

На правах рукописи

РЫМАШЕВСКИЙ МИХАИЛ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**Профилактика осложнений хирургического лечения миомы матки
при доношенной беременности**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Рымашевский Александр Николаевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Набока Юлия Лазаревна

Официальные оппоненты:

Кира Евгений Федорович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (г. Москва)

Куценко Ирина Игоревна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (г. Краснодар)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2020 года в _____ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России и на сайте www.volgmed.ru, а с авторефератом - на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Миома матки (ММ) - наиболее распространенное доброкачественное новообразование гладкой мускулатуры матки, занимающее лидирующие позиции в структуре опухолей малого таза женщин репродуктивного возраста (Ю.Э. Доброхотова, 2018; E.A. Stewart, 2015; 2017; L.A. Wise, 2016; O. Yu, et al, 2018).

Медицинскую и социальную значимость данного заболевания определяет частота гистерэктомий, достигающая 50-70% во многих странах мира, ведущих к утрате репродуктивной функции, снижению качества жизни (Л.В. Адамян и соавт., 2015; Ю.Б. Курашвили и соавт., 2015; С.А. Леваков, Е.И. Боровкова, 2015; Л.Ф. Можейко, 2018; V. Carranza Mamane, 2015; S.S. Singh, L. Belland, 2016).

Степень разработанности темы. По-прежнему неоднозначными остаются вопросы лечения, сроков и способов родоразрешения пациенток с ММ. Показания к выполнению миомэктомии во время беременности также до конца не определены. Данные С.Н. Буяновой и соавторов (2014) свидетельствуют, что оптимальным для плановой миомэктомии является срок беременности 14–16 недель. Н.И. Крюкова (2014) рекомендует производить консервативную миомэктомию во время беременности в сроки 16-19 недель.

В 1989 г. С.А. Burton, D.A. Grimes, С.М. March представили результаты 13 миомэктомий во время КС, выполненных в США. Авторы пришли к выводу, что «плановая миомэктомия при КС безопасна и осуществима у отдельных пациенток». Ряд авторов, опубликовавших результаты своих исследований позднее, высказывались против миомэктомии (A. Malvasi, M. Stark, A. Tinelli, 2015). Метаанализ девяти исследований — 443 КС с симультанной миомэктомией и 639 оперативных родоразрешений женщин без ММ не представил окончательных сведений о безопасности миомэктомии во время КС из-за низкого уровня достоверности доказательств (D. Song et al., 2013).

К настоящему времени существуют два контрарверсионных воззрения. Одно из них раскрывает ряд преимуществ симультанной миомэктомии во время КС перед миомэктомией вне беременности: меньшая длина разреза на матке вследствие меньшего соотношения матка/опухоль; техническая простота выполнения, благодаря лучшей идентификации миоматозного узла (МУ) и его капсулы; эластичность тканей беременной матки, обеспечивающая наложение швов без чрезмерных усилий; сократительная способность матки и её физиологическая инволюция в послеродовом периоде, дополнительно снижающие риск кровотечения и образования гематом в зоне ложа миоматозного узла (ЛМУ) (R. Sparic, 2017). Другое же постулирует, что выполнение миомэктомии во время оперативного родоразрешения возможно только при строгом соблюдении ряда условий: достаточного уровня акушерского стационара, обеспеченного высоко-квалифицированными специалистами; взаимодействия служб переливания крови, гравитационной и сосудистой хирургии, лабораторной службы (M.B. Senturk, 2017).

По мнению В.Е. Радзинского и Г.Ф. Тотчиева (2014), В.И. Красно-

польского (2014) миомэктомия во время КС не противопоказана и при необходимости должна быть произведена с целью сохранения менструальной и репродуктивной функции женщины. М.А. Курцер и соавторы (2012) настаивают на необходимости симультанной миомэктомии во время КС при обнаружении узлов более 2 см в диаметре. По мнению F. Ghaemmaghami et al. (2017), миомэктомия неизбежна лишь при наличии узлов больших размеров, расположенных в нижнем сегменте матки, в то время как бессимптомные единичные миомы <2-3 см не требуют удаления. В противовес с этими рекомендациями исследования Lam S.J. et al. (2014), L. Doherty et al. (2014) демонстрируют более сдержанное отношение к абдоминальному родоразрешению беременных с ММ и расширению объема операции во избежание осложнений симультанных вмешательств.

Ряд авторов считает, что при КС с симультанной миомэктомией следует профилактически применять антибиотики широкого спектра действия (Ю.Э. Доброхотова, 2018). А.Е. Самсонов и соавторы (2013) приводят убедительные данные об эффективности антибиотикопрофилактики посредством однократного интраоперационного введения препаратов группы фторхинолонов. С.Ф. Торубаров (2016) рекомендует превентивную антибиотикотерапию в послеоперационном периоде только при больших объемах операции, обусловленных размерами узлов. По данным A.J. Kim et al. (2019) частота послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений без интраоперационной антибиотикопрофилактики увеличивается трехкратно.

В постантибиотиковую эру (ВОЗ, 2014), эпоху антибиотикорезистентности (Постановление Правительства РФ, 2017) этот вопрос является не менее значимым, чем предотвращение интраоперационных осложнений. Стерил ли узел? Его ложе? Как соотносятся микробиота влагалища, МУ и его ложа? В 2012 г. проект «Human Microbiome Project» ([www/human-microbiome.org](http://www.human-microbiome.org)) охарактеризовал состав микробиома некоторых биотопов здоровых людей. Установлено, что микробный паттерн различных локусов организма, специфика микробных генов и ниш уникальна как для каждого биотопа, так и для каждого макроорганизма в целом. Полученные результаты сформировали фундамент последующих исследований микробиоты с целью дифференцировки нормальных и патологических состояний (K. Aagaard et al., 2012).

Результаты исследования пациенток с ММ вне беременности (Е.С. Никитина, 2014) продемонстрировали наличие микробной флоры в миоматозных узлах, их ложе и интактном миометрии. Однако, несмотря на значительную обсемененность данных локусов, гистологические и клинические признаки воспаления отсутствуют.

Таким образом, контраверсионные воззрения на проблему миомэктомии во время КС и неоднозначность подходов к профилактике интра- и послеоперационных осложнений после симультантных миомэктомий в акушерской практике определили цель настоящего исследования.

Цель исследования: улучшение исходов оперативного лечения миомы матки у пациенток с доношенной беременностью.

Задачи исследования:

1. Изучить течение и исходы беременностей у пациенток с миомой матки в сравнении с таковыми у условно здоровых женщин.
2. Оценить эффективность шва, предложенного для ушивания ложа миоматозного узла.
3. Исследовать микробиоту миоматозного узла, его ложа, интактного миометрия и влагалища у беременных и пациенток вне беременности.
4. Разработать алгоритм профилактики ранних и отсроченных осложнений кесарева сечения с симультанной миомэктомией.

Научная новизна исследования. Расширены представления о патогенезе инфекционно-воспалительных осложнений при миомэктомии. Впервые проведено сравнение микробиоты миоматозного узла, его ложа и интактного миометрия с аналогичными локусами у пациенток с миомой матки вне беременности. Показано, что наличие микрофлоры в узле, ложе и интактном миометрии не определяет обязательного развития воспалительного процесса.

Теоретическая и практическая значимость. На основании полученных данных о характере и локусе обитания различных таксонов микроорганизмов разработан комплекс противоинфекционных мероприятий, включающий персонифицированный подход к антибиотикопрофилактике на основании исследования индивидуальной антибиотикочувствительности и ушивание ложа миоматозного узла по предложенной методике.

Установлено, что доминирующие таксоны микробиоты заднего свода влагалища чувствительны к карбапенемам, линезолиду, амоксициллин-клавулановой кислоте, что необходимо учитывать при назначении корректной интраоперационной антибиотикопрофилактики и проведении антибиотикотерапии в послеоперационном периоде.

Методология и методы исследования. В соответствии с целью и задачами разработан дизайн исследования, представленный на рисунке 1.

