

На правах рукописи

ОБОРНЕВ АЛЕКСАНДР ДМИТРИЕВИЧ

Особенности клиники, диагностики и хирургического лечения  
эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса

14.01.17 – хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2017 год

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Пищик Вадим Григорьевич**

**Официальные оппоненты:**

**Акопов Андрей Леонидович**

доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела торакальной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины

**Кузнецов Игорь Михайлович**

доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра госпитальной хирургии, доцент кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д212.232.60 на базе Санкт-Петербургского государственного университета по адресу: 199106, г. Санкт-Петербург, В.О., 21 линия, д.8а, Медицинский факультет, актовый зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. М. Горького и на сайте Санкт-Петербургского государственного университета (199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д.7/9, <http://spbu.ru>).

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

Ученый секретарь диссертационного совета

А.Н. Напалков

### Актуальность проблемы

Спонтанный пневмоторакс у женщин встречается существенно реже, чем у мужчин, составляя, по данным различных авторов, от 7,7-20% случаев (Nakamura H. et al., 1986). При этом среди причин пневмоторакса у женщин, помимо буллезной эмфиземы и лимфангиолейомиоматоза, описывают торакальный эндометриоз.

Впервые связь эндометриоза и рецидивирующего пневмоторакса у женщин отмечена Maurer и соавторами в 1958 году. В 1972 году G. Lillington и соавторы предложили термин «катамениальный» (греч. ежемесячный) для обозначения особой формы спонтанного пневмоторакса на фоне эндометриоза, склонного к множественным рецидивам и развивающегося в перименструальный период. На сегодняшний день все чаще используется термин «эндометриоз-ассоциированный пневмоторакс», поскольку признано, что катамениальный пневмоторакс является самым частым признаком синдрома эндометриоза плевральной полости (Bobbio A. et al., 2011; Veeraswamy A. et al., 2010; Nezhat S., 2010).

Несмотря на 50-летнюю историю данного заболевания, множество вопросов остаются неизученными вследствие малой распространенности и неверной диагностики катамениального пневмоторакса.

Нет единого мнения относительно сроков возникновения катамениального пневмоторакса (КП): некоторые авторы называют катамениальным пневмоторакс, развивающийся в период 72 часов до и 72 часов после начала менструаций (Roth T. et al., 2002), другие предлагают сроки 48 часов до и после начала менструаций (Grevy C., Andersen H., 1987), или 48-72 часа после начала менструаций (Blanco S., Hernando F., 1998). Не существует также единого мнения о распространенности данного заболевания. Ранее предполагалось, что встречается оно крайне редко (Shearin R., Norman H. 1974, Grevy C., Andersen H., 1987). По данным R. Shearin et al. (1974), катамениальный пневмоторакс выявлен в 5,6% случаев. Однако современные исследования показали, что частота катамениального пневмоторакса несравнимо выше. Так, по сообщению M. Alifano (2007), имеющего наиболее обширный опыт лечения данной патологии, из наблюдавшихся 114 женщин у 28 был установлен диагноз катамениального пневмоторакса, что составило 24,6%. Среди женщин, оперированных по поводу пневмоторакса, доля катамениального пневмоторакса составила 25-30% (Alifano M. et al., 2007). А P. Ciriaco с 1993 по 2008 год выявлено 10 случаев катамениального пневмоторакса (Ciriaco P., et al. 2008).

Спорными остаются вопросы патогенеза КП. При этом исследований, изучающих различные теории патогенеза синдрома торакального эндометриоза и, в частности, катамениального пневмоторакса, практически не проводится. Лечение катамениального пневмоторакса и предотвращение его рецидивов – еще менее изученная проблема. И хотя консервативное лечение эндометриоза рекомендуется абсолютным большинством авторов, подходы к хирургической составляющей остаются весьма разнообразными: от простого дренирования пневмоторакса до резекции диафрагмы и плеврэктомии (Nezhat . et al., 2014; Baysungur V. et al., 2011; Korom S. et al., 2004).

### **Цель исследования**

улучшение качества диагностики и результатов хирургического лечения больных с эндометриоз-ассоциированным пневмотораксом.

### **Задачи исследования**

1. Разработать экспериментальную модель эндометриоза диафрагмы на мелких лабораторных животных, чтобы проверить патогенетическую состоятельность теории возможности эндометриоидной имплантации в диафрагму.
2. Оценить частоту эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса и определить его долю в структуре спонтанного пневмоторакса у женщин.
3. Изучить особенности анамнеза, клинической картины спонтанного пневмоторакса на фоне эндометриоза, оценить роль сопутствующей гинекологической патологии.
4. На основании методов визуализации и интраоперационного осмотра изучить состояние легочной паренхимы и диафрагмы у пациенток с эндометриоз-ассоциированным пневмотораксом.
5. Исследовать особенности хирургического лечения больных эндометриоз-ассоциированным пневмотораксом, изучить структуру осложнений и частоту рецидивов в ближайшем и отдаленном периоде.

