 2013).

В результате проведенной доплерометрии кровотока в сосудах матки индекс резистентности оказался ниже у пациенток контрольной группы, однако достоверной разницы показателей между группами не было выявлено. Также было выявлено, что кровотоки в радиальных артериях в области рубца на матке практически не отличался от кровотока в интактной задней стенке матки.

Анализ васкуляризации области рубца при цветном доплеровском картировании позволил установить, что при использовании ТАП лишь у 1 пациентки (2,5%) основной группы кровотоки были скудными, у 9 (22,5%) – усиленными, у остальных 30 (75%) пациенток – умеренными. В контрольной группе усиленный кровоток наблюдался у 1 пациентки (2,8%), умеренный – у 21 (60%), скудный – у 13 (37,1%)

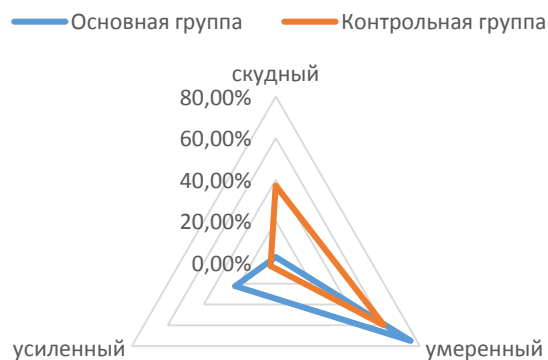


Рисунок. Васкуляризация области рубца через 3 месяца после кесарева сечения

Результаты настоящего исследования согласуются с литературными данными о том, что судить о полном или нарушенном заживлении шва на матке позволяет оценка степени выраженности ангиогенеза и состояния миометрия в области рубца. Именно это заключение может в последующем быть самым важным фактором, определяющим возможности самопроизвольных родов при последующей беременности. Диагностика несостоятельного рубца на матке сложна и должна базироваться на комплексном исследовании с применением: УЗИ, доплерометрии, гидросонографии (Краснопольский В.И. и др., 2013; Dosedla E. et al., 2012)

Подводя итог вышеизложенному в настоящей главе, отметим, в ранние сроки кесарева сечения применение тромбоцитарной аутоплазмы не ухудшало клинического течения послеоперационного периода в сопоставлении с традиционной методикой восстановления матки, что подтверждалось лабораторными и ультразвуковыми методами исследования. Статистически значимые низкие значения индекса резистентности в сосудах матки у пациенток основной группы в сочетании с достоверным увеличением концентрации фактора роста эндотелия сосудов в периферической венозной крови позволяют предположить, что инфильтрация области шва аутоплазмой способствует более интенсивной неоваскуляризации раны на матке.

Поиск технологий для активации полноценной репарации тканей продолжается. С этой целью применяются такие методики как фибриновый криопреципитат (Стрижаков А.Н. и др., 2012), аргоноплазменная коагуляция тканей (Глухов А.А. и др., 2010), имплантация коллагеновой мембраны биоматериал «Коллост» (Айламазян Э.К., Андреева В.Ю., Кузьминых Т.У. и др., 2015), современные клеточные технологии (Пекарев О.Г., 2017). От всех предложенных на сегодня методик стимуляции регенерации применение тромбоцитарной аутоплазмы принципиально отличается тем, что ТАП является производной собственной крови пациента. Так же, как и другие методики стимуляции регенерации, использование ТАП снижает воспалительную реакцию тканей, способствует более быстрой нормализации микроциркуляции, лучшей репарации тканей, снижает число послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений. Рубец формируется быстрее, характеризуется признаками морфологической полноценности. Однако применение тромбоцитарной аутоплазмы в клинической практике – это простой, безопасный, минимально инвазивный и недорогой способ стимуляции процессов регенерации тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенного клинико-экспериментального исследования, можно заключить, что применение тромбоцитарной аутоплазмы при операции кесарева сечения позволяет ускорить процесс репаративной регенерации миометрия в области рубца.

ВЫВОДЫ

1. Создана экспериментальная модель восстановления матки с использованием тромбоцитарной аутоплазмы при операциях у самок кроликов. Для тканей матки, инфильтрированной ТАП, характерны выраженная экспрессия маркеров гладкомышечных клеток при иммуногистохимическом исследовании, более упорядоченное расположение клеточных элементов миометрия и меньшая выраженность воспалительной реакции. Рубец на матке у самок кроликов на 30-е

сутки можно отнести к морфологически сформированному, в то время как при использовании традиционной методики ушивания матки выявлялись созревающие молодые миоциты, которые находились в процессе дифференцировки.