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов, комплексного подхода, включающего клинико-лабораторные, инструментальные, биохимические, статистические методы. Исследование одобрено на заседании Локального Независимого Этического Комитета ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол заседания ЛНЭК № 19/16 от 04.10.2016 г).

Работа выполнена в период с 2016 по 2019 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (зав. кафедрой — д.м.н., профессор А.Н. Рымашевский) и кафедры микробиологии и вирусологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (зав. кафедрой — д.м.н., профессор Ю.Л. Набока).

Проведен ретроспективный анализ (2013–2017 гг.) 136 историй болезни и родов, из которых 72 пациенткам с ММ была выполнена консервативная миомэктомия вне беременности (I группа). Во II группу вошли 64 пациентки

без ММ, родоразрешенные посредством КС в сроках 38–40 недель.

III группа (проспективное наблюдение) представлена 21 пациенткой, у которых течение беременности было ассоциировано с ММ, родоразрешенных КС в сроки доношенной беременности.



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Критерии включения пациенток в исследование:

I группа:

– наличие ММ по данным УЗИ;

- локализация миоматозных узлов: интерстициально-субсерозная, субсерозная;
- размер узла более 5 см;

II группа:

- родоразрешение в сроке 38 – 40 недель путем КС;
- показания к операции: неправильное положение и предлежание плода, общеравномерносуженный таз (ОРСТ) II и большей степени сужения, миопия высокой степени, наличие двух и более послеоперационных рубцов на матке;
- одноплодная беременность.

III группа:

- локализация миоматозных узлов: интерстициально-субсерозная, субсерозная;
- размер узла более 5 см;
- родоразрешение в сроках 38 – 40 недель путем КС;
- одноплодная беременность;
- согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения пациенток из исследования:

- специфические инфекционные заболевания (ВИЧ-инфекция, сифилис, гепатит В и С, туберкулез);
- любая соматическая патологии в стадии декомпенсации;
- антибиотикотерапия менее, чем за один месяц до исследования;
- санация влагалища менее, чем за один месяц до исследования;
- субмукозная миома матки;
- излитие околоплодных вод (для I и III групп)
- отказ женщины от участия в исследовании.

Обследование пациенток проводили согласно приказу МЗ РФ 572н от 1 ноября 2012г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий)», согласно рекомендациям ВОЗ для систем здравоохранения по вопросам политики и практики (Женева, 2012г).

Перед исследованием каждая пациентка была информирована о своем диагнозе, необходимых методах обследования и лечения, возможных осложнениях и последствиях оперативного лечения и поставлена в известность о включении её в научное исследование. Все пациентки собственноручно подписали добровольное информированное согласие.

Сбор анамнестических данных включал жалобы, изучение наследственного и семейного анамнеза, генеративной функции, сведения о наличии соматической патологии, гинекологических заболеваниях, операциях.

Проводили измерение антропометрических показателей, определяли тип телосложения, оценивали состояние органов и систем, стандартное гинекологическое обследование.

Всем исследуемым проводили общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определяли основные показатели гомеостаза.

При оценке лабораторных данных опирались на референсные значения из учебного пособия под редакцией А.М. Попковой (2007).

При поступлении всем пациенткам проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза.

Бактериологическое исследование проводили в соответствии с Методическими указаниями 4.2.2039-05 (2006). В I и III группах исследовали микробиоту заднего свода влагалища (ЗСВ), биоптатов миоматозного узла (МУ), ложа узла (ЛУ) и интактного миометрия (ИМ). Во II группе – ЗСВ.

Отделяемое ЗСВ забирали стерильным тампоном (HiCulture Transport Swabs / Alternative Thioglycolate Medium) и транспортировали материал в лабораторию в течение 30 минут. Для микроскопического исследования препараты окрашивали по Романовскому-Гимзе и Граму, используя (GramStains-Kit «HiMedia»). Бактериологическое исследование ОЗСВ осуществляли по методике В.В. Меньшикова (2009). Факультативно-анаэробные бактерии (ФАБ) культивировали на следующих питательных средах: HiCrome Aureus Agar Base, Blood Agar Base, MacConkey Agar, HiCrome Candida Differential Agar, HiCrome Klebsiella Selective Agar Base, HiCrome Enterococci Agar, Streptococcus Selection Agar. Неклостридиальные анаэробные бактерии (НАБ) культивировали на Rogosa SL Agar, Bifidobacterium Agar, Anaerobic Agar, Shaedler Agar, Bacteroides Bile Esculinum Agar, Shaedler Broth, среда Блаурокка. Аэробные и факультативно-анаэробные бактерии инкубировали в термостате (t^0 – 37 C) 24-48 часов, анаэробные – 48-72 часа, используя HiAnaerobic System – Mark III или VI с газовой смесью из (10% CO₂, 10% H₂, 80% N₂), или с применением AnaeroHiGas Pak. Выделенные микроорганизмы идентифицировали по морфо-тинкториальным, культуральным, биохимическим свойствам (энтеро-, стафило-, неферм-, анаэротэсты (Lachema, Чехия).

Чувствительность выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам различных групп определяли диско-диффузионным методом на агаровой среде Mueller Hinton в соответствии с методическими указаниями (4.2.1809-04 от 04.03.2004) с помощью стандартных дисков фирмы «HiMedia» (Индия).

Для бактериологического исследования биоптатов МУ, ЛУ интраоперационно производили забор тканей площадью 0,5x0,5см каждый, ткань ИМ - размером 0,1x0,5x0,5см. При наличии множественной миомы биопсия осуществлялась только из узлов, размеры которых были равны или превышали 5 см. Биоптаты помещали в промаркированные пластиковые пробирки «Eppendorf» с 1 мл тиогликолевого буфера и в течение 1 часа транспортировали в бактериологическую лабораторию. Биоптаты гомогенизировали в аппарате Becton Dickinson Medimachine System. Посев биоптатов проводили на расширенный набор питательных сред для культивирования ФАБ и НАБ, соответственно в аэробных и анаэробных условиях культивирования. Верификацию выделенных микроорганизмов проводили аналогично индентификации микроорганизмов, выделенным из ЗСВ.

Положения, выносимые на защиту:

1. У беременных с миомой матки достоверно ($p < 0,05$) выше частота «самопроизвольного аборта» и угрозы «позднего выкидыша» без прерывания беременности. Беременность достоверно чаще ($p < 0,05$) осложняется фетоплацентарной недостаточностью, синдромом задержки роста плода.
2. Миоматозный узел, его ложе и интактный миометрий не стерильны. Наличие микрофлоры не определяет развитие воспалительного процесса. Доминирующие таксоны микроорганизмов обладают наибольшей чувствительностью к карбапенемам (81,4%), амоксициллин-клавулановой кислоте (80,1%) и линезолиду (75,0%).
3. Разработанный алгоритм профилактики ранних и отсроченных осложнений кесарева сечения с симультанной миомэктомией улучшает исходы оперативного лечения миомы матки у пациенток с доношенной беременностью: предотвращает формирование расслаивающих гематом, несостоятельность швов на матке и достоверно снижает частоту гнойно-воспалительных заболеваний.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Статистические расчеты проводили с использованием STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США), MedCalc (версия 9.3.5.0) и Microsoft Excel с помощью параметрических и непараметрических критериев в зависимости от типа распределения анализируемых переменных.

Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами использовали параметрические критерии Стьюдента (t -критерий) для двух групп, однофакторный дисперсионный анализ (с апостериорными сравнениями по Стьюденту-Ньюману-Кьюлзу) для множественных сравнений непараметрические методы (Манна-Уитни и Краскала-Уоллиса).