### **Научная новизна**

Впервые в Российской Федерации показана частота эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса среди женщин и выявлены его патогномоничные признаки.

Проанализирован самый большой в России клинический материал наблюдения и лечения женщин эндометриоз-ассоциированным пневмотораксом, сосредоточенный в руках одной хирургической группы, в результате чего разработаны алгоритмы диагностики и лечения этого редкого заболевания.

На мелких лабораторных животных создана экспериментальная модель, подтверждающая имплантационную теорию эндометриоза диафрагмы, что позволяет уточнить патофизиологические аспекты развития и течения эндометриоза диафрагмы и связанного с ним катамениального пневмоторакса.

### **Практическая значимость**

Подробно описаны клинико-анамнестические и морфологические признаки, позволяющие установить диагноз «эндометриоз-ассоциированный пневмоторакс».

Поскольку пневмоторакс может оказаться единственным проявлением экстрагенитального эндометриоза, его достоверная диагностика будет способствовать улучшению репродуктивного здоровья граждан РФ.

На основании оценки отдаленных результатов предложены оптимальные сочетания различных видов лечения эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса, позволяющие сократить время госпитализации, снизить частоту рецидивов и, таким образом, обеспечить оптимальное использование медицинских и социальных ресурсов.

Разработанная модель эндометриоза диафрагмы может быть использована при оценке инвазивных свойств эндометрия при разработке новых методов лечения эндометриоза.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Разработанная модель эндометриоза диафрагмы у мелких лабораторных животных иллюстрирует адгезивные и инвазивные свойства эктопированного эндометрия, а также его чувствительность к эстрогенам. Эта экспериментальная модель может использоваться в других работах, посвященных изучению экстрагенитального эндометриоза.
2. Эндометриоз-ассоциированный пневмоторакс преобладает в структуре вторичного спонтанного пневмоторакса у женщин репродуктивного возраста. Для этого вида пневмоторакса характерны правосторонняя локализация, рецидивирующий характер, средний возраст и наличие эндометриоза в анамнезе. Вместе с тем, в ряде случаев ЭАП является единственным проявлением эндометриоза.

3. Патогенетической основой и ведущим макроскопическим признаком ЭАП являются перфорации в сухожильном центре диафрагмы или эндометриоидные эктопии на висцеральной плевре. Причиной их формирования следует признать экстрагенитальный эндометриоз, что подтверждается гистологическими и иммуногистохимическими методами. При этом стандартная лучевая диагностика эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса затруднительна.
4. Для эффективного лечения эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса необходимо сочетание хирургического лечения в объеме устранения перфораций и видимых очагов эктопированного эндометрия с плевродезом и лекарственным лечением эндометриоза на период от 3 до 6 месяцев. Любые другие методы лечения, не включающие в себя лекарственную терапию или разобщение брюшной и плевральной полости приводят к существенно большему числу рецидивов пневмоторакса.

#### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертации доложены на симпозиуме «Эндовидеохирургия диафрагмы» (Санкт-Петербург, 2009), XIII Всероссийской конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина» (Санкт-Петербург, 2010), конференции "Торакальная хирургия" (Кировоград, Украина, 2010), конгрессе Международного Общества Миниинвазивной Кардиоторакальной Хирургии (Прага, 2013), на 2409 заседании Хирургического общества Пирогова (Санкт-Петербург, 2013). По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в которых изложены основные положения диссертационного исследования. Из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов научных исследований.

#### **Реализация результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практику диагностической и лечебной работы Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии «ГУЗ ГМПБ №2» г. Санкт-Петербурга, в лечебно-диагностический процесс отделения дифференциальной диагностики СПбНИИ Фтизиопульмонологии, в работу службы торакальной хирургии клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова, а также широко используются в материалах лекций и практических занятий в

курсе торакальной хирургии на кафедре госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

### Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, включающих 17 разделов, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа изложена на 125 страницах, иллюстрирована 11 таблицами и 52 рисунками. Список литературы включает 162 источника, из них 152 зарубежных.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы

Работа состояла из 2 частей: клинической и экспериментальной.



## **Характеристика больных**

Клиническая часть выполнена на основе ретроспективного анализа медицинской документации 237 женщин с диагнозом спонтанный пневмоторакс, проходивших лечение в ЦИПиТХ ГМПБ№2 с января 2004 по декабрь 2015 г.г. и в Службе торакальной хирургии КБ №122 им Л.Г. Соколова с января 2011 по декабрь 2015г.г. Среди этих пациенток оказалось 187 женщин репродуктивного возраста. Правосторонняя локализация отмечена у 161 (67,9%) женщины, левосторонняя – у 75 (31,6%), также имелся один случай двустороннего пневмоторакса (0,4%).

Критериями включения женщин в исследования были:

- репродуктивный возраст (наличие менструального цикла)
- выполнение диагностической торакоскопии (ДТ) или оперативного вмешательства для достоверной визуализации поверхности диафрагмы, поверхности легкого и париетальной плевры.