2. Разработана и апробирована в клинической практике модификация восстановления матки при кесаревом сечении с использованием тромбоцитарной аутоплазмы. Метод прост в исполнении, не увеличивает длительность операции и величины кровопотери. Инфильтрация области шва ТАП, введенной с целью стимуляции регенерации раны на матке, не вызывает воспалительной реакции у женщин в послеоперационном периоде и не приводит к возникновению осложнений кесарева сечения. Эхографически сопровождается отсутствием гематом в области шва, ускорением инволюции матки в ранние сроки кесарева сечения и снижением ультразвуковых признаков несостоятельности рубца в 4,5 раза на поздних сроках.

3. Гемоциркуляторные изменения под влиянием ТАП, характеризуются снижением индексов периферического сосудистого сопротивления в сосудах матки в области шва (на 15,9%) и улучшением кровотока в ранние сроки кесарева сечения, хорошей васкуляризацией миометрия в области рубца у 97,5% пациентов через 3 месяца после операции.

4. Ангиогенез у пациенток с использованием тромбоцитарной аутоплазмы характеризуется повышением проангиогенной активности в сыворотке крови с увеличением содержания фактора роста эндотелия сосудов в VEGF в 1,6 раза и увеличением содержания фактора роста фибробластов на 25%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для создания полноценного рубца на матке рекомендуется применение тромбоцитарной аутоплазмы при операции кесарева сечения. Метод прост в исполнении, не увеличивает длительность операции. Введение ТАП не приводит к развитию побочных реакций, не вызывает аллергии и является безопасным в плане трансмиссивных инфекций.

2. Гидросонография матки в сочетании с доплерометрией кровотока в сосудах матки информативна для оценки состояния рубца после кесарева сечения и может проводиться при планировании беременности.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Габидуллина Р.И. Морфологические особенности заживления рубца на матке при использовании метода плазмолифтинга в эксперименте / Р.И. Габидуллина, Э.Р. Гайнутдинова, А.А. Галеев, П.Н. Резвяков, С.В. Федотов, О.Г. Певнев // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Том 6. – Выпуск 5. – С. 23–28 (**перечень ВАК РФ**).

2. Габидуллина Р.И. Методика плазмолифтинга при лапароскопическом доступе в эксперименте / Р.И. Габидуллина, Э.Р. Гайнутдинова, А.А. Галеев, С.В. Федотов, И.Р. Галимова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Том 7. – приложение 2. – С.56–59 (**перечень ВАК РФ**). .

3. Гайнутдинова Э.Р. Применение методики плазмолифтинга в акушерстве и гинекологии / Э.Р. Гайнутдинова // «Неотложная помощь в современной многопрофильной медицинской организации: проблемы, задачи, перспективы развития»: материалы II Всероссийской научно-практической конференции по организационным и клиническим разделам неотложной помощи. – Казань, 2014. –25 с.

4. Габидуллина Р.И. Экспериментальная оценка методики плазмолифтинга при лапароскопическом доступе / Р.И. Габидуллина, Э.Р. Гайнутдинова, А.А. Галеев, С.В. Федотов // Журнал Международной медицины. – 2015. – Т.12. – №1. – С. 22–24.

5. Гайнутдинова Э.Р. Влияние богатой тромбоцитами аутоплазмы на процессы васкуляризации шва на матке после операции кесарево сечение / Э.Р. Гайнутдинова, Р.И. Габидуллина, А.А. Галеев, А.Т. Шайхетдинова, О.Н. Михайлова, Д.И. Марапов, С.В. Федотов, А.М. Маханова // Практическая медицина. – 2017. – № 7 (108). – С. 62–66 (**перечень ВАК РФ**).

6. Гайнутдинова Э.Р. Анализ клинико-лабораторных показателей в ранние сроки после кесарева сечения при местном использовании тромбоцитарной аутоплазмы / Э.Р. Гайнутдинова, А.М. Маханова // Журнал «Трансляционная медицина». – 2018. – приложение № 3 . – С. 53–54.