Для сравнения категориальных и порядковых данных использовали критерий χ^2 . Корреляционный анализ выполняли методами Спирмена и Пирсона в зависимости от типа распределения переменных. Статистически значимыми считались различия и коэффициенты корреляции при $p < 0,05$. Результаты бактериологического исследования были рассмотрены в форме концентраций (количественный фактор) и встречаемости (бинарный фактор). Средние значения выделенных микроорганизмов представлены в виде Медиана [нижним и верхним квартилями]. Сравнение медиан концентраций в группах проводилось с помощью теста Краскала-Уоллиса (попарные апостериорные сравнения — с помощью метода Немени). Сравнение частот встречаемости бактерий в группах проводилось с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму. Различия признавались статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Проверка данных на нормальность распределения была выполнена с помощью теста Шапиро-Уилка. В качестве описательных статистик для концентраций определены средние и средние квадратические отклонения. Для оценки корреляций между показателями концентрации использовали коэффициент Пирсона, с участием порядковых — коэффициент Спирмена. Связь между качественным показателем и количественным (или порядковым) анализировали с помощью корреляции

гамма Гудмана. Корреляции признавали статистически значимыми на уровне $p < 0,05$. Расчёты выполняли в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Автором лично проведено обследование пациенток по установленному плану исследования, а также анализ медицинской документации. Самостоятельно выполнен сбор, обработка и анализ полученного материала, формулировка основных положений диссертационной работы.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании научно-координационного совета «Научно-организационные основы профилактики, диагностики и лечения важнейших заболеваний женщины, матери и ребенка» и кафедры акушерства и гинекологии №1 от 21 ноября 2019 года.

Основные положения работы доложены на: XI, XII Общероссийских семинарах «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2018; 2019), V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», III Общероссийском научно-практическом семинаре: «Репродуктивный потенциал России: донские сезоны».

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, 3 – в журналах, рецензируемых ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 129 страницах компьютерного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, списка сокращений, списка литературы. Работа иллюстрирована 5 рисунками и 68 таблицами. Список литературы состоит из 154 источников (74 отечественных и 80 иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенный анализ не выявил межгрупповых отличий по возрасту и росту пациенток, однако, масса тела исследуемых I группы была достоверно ниже ($p < 0,05$) по сравнению с пациентками II и III групп, что связано с беременностью у данной когорты исследуемых (Таблица 1).

Таблица 1 – Возраст и антропометрические показатели

Группы	Возраст (лет)	Масса тела (кг)	Рост (см)
I	31,42±5,82	68,92±13,24*■	166,25±5,34
II	29,64±5,19	83,25±13,91	165,57±6,99
III	33,33±5,74	82,13±17,60	164,71±7,06

*- $p_{I-II} < 0,05$; ■ - $p_{I-III} < 0,05$

Значимые отличия между группами выявлены для первичного бесплодия. Чаще ($p < 0,05$) инфертильность в анамнезе наблюдали в I и III группах, по сравнению со II. Остальные сравниваемые показатели достоверных отличий не имели (Таблица 2).

В III группе у 17 пациенток (80,9%) диагноз ММ был установлен до бе-

ременности, 4 женщины (14,1%) — вступили в беременность без миомы. Активный рост миоматозных узлов (более чем в 2,5 раза) за период беременности отмечен у 19 исследуемых (90,4%).

Таблица 2 – Структура гинекологических заболеваний

Группы	Гинекологические заболевания									
	Первичное бесплодие		Вторичное бесплодие		Эктопия шейки матки		Рубцовая деформация шейки матки		Полип цервикального канала	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	15	16,7	7	9,7	5	7,0	6	8,0	1	1,4
II	2	3,1*	0	-	6	9,0	5	8,0	0	-
III	5	9,7	0	-	2	9,5	0	-	1	4,8

*- $p_{I-II} < 0,05$; • - $p_{II-III} < 0,05$;

На момент операции у пациенток I и III групп размер миоматозных узлов составлял более 5 см в диаметре и статистически не отличался (Таблица 3).

Таблица 3– Характеристика миоматозных узлов

Группы	Средний размер (см)	p	Среднее количество	p
I	6,87±1,698	0,115	2,54±2,056	0,236
III	6,41±0,732		2,42±1,681	

Ни у одной пациентки не развились ишемия или некроз узлов, в связи с чем экстренных оперативных вмешательств во время беременности не потребовалось.

У беременных с ММ (III группа) отмечена статистически более высокая частота угрожающего самопроизвольного аборта и угрожающих преждевременных родов ($p < 0,05$). Однако, родоразрешение всех пациенток данной группы в сроке доношенной беременности, позволяет предположить гипердиагностику указанных нозологий. Сходная тенденция выявлена и при анализе частоты фетоплацентарной недостаточности (ФПН), превышавшей значения II группы на 19,3% и синдрома задержки роста плода (СЗРП) – на 9,6% соответственно (Таблица 4).

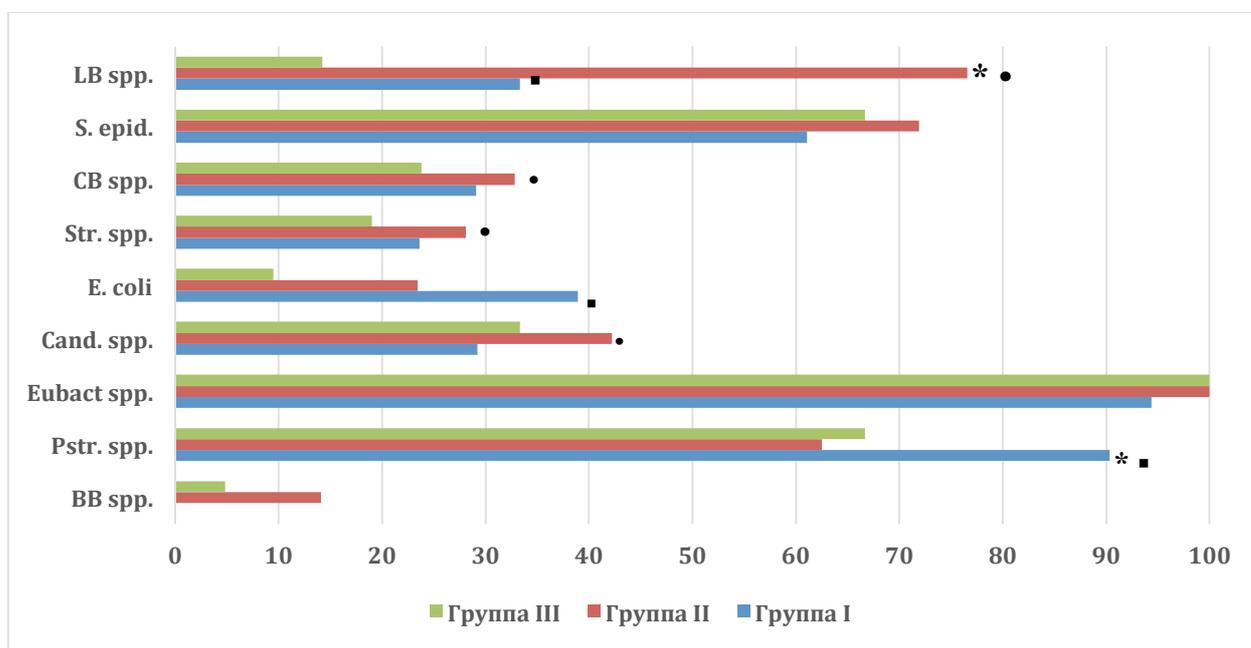
Таблица 4 - Осложнения течения беременности

Группы	Нозологическая форма							
	Угрожающий самопроизвольный аборт		Угрожающие преждевременные роды		ФПН		СЗРП	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
II	22	34,4	3	4,7	9	14,0	3	4,7
III	13	61,9•	9	42,9•	7	33,3•	3	14,3•

• - $p_{II-III} < 0,05$;

Исследование микробиоты ОЗСВ пациенток III группы выявило достоверно низкую частоту обнаружения *Lactobacillus* spp. (LB spp.), *Corynebacterium* spp. (CB spp.), *Bifidobacterium* spp. (BB spp.), *Streptococcus* spp. (Str. Spp.) и *E.coli* ($p < 0,05$), по сравнению со II группой (Рисунок 1).