## **Техника выполнения диагностической торакоскопии**

ДТ выполнялась под местной анестезией с использованием 0,5% раствора новокаина на стороне пневмоторакса, в положении больного лежа на здоровом боку в условиях операционной. Макроскопические изменения в легочной паренхиме и плевральной полости, выявленные при ДТ, оценивали, используя классификацию Vanderschueren R. (1981).

**I тип** - отсутствие визуальной патологии

**II тип** - наличие плевральных сращений при отсутствии изменений паренхимы легкого

**III тип** - небольшие субплевральные буллы диаметром менее 2 см;

**IV тип** - крупные буллы, более 2 см в диаметре.

## **Виды оперативных вмешательств**

Оперативное лечение при первичном обращении было проведено у 105 из 187 женщин репродуктивного возраста. Показаниями к оперативному лечению служили: наличие буллезных изменений, выявленное при проведении ДТ, осложненное течение пневмоторакса (продолжающийся сброс воздуха или нерасправление легкого в течение 4 суток с момента дренирования, рецидивирующий пневмоторакс), При этом у 102 пациенток операция была проведена с использованием видеоторакоскопической техники. Из них видеоторакоскопия применялась в 99 (95,1%) случаях, а в 3 (2,9%) случаях операция проводилась с видео-поддержкой через миниторакотомный доступ.



Торакотомный доступ использовался в 2 случаях (1,9%). Во время операции, в зависимости от характера выявленных изменений, выполняли краевые и клиновидные резекции участков легких, содержащих буллы, пликацию булл, резекцию участков диафрагмы, содержащих патологические изменения, пластику резецированного купола диафрагмы полипропиленовой сеткой. Всем оперированным больным проводилось противорецидивное лечение в виде индукции плевродеза. Использовались следующие методы индукции плевродеза: костальная плеврэктомия (апикальная в 10 случаях, тотальная в 93 случаях), скарификация плевры марлевым тупфером в 1 случае.

Удаленные участки легочной ткани, париетальной плевры, диафрагмы подвергались гистологическому исследованию по общепринятой методике, а также частично иммуногистохимическому исследованию с определением рецепторов эстрогенов.

Операции заканчивали установкой в плевральную полость перфорированного дренажа до купола плевры.

Таким образом, группу исследования составили 179 женщин репродуктивного возраста с известным гинекологическим анамнезом, которым выполнялась ревизия плевральной полости при ДТ или интраоперационно. В этой группе у 30 женщин были обнаружены изменения диафрагмы (перфорации, очаги эндометриоза, дефекты «- ткань») или эндометриоидные импланты на париетальной или висцеральной плевре. У этих пациенток был установлен диагноз «Эндометриоз-ассоциированный пневмоторакс». У 149 женщин специфических изменений диафрагмы или плевры обнаружено не было, они составили группу контроля.

### **Оцениваемые параметры**

С целью поиска характерных особенностей катамениального пневмоторакса, в этих двух группах оценивались такие параметры как: связь развития пневмоторакса с началом менструаций, средний возраст пациенток, наличие рецидивов пневмоторакса, сторона развития пневмоторакса, средний объем коллапса легкого, наличие признаков другого заболевания в легком при рентгенографии, диагностической торакоскопии или интраоперационной ревизии, наличие булл, их размер и локализация, наличие дефекта легочной ткани, осложнения послеоперационного периода, среднее время стояния дренажа в послеоперационном периоде, средняя продолжительность сброса воздуха, а также особенности гинекологического анамнеза женщин (наличие

эндометриоза, его форма, лечение). Для определения достоверности различий между двумя группами использовался t-критерий Стьюдента для параметрических показателей и критерий корреляции Пирсона для качественных показателей. Обработка материала проводилась с использованием программного пакета Microsoft Excel 2003, программы IBM SPSS Statistics v.23.

### **Моделирование эндометриоза диафрагмы на лабораторных крысах**

С целью определения возможности создания патогенетической модели торакального эндометриоза на базе вивария НИИФП проведен хронический эксперимент с использованием 31 самки белой лабораторной крысы (*Rattus norvegicus*).

Для индукции эндометриоза проводилось подшивание участка резецированного рога матки к поверхности диафрагмы в надпеченочном пространстве. Для анестезии использовалось внутривентральное введение рометара в дозе 5 мг\кг и золетила в дозировке 10 мг\кг. После ревизии брюшной полости визуализировался левый рог матки.

На уровне его отхождения от тела матки проводилась его перевязка нитью викрил 4/0.

Рог резецировался, затем вскрывался вдоль. После этого, отсекалась часть рога, размерами 2x2мм.

Этот отрезок подшивался к абдоминальной поверхности правого купола диафрагмы в надпеченочном пространстве. Фиксация осуществлялась эндометрием к поверхности диафрагмы 2-3 швами.