Схожие изменения микробиоты отмечены и в I группе. Значимо более высокой, по сравнению со II и III группами была частота обнаружения *Peptostreptococcus spp* (Pstr.spp).



*- pI-II<0,05 • - pII-III<0,05 ■ - pI-III<0,05

Рисунок 1 - Сравнение частот обнаружения микроорганизмов, верифицированных во влагалище пациенток исследуемых групп

Попарное сравнение средних уровней концентраций бактерий, верифицированных во влагалище пациенток исследуемых групп выявило статистически значимые различия по концентрации *CB spp.* в парах групп: во II группе с I группой, в I группе с III группой (Таблица 5).

Таблица 5 - Уровни концентраций бактерий, верифицированных во влагалище у пациенток исследуемых групп (колониеобразующие единицы, медиана, верхний и нижний квартили 25%;75%)

Группы	LB spp.	BB spp.	CB spp.	St. epid	Str. spp.	E. coli	Cand. spp.	Eubact. spp.	Pstr. spp.
I	$\frac{4}{[2;5]}$	0	$\frac{4^*}{[4;4]}$	$\frac{3}{[3;3]}$	$\frac{2}{[2;2]}$	$\frac{3}{[3;5]}$	$\frac{6}{[2;6]}$	$\frac{7}{[4;8]}$	$\frac{3}{[2;6]}$
II	$\frac{4,5}{[2,5;6]}$	$\frac{2}{[1;6]}$	$\frac{3}{[2;3]}$	$\frac{3}{[2;4]}$	$\frac{3,5}{[1;6]}$	$\frac{3,5}{[3;6]}$	$\frac{6}{[3;6]}$	$\frac{6}{[4;7]}$	$\frac{4}{[2;6]}$
III	$\frac{6}{[2;6]}$	$\frac{6}{[6;6]}$	$\frac{3^{\bullet}}{[2;3]}$	$\frac{3}{[2;5]}$	$\frac{5}{[3,5;6,5]}$	$\frac{4,5}{[3;6]}$	$\frac{6}{[3;6]}$	$\frac{7}{[6;8]}$	$\frac{3,5}{[2;7]}$

Числитель – Медиана (КОЭ/г), Знаменатель – нижний, верхний квартиль

*- pI-II<0,05; • - pI-III<0,05

Данные микроорганизмы являются нормальными симбионтами влагалищного биотопа, но при нарушении эволюционно сложившегося баланса они могут выступать потенциальными патогенами и вызвать послеопераци-

онные осложнения, поскольку обладают полным арсеналом различных факторов патогенности. Возможно, что обнаруженные в III группе высокие концентрации *LB spp.* и *BB spp.* «сдерживают» потенциально вирулентные возможности условно-патогенных микроорганизмов и, тем самым, обеспечивают равновесие симбионтных обитателей влагалищного биотопа.

Низкая частота выявления лактобацилл может свидетельствовать о формальном дисбиозе, но, с другой стороны, состав бактериальных сообществ индивидуален и может существенно отличаться как среди здоровых женщин репродуктивного возраста, так и внутри исследуемых когорт. Одной из важных функций *Lactobacillus spp.* является дотация во влагалищный биотоп перекиси водорода и молочной кислоты. Однако при дефиците лактобацилл их функции могут выполнять и другие представители симбионтной микрофлоры.

Косвенным подтверждением этому служит отсутствие жалоб и клинических признаков дисбиоза или локального воспаления у исследуемых пациенток. Полученные результаты также заставляют задуматься: являются ли изменения в количественном и/или качественном составе влагалищной микробиоты предшествующими миоме матки или же они следуют за развитием этого заболевания?

Полученные данные демонстрируют, что как физиологическое (здоровая беременность), так и патологическое состояния (миома матки вне или во время беременности) характеризуются своеобразными микробными композициями влагалищного биотопа. Проведенная иерархическая кластеризация полученных результатов по признакам частоты обнаружения и концентрации различных бактериальных таксонов во влагалище показала, что имеются микробные паттерны, характерные только для здоровых беременных, только для беременных с миомой матки и только для пациенток с миомой матки вне беременности.

При постановке индивидуальных антибиотикограмм доминирующих в ОЗСВ к различным группам антибиотиков выявлена множественная лекарственная устойчивость микроорганизмов к большинству тестируемых препаратов, применяемых в качестве эмпирической антибиотикотерапии (Рисунок 2).

Обращает на себя внимание отсутствие чувствительности большинства выделенных штаммов к цефалоспорином. У данного контингента исследуемых наиболее рациональными и эффективными препаратами были амоксициллин/клавулановая кислота, карбапенемы и линезолид.

Все пациентки II и III групп были родоразрешены КС в сроке доношенной беременности. В I группе показанием к операции была ММ, а во II и III группах — сопоставимая ($p > 0,05$) частота неправильного положения и предлежания плода (23,7% в III группе и 19,0% - во II), общеравномерно-суженный таз (ОРСТ) II и большей степени сужения (соответственно 30,9% и 28,7%), миопии высокой степени (14,1% и 14,3%), двух и более послеоперационных рубцов на матке (31,3% и 38,0%).

Все пациентки, согласно письму МЗ РФ от 6 мая 2014 г. № 15-4/10/2-

3190, прооперированы под спинномозговой анестезией, выполненной под L3 позвонком иглой «Braun Spinocan» номером 27G. В качестве анестетика использовали Маркаин® Спинал 0,5% в дозе от 3,6 до 4 мл.

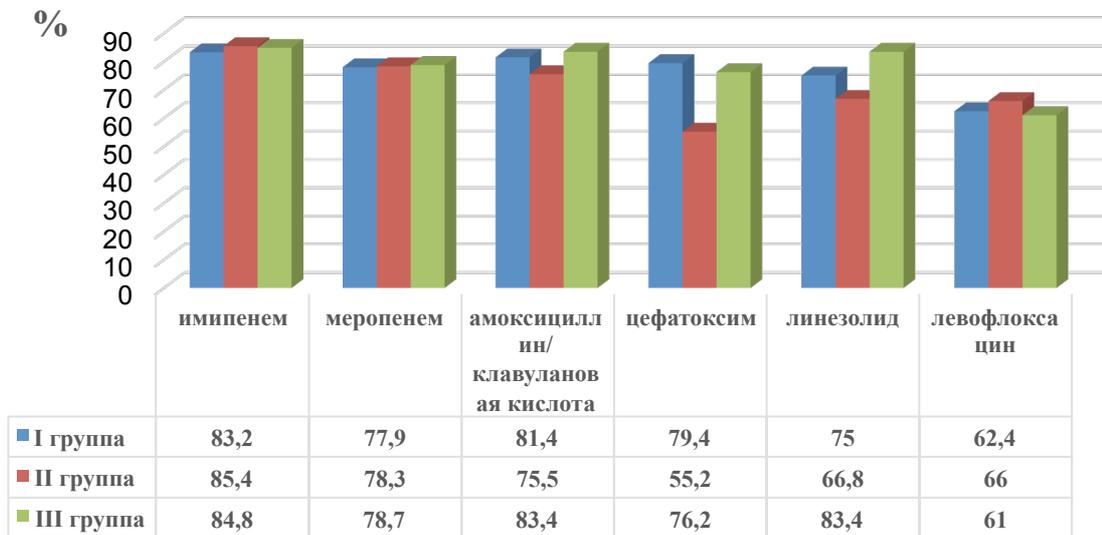


Рисунок 2 — Антибиотикочувствительность микроорганизмов, выделенных из влагалища пациенток III группы

Доступ в брюшную полость осуществляли разрезом по Пфанненштилю. Беременным II и III групп выполняли КС по Гусакову, на следующем этапе – миомэктомию (в III группе). Пациенткам I и III групп ЛУ ушивали по запатентованной методике, разработанной на кафедре акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Рисунок 3).