Проводилась ревизия брюшной полости и культи рога матки с целью гемостаза. Гемостаз достигался прошиванием и перевязкой крупных сосудов или раздавливанием мелких. Мышцы и брюшина ушивались в один слой той же нитью непрерывным обвивным швом рассасывающейся полифиламентной нитью 4/0, затем таким же швом ушивалась кожа.

Животные были разделены на 3 группы:

1. группа индукции эндометриоза без гормональной стимуляции – 14 крыс
2. группа индукции эндометриоза со стимуляцией эстрогенами- 13 крыс
3. контрольная группа, животные без подшивания эндометрия к диафрагме, подвергавшиеся стимуляции эстрогенами -4 крысы.

01.03.2011 выполнена инъекция 0,03 мл 0,1% синестрола в/м 17 животным из 2 и 3 групп. По вышеописанной схеме проведена операция по подшиванию

участка эндометрия к поверхности диафрагмы у 6 животных из 1 группы, 02.03.2011 выполнена операция у 8 оставшихся крыс из этой группы.

03.03.2011 оперированы 17 животных из 2 и 3 групп, подвергавшиеся стимуляцией эстрогенами. В послеоперационном периоде 17 животным из 2 и 3 групп проводилось внутримышечное введение 0,1% синэстрола в дозе 0,03 мл еженедельно с 09.03.2011 по 30.07.2011.

Через 157 дней животные выведены из эксперимента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

### Результаты моделирования эндометриоза диафрагмы у крыс

В группе №1 из 14 животных, у 1 крысы выявлен поддиафрагмальный абсцесс в области операции, у 13 выявлялись сращения между печенью и диафрагмой, у 1 в толще сращения сформировалась киста с прозрачным содержимым около 0,2мл. При микроскопическом исследовании резецированных участков эндометрий выявлен в 9 случаях. В стенке кисты эндометрия не выявлено.

В группе №2 из 13 животных у 2 в зоне операции выявлены абсцессы без признаков прорыва в плевральную полость.

У оставшихся 11 крыс со стороны брюшной полости также макроскопически определялись сращения между диафрагмой и поверхностью печени, у 9 при резекции этих участков определялся пересаженный участок рога матки, а у 2 отмечалось наличие кист в зоне операции с прозрачным содержимым.

Микроскопически в этой группе эндометрий в зоне операции выявлен у 11 животных, в том числе, в стенке 2 кист выявлялись эндометриальные железы и строма.

Таблица 1 - Морфологические изменения, выявленные в эксперименте

Выявленные изменения		Группы животных	
		Без стимуляции	Со стимуляцией
Макроскопические	Абсцесс	1	2
	Спайки	12	9
	Спайки и кисты	1	2
Микроскопические	Эндометриальные железы	9	11
	Признаки инвазии в мышечный слой диафрагмы	0	4

Самой главной находкой в группе стимулированных животных явилась инвазия эндометрия в толщу диафрагмы.

Однако, сквозного прорастания диафрагмы ни у одного животного выявлено не было ни макро, ни микроскопически.

В группе №3 из 4 стимулированных животных признаков спонтанно развившегося эндометриоза выявлено не было, несмотря на гормональную стимуляцию. При ревизии брюшной полости в области малого таза и диафрагмы признаков эндометриозидных очагов не обнаружено.

Таким образом, отмечена жизнеспособность и даже признаки роста трансплантированных участков рока матки с сохранением эндометриальной выстилки и тенденцией к прорастанию в мышечный слой диафрагмы.

### **Клиническая картина эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса**

Группу эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса составили 30 женщин с достоверно определенными перфорациями в диафрагме, очагами эндометрия на диафрагме или плевре. В контрольную группу вошли 149 пациенток с достоверно определенным отсутствием специфического поражения диафрагмы, плевры или легкого. Средний возраст в группе эндометриоз-ассоциированного составил  $40,3 \pm 7,0$  года, в то время как в контрольной группе средний возраст составил  $31,8 \pm 9,1$  года. Таким образом, женщины с ЭАП были достоверно старше, чем пациентки контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

При этом, правосторонняя локализация пневмоторакса в группе исследуемых женщин с эндометриозидным его генезом встречалась в 93,3% случаев (28 женщин), а слева только в 6,7% (2 пациентки), что достоверно отличалась от таковой в контрольной группе, где справа пневмоторакс был выявлен в 64,4% случаев (96 пациенток) ( $p < 0,01$ ). Левосторонняя локализация пневмоторакса в контрольной группе составила 34,9% (52 случая). Также в контрольной группе имелся 1 случай двустороннего пневмоторакса (0,7%).

В группе женщин с эндометриозидным пневмотораксом рецидивирующий его характер был отмечен в 70,0% случаев (21 пациентка). У 9 пациенток из этой группы (30,0%) имелся всего один подтвержденный медицинской документацией эпизод пневмоторакса.

Среди женщин контрольной группы один эпизод спонтанного пневмоторакса был отмечен в 73,1% случаев (109 пациенток), рецидивирующий характер заболевания отмечен в 26,9% (40 женщин). В одном случае имелся рецидивирующий двусторонний пневмоторакс.