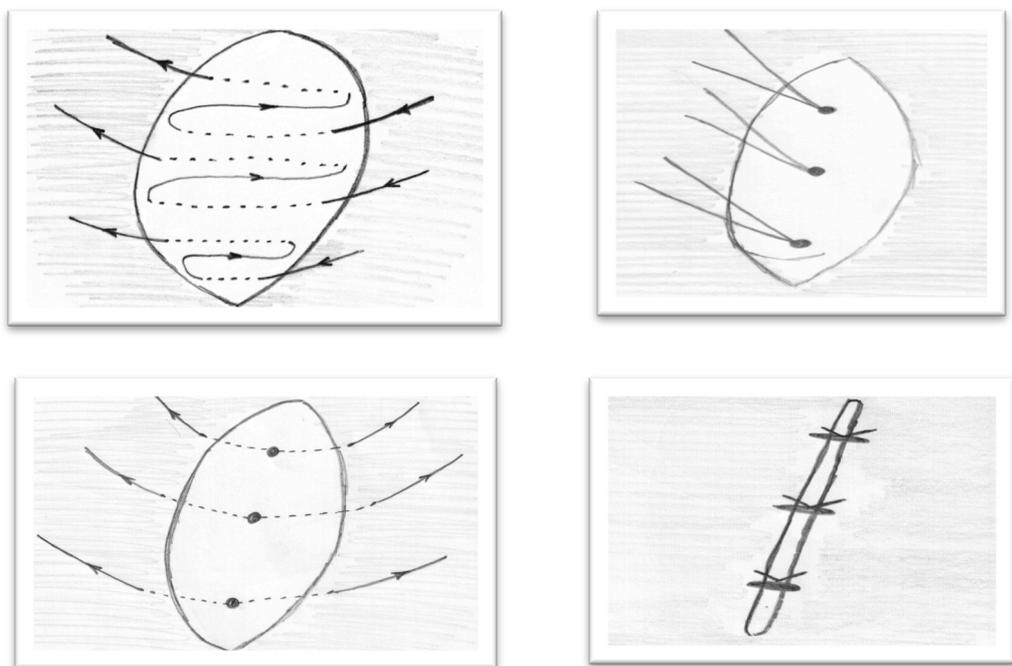


Рисунок 3 — Схема способа ушивания ложа миоматозного узла

Способ заключается в наложении отдельных Z-образных мышечно-мышечных швов с последующим наложением мышечно-серозных швов той же рассасывающейся синтетической лигатурой. При наличии нескольких МУ, миомэктомию выполняли последовательно с целью снижения объема кровопотери. Для контроля гемостаза брюшную полость дренировали.

Всем пациенткам исследуемых групп проведена антибиотикопрофилактика. В I группе, по данным медицинской документации, цефалоспорины III генерации применяли 65 больным (90,3%), 7 женщинам (9,7%) — цефалоспорины в сочетании с метронидозолом. Пациенткам II группы, согласно письму Министерства здравоохранения РФ от 6 мая 2014 г. N 15-4/10/2-3190, назначали цефалоспорины III генерации (цефатоксим) в дозе 2 гр. внутривенно за 30 минут до разреза на коже.

В III группе выбор препарата осуществляли по результатам индивидуальных антибиотикограмм за 30 минут до разреза на коже внутривенно аналогично II группе: у трех пациенток (14,3%) применяли цефалоспорины III генерации, у 18 (85,7%) — амоксициллин + клавулановую кислоту в дозе 1,2 гр.

В III группе интраоперационные осложнения (гипотония матки на фоне введения утеротоников) выявлены только у двух пациенток (9,5%): у одной - выполнена перевязка яичниковых и внутренних подвздошных артерий, у второй - наложены компрессионные гемостатические швы (по Радзинскому). Во II группе данные осложнения отсутствовали.

По объему кровопотери значимые различия выявлены во всех группах. Минимальный - зарегистрирован в I группе - $363,61 \pm 297,64$ мл, максимальный — у пациенток, перенесших симультанное вмешательство (III группа) - $923,33 \pm 152,42$ мл. Данные различия обусловлены объемом операции, поскольку «изолированное» КС как правило связано с меньшей кровопотерей ($624,22 \pm 77,15$ мл).

Наименьшая продолжительность операции отмечена во II группе — при изолированном КС ($39,92 \pm 6,75$ мин). В I группе таковая в среднем составляла $73,34 \pm 23,27$ мин. Наибольшей продолжительностью оперативного вмешательства была у пациенток III группы (КС с симультанной миомэктимией) - $110,83 \pm 29,60$ мин.

У всех пациенток в послеоперационном периоде отсутствовали нарушения в системе свертывания крови, кислородно-транспортной функции (сатурация не ниже 97%), поэтому переливания крови и её компонентов не потребовалось ни в одном случае.

У рожениц II и III групп средние значения массы тела новорожденных при рождении и выписке хотя имели достоверные отличия, но находились в пределах физиологической нормы (Таблица 6).

В первые сутки после операции показатели гемоглобина и эритроцитов ($128,66 \pm 12,76$ г/л и $4,30 \pm 0,42 \times 10^{12}/л$) во II группе были достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с III (соответственно $122,19 \pm 14,56$ г/л $4,04 \pm 0,64 \times 10^{12}/л$), что связано с различным объемом оперативного вмешательства. Уровень лейкоцитов крови у пациенток II ($10,31 \pm 3,18 \times 10^9/л$) и III

($9,46 \pm 1,27 \times 10^9/\text{л}$) групп достоверно не отличался ($p > 0,05$).

На 3-и сутки послеоперационного периода средние показатели гемоглобина и эритроцитов у пациенток III группы ($108,29 \pm 12,72$ г/л и $3,62 \pm 0,45 \times 10^{12}/\text{л}$) были значимо ниже ($p < 0,05$) по сравнению со II ($121,58 \pm 11,54$ г/л и $3,99 \pm 0,43 \times 10^{12}/\text{л}$).

Таблица 6 - Масса тела новорожденных при рождении и выписке из стационара

	Масса тела новорожденных при рождении (гр)	p	Масса тела новорожденных при выписке (гр)	p
II группа	$3635,94 \pm 462,86^{\bullet}$	0,031	$3717,34 \pm 378,42^{\bullet}$	0,004
III группа	$3297,62 \pm 360,72$		$3312,86 \pm 325,53$	

\bullet - $p_{II-III} < 0,05$;

В первые сутки послеоперационного периода повышение температуры тела отмечали у 9 (12,5%) пациенток I группы, у 14 (21,9%) - II и двух (9,5%) родильниц III группы (Рисунок 3).

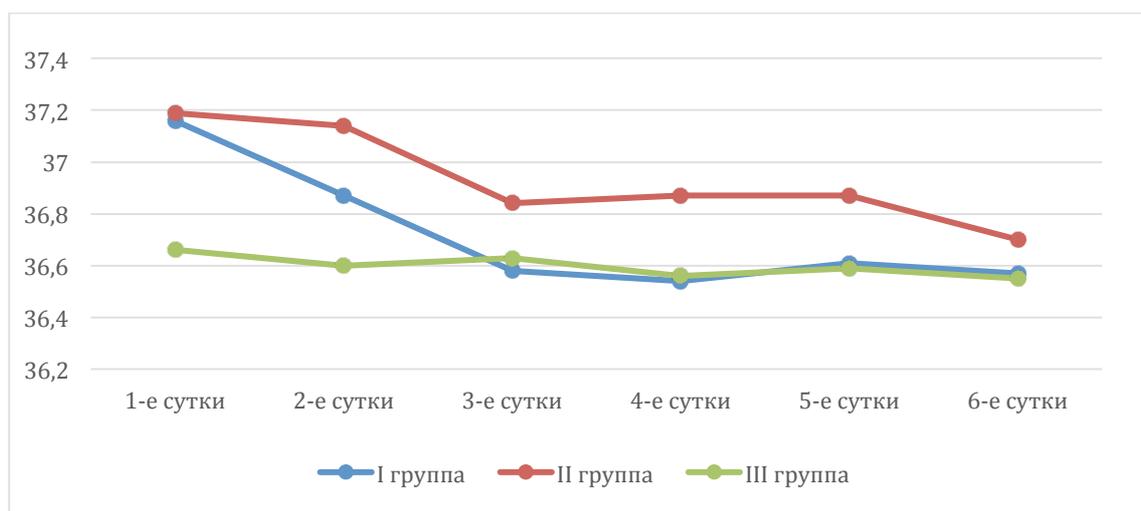


Рисунок 3 — Динамика температурной кривой у пациенток исследуемых групп

Достоверных отличий в продолжительности температурной реакции в исследуемых группах не выявлено. К третьим суткам послеоперационного периода регистрировали нормотермию (Рисунок

Применение разработанной методики ушивания ЛУ позволила ограничить интраоперационную кровопотерю, избежать переливания компонентов крови, несостоятельности швов, органонусящих операций.

Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения развились только у пациенток II группы (17,2%): у 8 - диагностирована лохиометра (72,8 %), у трех (27,2 %) - метрозэндометрит.

Тромбоэмболические послеоперационные осложнения профилактированы ранней активизацией пациенток без применения низкомолекулярных гепаринов.

Продолжительность пребывания в стационаре пациенток I группы была выше по сравнению с другими группами, но укладывалась в норму койко-дней для гинекологического стационара (Таблица 7).

Перинатальная заболеваемость во II и III группах была представлена только замедленным ростом и недостаточностью питания плода (P05).

Таблица 7 — Продолжительность пребывания пациенток в стационаре

Группа	Койко-день (сутки)
I	6,65
II	4,89
III	4,57

Статистически чаще данная нозология выявлена у новорожденных от матерей III группы, по сравнению со II (соответственно 9,5% и 1,6%, $p < 0,05$). Диагноз СЗРП во время беременности также достоверно чаще выявляли в группе беременных с ММ (III группа) (соответственно 14,3% в III группе и 4,7% - во II, $p < 0,05$). При этом, выявленная достоверно более высокая частота заболеваний перинатального периода во II и III группах не требовала перевода этих детей на второй этап выхаживания.

Микробиологическое исследование МУ, ЛМУ и ИМ обнаружило некоторые различия в видовом составе микробных сообществ и в частотах обнаружения отдельных родов микробиоты, как внутри одной группы, так и при межгрупповом сравнении (Таблица 8).

Таблица - 8 Сравнение частот обнаружения микроорганизмов, верифицированных в миоматозных узлах, их ложе и интактном миометрии у пациенток I и III групп

Микроорганизмы	Частота обнаружения (%)					
	I группа			III группа		
	МУ	ЛМУ	ИМ	МУ	ЛМУ	ИМ
<i>E. faecalis</i>	0	0	100	9,5	9,5	100
<i>Bacteroides spp.</i>	23,6	13,9	23,6	33,3	42,8	42,8 [■]
<i>Eubact spp.</i>	0	5,5	0	23,8 [■]	19,0	23,4
<i>Fusobact spp.</i>	0	0	23,6	23,8 [■]	42,8 [■]	9,5
<i>P.str spp.</i>	29,2	38,9	5,5	23,8	14,3	9,5
<i>P.cocc spp.</i>	56,9 [■]	76,4 [■]	56,9 [■]	14,3	4,8	9,5
<i>P. spp.</i>	19,4	9,7	13,9	14,3	19,0	4,8

■ - $p^{III} < 0,05$

В МУ пациенток III группы из представителей ФАБ выявляли *E. faecalis* (9,5%). НАБ были представлены более широким, по сравнению с I группой спектром микроорганизмов – 6 таксонами (Таблица 8). Чаще в III группе по сравнению с I регистрировали *Bacteroides spp.*. В данном локусе выявлены *Eubacterium spp.* и *Fusobacterium spp.*, которые отсутствовали в МУ обследуемых I группы. В МУ пациенток I группы значимо чаще по сравне-

нию с III регистрировали *Peptococcus* spp. (Таблица 8). *Eubacterium* spp. и *Fusobacterium* spp. в данном локусе отсутствовали.

Микробный состав ЛМУ был сопоставим по родовым и/или видовым характеристикам с предыдущим локусом в обеих группах. ФАБ, аналогично МУ, были представлены лишь *E. faecalis* и только в III группе. Представителей НАБ - *Peptococcus* spp., как и в МУ, значимо чаще выявляли в I группе (Таблица 8).

ИМ пациенток I и III в 100% случаев был колонизирован *E. faecalis*. Для ИМ обследуемых I группы сохраняется тенденция увеличения ($p < 0,05$) частоты обнаружения *Peptococcus* spp., выявленная как для МУ, так и для ЛМУ. В III группе более высока ($p < 0,05$) частота обнаружения *Bacteroides* spp., а также выделены *Eubacterium* spp., отсутствующие в изучаемом локусе пациенток I группы (Таблица 8).

Полученные результаты прежде всего убедительно доказывают не стерильность исследуемых локусов и демонстрируют наличие в каждом из них собственной микробиоты. Характерной особенностью для каждой из таковых является не только низкое видовое разнообразие колонизирующих условно-патогенных представителей, но и полное отсутствие в них лакто- и бифидобактерий. Немаловажно, что при относительной однородности микробного состава исследуемых локусов, наибольший уровень обсемененности биоптатов, а также более высокая частота выделения различных видов бактерий характерны именно для беременных пациенток с ММ (III группа).

Сравнительный анализ корреляционных связей между микроорганизмами, идентифицированными в МУ, ЛМУ и ИМ у пациенток III группы показал 9 статистически значимых связей между МУ и ЛМУ (Таблица 9).

Таблица - 9 Значимые корреляционные связи между микроорганизмами, верифицированными в миоматозных узлах, их ложе и интактном миометрии у пациенток III группы

Микроорганизмы	МУ/ЛМУ		МУ/ИМ		ЛМУ/ИМ	
	Коэфф. Спирмена	р	Коэфф. Спирмена	р	Коэфф. Спирмена	р
<i>P. spp. & P. spp.</i>	0,53	0,0135	-	-	0,74	0,0001
<i>P. spp. & Pst spp.</i>	-	-	0,52	0,0167	-	-
<i>Eubact spp. & P.spp.</i>	-	-	0,55	0,0094	-	-
<i>Eubact spp. & Eubact spp.</i>	0,54	0,0110	0,56	0,0082	0,71	0,0003
<i>Eubact spp. & Bacteroides spp.</i>	-0,46	0,0345	-	-	-	-
<i>Fusobac spp. & Fusobact spp.</i>	0,69	0,0006	-	-	-	-
<i>Pst spp. & Pst spp.</i>	0,79	0,0002	0,47	0,0312	0,61	0,0035
<i>Bacteroides spp. & Bacteroides spp.</i>	0,56	0,0087	-	-	0,54	0,0106
<i>Bacteroides spp. & Pst spp.</i>	-	-	0,45	0,0421	-	-
<i>Enterococcus spp. & Enterococcus spp.</i>	1,00	0,0001	-	-	-	-
<i>Enterococcus spp. & Pcocс spp.</i>	0,72	0,0002	-	-	-	-
<i>Pcocс spp. & Pcocс spp.</i>	0,61	0,0035	0,75	0,0001	-	-

Между различными таксонами, идентифицированными в МУ и ИМ таковых было меньше (6 взаимосвязей). Корреляционный анализ, проведенный между различными родами микроорганизмов, верифицированных в ЛМУ и ИМ выявил только 4 значимых взаимосвязи.

У пациенток с ММ вне беременности (I группа) значимых взаимосвязей между различными родами микроорганизмов, выделенных из МУ и ЛМУ, также как и между МУ и ИМ было меньше, по сравнению с III группой (по 5 взаимосвязей). В ЛМУ и ИМ как и в III группе пациенток корреляционных связей было 4 (Таблица 10).

Таблица - 10 Значимые корреляционные связи между микроорганизмами, верифицированными в миоматозных узлах, их ложе и интактном миометрии у пациенток I группы

Микроорганизмы	МУ/ЛМУ		МУ/ИМ		ЛМУ/ИМ	
	Коэфф. Спирмена	p	Коэфф. Спирмена	p	Коэфф. Спирмена	p
P. spp. & P. spp.	0,67	0,001	-	-	0,74	0,0001
P. spp. & Pcocс spp.	-	-	-0,52	0,015	-	-
Pst spp.& Pst spp.	0,72	0,001	0,65	0,002	0,61	0,0035
Pst spp.& Pcocс spp.	-	-	-	-	0,48	0,027
Bacteroides spp. & P. spp.	0,58	0,006	-	-	0,73	0,001
Bacteroides spp. & Pcocс spp.	-0,48	0,026	0,48	0,026	-	-
Pcocс spp.& P. spp.	-	-	0,48	0,026	-	-
Pcocс spp.& Pcocс spp.	-0,44	0,047	0,75	0,0001	-	-

Таким образом, полученные результаты не установили значимого взаимовлияния между идентифицированными микроорганизмами МУ, ЛМУ и ИМ. Однако верификация различных таксонов микроорганизмов в этих локусах является основой для рациональной антибиотикопрофилактики и детализации её вариантов, особенно в ситуациях со смещенным равновесием влагалищной микроэкологии при беременности, ассоциированной с ММ.

Определенный интерес вызвала оценка взаимосвязи микробных представителей, верифицированных в МУ, ЛМУ и ИМ с симбионтами биотопа влагалища, поскольку выявление определенной тождественности микробного пейзажа может представлять возможности прогноза, а следовательно и резервы в снижении риска инфекционно-воспалительных осложнений после миомэктомии в акушерской и гинекологической практике.

Между микробными представителями исследуемых локусов и представителями микробиоты влагалища пациенток III группы выявлено 180 корреляционных связей, однако статистически значимыми были только 7 (3,9%) (Таблица 11).

У пациенток с ММ вне беременности (I группа) значимых взаимосвязей между идентифицированными микроорганизмами в МУ, ЛМУ, ИМ и в ОЗСВ было достоверно больше – 25 ($p < 0,05$) (Таблица 12).

Таблица - 11 Значимые корреляционные связи между выявленными микроорганизмами в миоматозном узле, ложе узла, интактном миометрии и заднем своде влагалища у пациенток III группы

Микроорганизмы	МУ/ЗСВ		ИМ/ЗСВ		ЛМУ/ЗСВ	
	Коэфф. Спирмена	р	Коэфф. Спирмена	р	Коэфф. Спирмена	р
P. spp. & E.coli	-	-	0,50	0,0021	-	-
Eubact spp. & E.coli	-	-	0,45	0,043	0,63	0,002
Pcocc spp. & Str spp.	0,51	0,018	-	-	-	-
Pcocc spp. & Pst spp.	0,46	0,034	-	-	-	-
Pcocc spp. & CB spp.	-	-	-	-	0,44	0,045
Pcocc spp. & Str spp.	-	-	-	-	0,48	0,026

Таблица 12 - Значимые корреляционные связи между микроорганизмами, верифицированными в миоматозном узле, ложе узла, интактном миометрии и заднем своде влагалища у пациенток I группы

Микроорганизмы	МУ/ЗСВ		ИМ/ЗСВ		ЛУ/ЗСВ	
	Коэфф. Спирмена	р	Коэфф. Спирмена	р	Коэфф. Спирмена	р
P.spp. & E.coli	0,67	0,001	-	-	-	-
P.spp. & S.epidermidis	-0,44	0,043	-0,73	0,001	-	-
P.spp. & Bacteroides spp.	0,67	0,001	-	-	-	-
P.spp. & CB spp.	-	-	-	-	0,51	0,017
P.spp. & E.coli	-	-	0,53	0,013	0,59	0,005
P.spp. & Pst spp. spp	-	-	0,48	0,036	-	-
Pcocc spp.& Str spp.	-	-	0,68	0,001	-	-
Pcocc spp. & Pst spp.	-0,48	0,027	-	-	-	-
Pcocc spp. & CB spp.	-	-	-	-	-	-
Pcocc spp. & Str. spp.	-	-	-	-	0,51	0,018
Pcocc spp. & Pcocc spp.	0,66	0,001	-	-	-	-
Pcocc spp. & Candida spp.	-0,50	0,022	-	-	-	-
Pcocc spp. & LB spp.	0,60	0,004	-	-	-	-
Pstr spp & LB spp.	-0,44	0,048	-	-	-	-
Pstr spp & Candida spp.	0,76	0,001	0,65	0,001	0,71	0,001
Pstr spp & S.epidermidis	-	-	-	-	0,62	0,002
Pstr spp & Str spp.	-	-	0,65	0,002	0,78	0,001
Pstr spp & E.coli	-	-	-	-	-0,58	0,006
Pstr spp & Pstr spp	-	-	-	-	-0,60	0,007
Bacteroides spp. & Pstr spp	0,46	0,047	-	-	-	-
Bacteroides spp. & Bacteroides spp.	0,58	0,006	-	-	-	-
Bacteroides spp. & S.epidermidis	-	-	-	-	-0,53	0,013
Bacteroides spp. & Eubact spp	-	-	-0,66	0,001	-	-

Обнаруженные значимые корреляции между микроорганизмами, идентифицированными в МУ, ЛМУ, ИМ с ассоциантами влагалищной микробиоты являются доказательством микробной связи исследуемых локусов. Все микроорганизмы, между которыми установлены значимые взаимосвязи являются симбионтными представителями микробиоты влагалища. Но заселив «новый» биотоп при отсутствии «сдерживающего» влияния молочнокислых бактерий, персистируя в обеднённых с точки зрения энергетических субстратов МУ, ЛМУ и ИМ, на фоне гомеостатического неблагополучия (железо-дефицитные анемии, кровопотеря) могут дебютировать в манифестации и поддержании инфекционно-воспалительного процесса. Полученные результаты также следует экстраполировать на когорту рожениц с ММ, которым может быть произведено экстренное КС.

Прогнозируя возможные инфекционно-воспалительные осложнения в послеоперационном периоде данным пациенткам оправдана рациональная антибиотикопрофилактика, эффективность которой доказана настоящим исследованием. Зная о наличии и количестве инфектов во влагалище в совокупности с другими риск-факторами инфекционно-воспалительных осложнений, хирург может сделать выбор – проводить антибиотикопрофилактику или нет.

Модифицирован комплекс мероприятий, позволивший избежать послеоперационных осложнений у исследуемых пациенток, требовавших оказания амбулаторной или стационарной медицинской помощи.

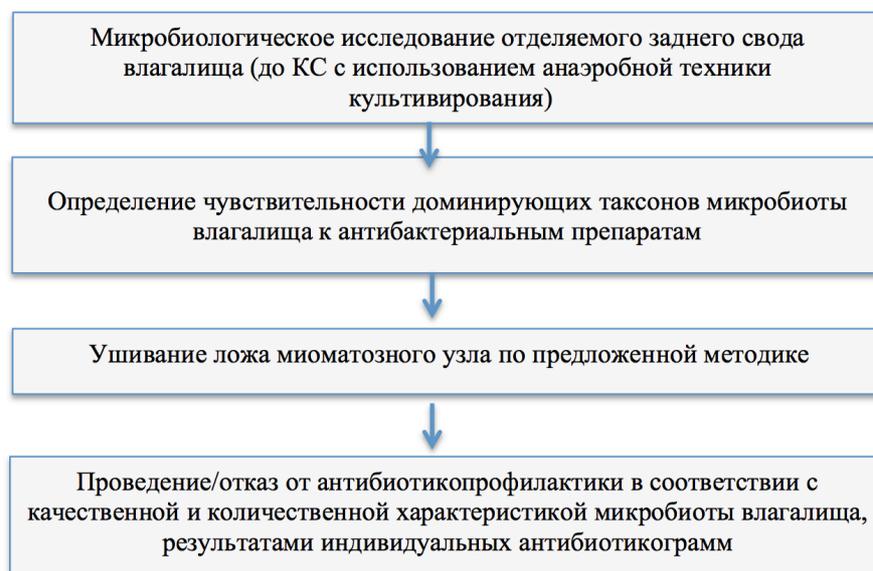


Рисунок 4 - Алгоритм профилактики ранних и отсроченных осложнений кесарева сечения с симультанной миомэктомией