Также представлялось интересным определить, связан ли эпизод развития пневмоторакса с менструациями. За перименструальный период был принят промежуток  $\pm 72$  часа от начала менструаций. Выявлено, что в группе эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса, его развитие приходилось на перименструальный период у 20 пациенток, что составило 66,7%. В контрольной группе пневмоторакс развивался в перименструальный период у 56 пациенток, что составило 37,6% случаев. Таким образом, почти половина эпизодов спонтанного пневмоторакса, не связанного с эндометриозом, развивается у женщин в перименструальный период (табл. 2).

Таблица 2 - Связь развития пневмоторакса с менструальным периодом

Группа	Перименструальный период				Всего	
	Да		Нет		Абс. число	%
	Абс. число	%	Абс. число	%		
ЭАП	20	66,7	10	33,3	30	100
Контроль	56	37,6	93	62,4	149	100
Всего	76	42,5	103	57,5	179	100

Если же рассмотреть группу женщин репродуктивного возраста с рецидивирующим правосторонним спонтанным пневмотораксом, то доля эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса будет доходить до 34,4% (рис. 1).

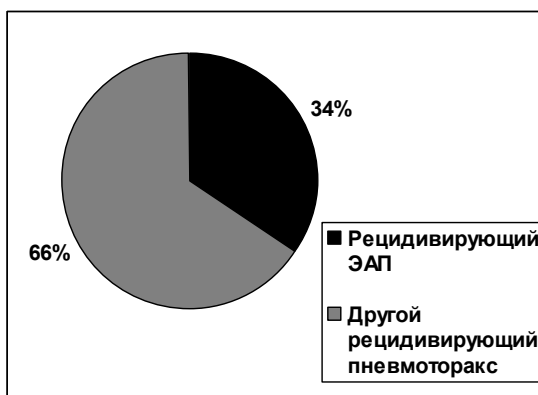


Рисунок 1 - Доля ЭАП среди рецидивирующего пневмоторакса у женщин репродуктивного возраста

### **Особенности диагностики**

При проведении рентгенологического исследования поступавших женщин оценивалась степень коллапса легкого на основании анализа рентгенограмм и заключений рентгенолога.

Достоверных статистических различий в объеме пневмоторакса получено не было ( $p < 0,5$ ).

Диагностическая торакоскопия проводилась у 21 пациентки с эндометриоидным пневмотораксом и у 117 пациенток из группы контроля. В таблицах 2 и 3 представлены изменения, выявленные в плевральной полости у двух групп пациенток.

Таблица 3 - Оценка состояния плевральной полости при ДТ

Группа	Стадия по Vanderschueren								Всего	
	1		2		3		4			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
<b>ЭАП</b>	12	57,2	5	23,8	4	19,0	0	0,0	21	100
<b>Контроль</b>	53	45,4	8	6,8	41	35,0	15	12,8	117	100
<b>Всего</b>	65	47,1	13	9,4	45	32,6	15	10,9	138	100

Таким образом, буллезные изменения в группе ЭАП встречались гораздо реже ( $p < 0,005$ ).

Таблица 4 - Выявленные специфические изменения при ДТ в группе ЭАП

Вид изменений	Число пациенток	%
Дефекты диафрагмы	6	42,9
Очаги эктопированного эндометрия	5	35,7
Дефекты и очаги	3	21,4
Итого	14	100

### **Гинекологический статус пациенток**

Достоверной разницы в продолжительности менструального цикла выявлено не было. По продолжительности менструаций также не было достоверных различий. У 15 пациенток (50%) с ЭАП были диагностированы различные

формы эндометриоза анамнестически. Из них, у 12 выявлен генитальный эндометриоз, у 3 – экстрагенитальный. Давность заболевания у этих женщин составила максимально до 13 лет, минимально 5 лет. Наличие внутригрудного эндометриоза подтверждено гистологически и иммуногистохимически у 13 пациенток. В исследуемой группе, диагноз эндометриоз впервые установлен при операции по поводу спонтанного пневмоторакса в 4 случаях. У 5 пациенток, не имевших гистологического подтверждения торакального эндометриоза, выявлены характерные для аденомиоза изменения по УЗИ малого таза в послеоперационном периоде. Таким образом, в этой группе эндометриоз диагностирован у 24 из 30 женщин, что составило 80,0%.

В контрольной группе эндометриоз в анамнезе отмечен только у 3 пациенток из 149, что составило 2,0%. Таким образом, эндометриоз различной локализации достоверно чаще встречался у женщин с катамениальным пневмотораксом ( $p < 0,001$ ).

### **Хирургическое лечение и его результаты**

Оперативное лечение проведено 28 женщинам из группы эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса и 94 пациенткам из контрольной группы. При ревизии плевральной полости во время операции мелкие буллы в верхней доле были выявлены лишь у 4 пациенток с катамениальным пневмотораксом (14,3%), в то время как в контрольной группе из 94 оперированных женщин буллы разного диаметра были обнаружены у 85 пациенток, что составило 90,4% этой группы. При этом, крупные буллы  $> 2$  см были обнаружены у 34 пациенток, что составило 36,2% от всех оперированных пациенток контрольной группы.

Таким образом, распределение больных по типам изменений в легочной ткани выглядело следующим образом:

Таблица 5 - Изменения в легком, выявленные при операции

Группы	Стадия по Vanderschueren интраоперационно			
	1	2	3	4
ЭАП	46,4%	39,3%	14,3%	0,0%
Контроль	3,2%	6,4%	54,2%	36,2%

Из 28 оперированных по поводу ЭАП женщин, дефекты диафрагмы были выявлены в 11 случаях. В 4 случаях были выявлены только эндометриоидные импланты на диафрагме или висцеральной плевре, при этом в одном случае имелось интрапаренхиматозный очаг эндометриоза в верхней доле легкого. В 13

случаях имелись как дефекты диафрагмы так и эндометриоидные импланты (табл. 6).

Таблица 6 - Изменения в легком, выявленные при операции в группе ЭАП

Специфические изменения в группе ЭАП							
Дефекты диафрагмы		Импланты на плевре		Дефекты диафрагмы и импланты		Всего	
Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
11	39,3	4	14,3	13	46,4	28	100

22 пациенткам с поражением диафрагмы выполнялась ее резекция с использованием сшивающих аппаратов и в 2 случаях выполнялся ручной шов диафрагмы. Однако, при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях, ткань эндометрия выявлена только в 13 случаях. При этом, в 4 случаях диагноз экстрагенитального эндометриоза установлен только при пересмотре препаратов и проведении иммуногистохимического исследования. В остальных случаях морфологически в резецированных участках диафрагмы описывались лишь наложения фибрина и скопления гемосидерофагов, что, скорее всего, свидетельствует о наличии старого кровоизлияния. Вероятно, это связано с фазой менструального цикла в момент проведения оперативного вмешательства. На купол диафрагмы устанавливалась полипропиленовая сетка в 9 случаях из 24 с целью профилактики послеоперационной грыжи диафрагмы.

Для определения возможного наличия поражения легочной ткани проводилась атипичная резекция участка легкого. В 2 случаях отмечалось эндометриоидное поражение висцеральной плевры.

При иммуногистохимическом исследовании в 1 случае выявлены признаки эндометриоза легкого.

В качестве индукции плевродеза приема всем оперированным пациенткам с эндометриоз-ассоциированным пневмотораксом выполнялась плеврэктомия. У 27 пациенток произведена полная костальная плеврэктомия и у 1 - апикальная плеврэктомия. В контрольной группе апикальная плеврэктомия выполнена в 12 случаях, а полная костальная плеврэктомия в 81. Только у 1 женщины была применена скарификация плевры.



В контрольной группе пациенток в ходе оперативного вмешательства выполнялась резекция участков легкого, содержащих буллы. Резекция проводилась с использованием сшивающих аппаратов.

Осложнений по ходу операции или в раннем послеоперационном периоде в обеих группах не наблюдалось.

Статистически достоверных различий во времени до полного расправления легкого, времени сброса воздуха и длительности дренирования плевральной полости в двух группах выявлено не было.

В послеоперационном периоде осложнения в группе с эндометриоз-ассоциированным пневмотораксом отмечены у 9 пациенток, что составило 30,0%. Из них в трех случаях наблюдался продленный сброс воздуха, в 2 случаях развился гидроторакс объемом около 500 мл, жидкость была эвакуирована при плевральных пункциях, в одном случае отмечалась послеоперационная динамическая кишечная непроходимость, в одном случае – послеоперационный гемоторакс и в двух случаях развилась послеоперационная диафрагмальная грыжа, потребовавшая повторного оперативного вмешательства.

В контрольной группе осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у 12 пациенток, что составило 12,7%

Рецидивы после операции в группе ЭАП наблюдались в 8 случаях (28,6%), что потребовало проведения дополнительных методов плевродеза, а также повторной операции в 4 случаях, в то время как в контрольной группе рецидивы после операции отмечены только в 7 случаях (7,4)%. Повторное оперативное вмешательство в группе контроля выполнялось при рецидиве в 1 случае у пациентки с лимфангиолойоматозом

В таблице 7 приведена тактика лечения пациенток с ЭАП в каждую госпитализацию, а также ее эффективность и доля осложнений.

Таблица 7 - Распределение больных ЭАП по результатам в зависимости о сочетания различных методов лечения (один случай=одна госпитализация)

Вид лечения		Результат		
		Всего выполнено	Из них Осложнений	Рецидив
Дренирование	Дренирование	5	2	5

	<b>Дренирование +гормональная терапия</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Хирургическое лечение без гормонотерапии</b>	<b>Резекция диафрагмы + плеврэктомия</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
	<b>Резекция диафрагмы + сетка + плеврэктомия</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>Хирургическое лечение + гормонотерапия</b>	<b>Плеврэктомия + гормональная терапия</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
	<b>Резекция диафрагмы + плеврэктомия + гормональная терапия</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
	<b>Резекция диафрагмы + сетка + плеврэктомия + гормональная терапия</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>0</b>

Таким образом, наиболее эффективным лечением с точки зрения отсутствия рецидива были методики с резекцией диафрагмы, дополненные гормональной терапией в течение 3-6 месяцев.