Разработанный алгоритм, заключающийся в предоперационном и интраоперационном исследовании микрофлоры влагалища, МУ, ЛМУ и ИМ с последующим индивидуальным подбором антибактериального препарата,

симультанной миомэктомии с ушиванием ЛМУ по модифицированной методике, позволили в 100% сохранить пациенткам репродуктивный орган, удалить все миоматозные узлы, избежать тромбоэмболических, гнойно-воспалительных и прочих осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненной работы показано, что у пациенток с ММ во время и вне беременности МУ, ЛУ и ИМ не стерильны, а каждый из данных локусов имеет собственную микробиоту. Видовой состав и их количественные характеристики у пациенток с ММ во время и вне беременности во многом коррелируют с микробиотой влагалища, что подтверждает их взаимозависимость и обосновывает целесообразность бактериологического исследования ЗСВ, как при планировании КС с симультанной миомэктомией, так и перед органосохраняющими операциями на матке вне беременности.

Установленная множественная лекарственная устойчивость идентифицированных микроорганизмов к препаратам эмпирической антибактериальной терапии позволяет сделать акцент на необходимости оптимизации интраоперационной антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии путем ежегодного микробиологического мониторинга акушерско-гинекологических стационаров, предотвращающего бесконтрольное применение антибактериальных препаратов.

Эффективность предложенной методики ушивания ЛМУ в сочетании с рациональной антибиотикопрофилактикой и антибиотикотерапией, основанной на установлении индивидуальной чувствительности бактерий к антимикробным средствам, непосредственно связана с клинической практикой, поскольку значительно снижает частоту ранних и отсроченных послеоперационных осложнений.

Полученные результаты позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Беременность пациенток с миомой матки достоверно чаще ($p < 0,05$) осложняется угрожающим самопроизвольным абортом (61,9%), угрожающим поздним выкидышем (42,9%). Наличие миомы матки не приводит к увеличению частоты прерывания беременности на любом сроке.
2. Значимо чаще ($p < 0,05$) СЗРП I степени встречается у новорожденных от матерей с миомой матки (9,5%) по сравнению с данным показателем новорожденных от условно здоровых матерей (1,6%). ЗРП II и III степени новорожденных от матерей с миомой матки и без встречаются с равной частотой.
3. Длительность операции и объем кровопотери при симультанной операции (~110,83 мин; ~923,33 мл) достоверно выше ($p < 0,05$), чем при обычном кесаревом сечении (~39,92 мин; ~624,22 мл) ($p < 0,05$), однако объем кровопотери не достигает критических значений, не нарушает витальных функций и не требует гемотрансфузий.

4. Предложенный способ ушивания ложа миоматозного узла позволяет предотвратить частоту ранних (кровотечений, расслаивающих гематом) и отсроченных послеоперационных осложнений (несостоятельности швов, пельвиоперитонита).
5. Вагинальный биотоп беременных с миомой матки отличается сниженной частотой обнаружения ($p < 0,05$) *Lactobacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Bifidobacterium* spp., *E.coli* и более высоким уровнем концентрации *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp., *E.coli*, *Bifidobacterium* spp. по сравнению с аналогичными показателями здоровых беременных.
6. Микробиоты миоматозных узлов, их ложа и интактного миометрия у беременных и небеременных достоверно отличаются. В миоматозном узле беременных преобладают *Bacteroides* spp. (33,3%), у небеременных — *Peptococcus* spp. (56,9%). Разная частота идентификации в ложе миоматозного узла *Bacteroides* spp. (у беременных – 42,8%, у небеременных – 13,9%, в), *Fusobacterium* spp. (42,8% и 0%), *Peptococcus* spp. (соответственно 4,8% и 76,4%), а также в интактном миометрии - *Bacteroides* spp. (42,8% и 23,6%) и *Peptococcus* spp. (9,5% и 56,9%) является основанием для дифференцированного выбора профилактики послеоперационных/послеродовых инфекционных осложнений.

7. Разработанный алгоритм профилактики ранних и отсроченных осложнений кесарева сечения с симультанной миомэктомией, включающий наложение шва по предложенной методике и выбор/отказ от антибиотикопрофилактики, позволяет улучшить исходы оперативного лечения миомы матки у пациенток с доношенной беременностью.

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

1. Всем беременным пациенткам с ММ проводить превентивное бактериологическое исследование отделяемого заднего свода влагалища с использованием анаэробной техники культивирования.
2. По результатам микробиологического исследования отделяемого заднего свода влагалища рекомендуется построение индивидуальных антибиотикограмм для рационального подбора антибактериального препарата интраоперационной антибиотикопрофилактики или, по необходимости, - послеоперационной антибиотикотерапии.
3. При невозможности выполнения индивидуальной антибиотикограммы для эмпирической профилактики следует использовать эффективное сочетание амоксициллин + клавулановая кислота (~80,1%). При возникновении гнойно-воспалительных осложнений следует предусмотреть карбапенемы, линезолид: чувствительность к ним всей микрофлоры достигает ~92,3% и ~89,9% соответственно.
4. При выполнении КС с симультанной миомэктомией ЛМУ ушивать по предложенной методике, заключающейся в наложении отдельных Z-образных мышечно-мышечных швов с последующей перитонизацией ложа той же лигатурой из рассасывающихся синтетических нитей.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Наиболее перспективным направлением по проблематике диссертации следует считать аналогичные исследования во всех родовспомогательных учреждениях федеральных округов РФ, результаты которых позволят адаптировать протоколы периоперационной антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии для каждого акушерского стационара.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Микробиоценоз влагалища при миоме матки** / Е.С. Никитина, А.Н. Рымашевский, Ю.Л. Набока, М.А. Рымашевский, М.Л. Бабаева // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т.19. - №2. – С.104-107
2. **Микробиота влагалища и миоматозных узлов при доношенной беременности** / М.А. Рымашевский, Ю.Л. Набока, А.Н. Рымашевский и др. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2017. – Т.12. - №3. – 54-57
3. **Микробиота генитального тракта при доношенной беременности** / А.Н. Рымашевский, Ю.Л. Набока, М.В. Потапова, М.А. Рымашевский, А.Е. Волков, Е.С. Никитина // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т.20. - №2-2. – С.140-145
4. **Микробный пейзаж гениталий у пациенток с доношенной беременностью, ассоциированной миомой матки** / М.А. Рымашевский // Сборник материалов 5-й итоговой научной сессии молодых учёных РостГМУ.- 2018. - С. 49-51.
5. **Нить Ариадны** / А.Н. Рымашевский, М.А. Рымашевский // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. -2018.- №1 (44). С. 86–93

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ММ – миома матки
 КС – кесарево сечение
 МУ – миоматозный узел
 ЛУ – ложе миоматозного узла
 ИМ – интактный миометрий
 ФАБ – факультативные анаэробные бактерии
 НАБ – неклостридиальные анаэробные бактерии
 ФПН – фетоплацентарная недостаточность
 ЗРП – задержка роста плода
 ОЗСВ – отделяемое заднего свода влагалища
 КОЕ/т – колониеобразующие единицы на тампоне
 LB spp. – Lactobacillus spp.
 CB spp. – Corynebacterium spp.
 BB spp. – Bifidobacterium spp.
 Str spp. – Streptococcus spp.
 Pst spp. – Peptostreptococcus spp.
 Pcoc spp. - Peptococcus spp.
 P.spp. - Propionibacterium spp.
 Eubact spp. - Eubacterium spp.