### **Возможности прогнозирования эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса**

С целью возможного прогнозирования наличия эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса у женщин выполнен регрессионный анализ изучаемых в ходе работы параметров. Использовался метод бинарной логистической регрессии в программе SPSS Statistics v.23. Ковариатами явились такие параметры как:

- возраст
- сторона пневмоторакса
- характер пневмоторакса (первый эпизод или рецидив)
- общее число эпизодов пневмоторакса
- количество ипсилатеральных эпизодов
- количество контрлатеральных эпизодов
- время до госпитализации пациенток
- признаки напряженного пневмоторакса
- наличие эндометриоза в анамнезе
- длительность менструального цикла
- длительность регул

- возникновение пневмоторакса в перименструальный период
- сопутствующие гинекологические заболевания

Исследование проводилось обратным пошаговым методом с расчетом статистики Вальда.

Вероятность развития эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса высчитывалась по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где  $z = b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + \dots + b_n \cdot X_n + a$ ,

$X_1$  — значения независимых переменных,  $b_{1,2,n}$  — коэффициенты, расчёт которых являлся задачей бинарной логистической регрессии,  $a$  — вычисленная константа.

Таблица 8 - Значимые параметры

Возраст	0,136	0,039	11,958	1	0,001	1,145
Правая сторона	3,044	1,180	6,656	1	0,010	20,988
Эндометриоз в анамнезе	5,058	1,171	18,656	1	0,000	157,229
Константа	-9,959	2,027	24,146	1	0,000	0,000

При проведении регрессионного анализа значимыми переменными явились:

- возраст
- локализация пневмоторакса
- наличие эндометриоза в анамнезе

Таким образом, уравнение приобретает следующий вид:

$$Z = -9,959 + 0,136 \cdot X_1 + 5,058 \cdot X_2 + 3,044 \cdot X_3$$

где  $X_1$  – возраст (в годах)

$X_2$  – наличие эндометриоза в анамнезе (1-да, 0-нет)

$X_3$  – сторона пневмоторакса (0-слева, 1-справа).

При следующих коэффициентах, вероятность катамениального пневмоторакса у женщины 48 лет, с наличием эндометриоза в анамнезе и правосторонней локализацией пневмоторакса составит 99%:

$$Z = -9,959 + 0,136 \cdot 48 + 5,058 \cdot 1 + 3,044 \cdot 1 = 4,671$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-4,671}} = 0,99$$

А вероятность катамениального пневмоторакса у женщины 30 лет, без эндометриоза в анамнезе, с левосторонней локализацией пневмоторакса составит 0,3%:

$$Z = -9,959 + 0,136 * 30 + 5,058 * 0 + 3,044 * 0 = -5,879$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{5,879}} = 0,003$$

### **Выводы:**

1. Эндометрий обладает инвазивными свойствами и способен проникать в толщу диафрагмы, особенно в условиях гормональной стимуляции, что косвенно подтверждает имплантационную и перфорационную теорию ЭАП.
2. Эндометриоз-ассоциированный пневмоторакс является самой частой причиной вторичного рецидивирующего спонтанного пневмоторакса у женщин репродуктивного возраста, достигая 40%. При этом его патогномоничными клинико-анамнестическими признаками являются: правосторонняя локализация, возраст от 40 до 50 лет и эндометриоз в анамнезе.
3. Наличие сквозных перфораций в диафрагме являются одним из ключевых макроскопических признаков эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса и возможной причиной его рецидивирования. Стандартные методы визуализации (рентгенография, КТ) не позволяют диагностировать ЭАП, поэтому необходим прямой осмотр диафрагмы и плевральной полости в ходе диагностической торакоскопии или оперативного вмешательства.
4. Хирургическое лечение эндометриоз-ассоциированного пневмоторакса сопровождается более высоким числом послеоперационных рецидивов и осложнений, в сравнении с первичным пневмотораксом, однако без хирургического лечения предотвращение рецидивов практически невозможно.
5. Успешное противорецидивное лечение ЭАП предполагает сочетание оперативного вмешательства в объеме резекции диафрагмы и механического плевродеза с обязательной лекарственной терапией эндометриоза.

### **Практические рекомендации:**

1. При выявлении правостороннего пневмоторакса у женщины старше 40 лет, с эндометриозом в анамнезе следует обязательно произвести прямую визуальную оценку плевральной полости и диафрагмы на предмет

наличия эндометриоз-ассоциированных изменений: дефектов и/или эндометриоидных эктопий.

2. Для оценки вероятности наличия ЭАП у женщины со спонтанным пневмотораксом рекомендуется использовать следующую формулу:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

В которой,  $P$  - вероятность заболевания в долях от единицы.

$Z = -9,959 + 0,136 * X1 + 5,058 * X2 + -3,044 * X3$ , где

$X1$  – возраст (в годах)

$X2$  – наличие эндометриоза в анамнезе (1-да, 0-нет)

$X3$  – сторона пневмоторакса (0-слева, 1-справа).

3. Для реализации хирургической части комплексного противорецидивного лечения при ЭАП рекомендуется торакоскопическая аппаратная резекция сухожильного центра диафрагмы и полная костальная плеврэктомия.
4. При торакоскопической аппаратной резекции диафрагмы следует проводить профилактику развития послеоперационной диафрагмальной грыжи путем укрепления линии аппаратного шва дополнительными отдельными швами и/или синтетической полипропиленовой сеткой, расположенной поверх швов.
5. Использование иммуногистохимического исследования для поиска эстрогеновых рецепторов позволит повысить достоверность установления диагноза экстрагенитального эндометриоза. Это, в свою очередь, станет основанием для медикаментозного лечения эндометриоза под наблюдением специалиста-гинеколога.

### **Список опубликованных научных работ по теме диссертации**

1. Оборнев, А.Д. Катамениальный пневмоторакс. Основные характеристики заболевания на основании обзора литературы / А.Д. Оборнев, В.Г. Пищик, М.А. Атюков, П.К. Яблонский // Клиническая больница. - 2016. - № 4 (18). - С. 29-36.

2. Пищик, В.Г. Видеоторакоскопические анатомические резекции легких: опыт 246 операций / В.Г. Пищик, Е.И. Зинченко, А.Д. Оборнев, А.И. Коваленко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2016. - № 1-2. - С. 10-15.
3. Пищик, В.Г. Лапароскопическое устранение ущемленной диафрагмальной грыжи через 6 месяцев после миниинвазивной эзофагэктомии с одномоментной ретростеральной гастропластикой / В.Г. Пищик, В.А. Кащенко, А.Д. Оборнев, Н.Р. Ширинбеков // Эндоскопическая хирургия. - 2015. - том 21. - № 4. - С. 49-53.
4. Пищик, В.Г. Первый опыт выполнения торакоскопических лобэктомий с бронхопластикой / В.Г. Пищик, Е.И. Зинченко, А.И. Коваленко, А.Д. Оборнев // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2015. - том 174. - № 1. - С. 59-64.
5. Атюков, М.А. Особенности клиники и лечения катамениального пневмоторакса / М.А. Атюков, А.Д. Оборнев, В.Г. Пищик // Клиническая больница. – 2013. - №1(4). – С. 23-24.
6. Атюков, М.А. Редкая причина рецидивирующего спонтанного пневмоторакса и бесплодия / М.А. Атюков, В.Г. Пищик, С.В. Никитин, А.Д. Оборнев, А.Р. Козак, П.К. Яблонский // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2013. - том 172. - № 5. - С. 133-134.
7. Atyukov, M. Clinical Features of Catamenial Pneumothorax / Mikhail Atyukov, Vadim Pischik, Alexander Osbornev, Peter Yablonsky // Innovations: Technology & Techniques in Cardiothoracic & Vascular Surgery: March/April 2013. - Vol. 8. - Issue 2. -P. 114-115.
8. Атюков, М.А. Особенности диагностики и лечения катамениального пневмоторакса / М.А. Атюков, В.Г. Пищик, А.Д. Оборнев, П.К. Яблонский //Торакальная хирургия: сборник научных работ, часть 1. – Кировоград, Украина, 2010. - С. 13.
9. Оборнев, А.Д. Особенности клиники, диагностики и лечения катамениального пневмоторакса / А.Д. Оборнев // Тринадцатая Всероссийская медико-биологическая конференция молодых исследователей "Человек и его здоровье", сборник тезисов - Санкт-Петербург, 2010. - С. 143-144.
10. Пищик, В.Г. Эндовидеохирургическое лечение эндометриоза диафрагмы, осложненного катамениальным пневмотораксом / В.Г. Пищик, М.А. Атюков, А.Д. Оборнев, П.К. Яблонский // симпозиум

"Эндовидеохирургия диафрагмы", сборник тезисов - Санкт-Петербург, 29-30 января 2009. - С. 31-32.

11. Оборнев, А.Д. Катамениальный пневмоторакс - характерная причина вторичного спонтанного пневмоторакса у женщин репродуктивного возраста / А.Д. Оборнев // Двенадцатая Всероссийская медико-биологическая конференция молодых исследователей "Человек и его здоровье", сборник тезисов - Санкт-Петербург, 2009. - С. 275-276.

### **Список сокращений.**

АП - апикальная плеврэктомия

ГнРГ- гонадотропин-рилизинг гормон

ДТ - диагностическая торакоскопия

КБ - клиническая больница

КП - катамениальный пневмоторакс

КТ - компьютерная томография

МРТ- магнитно-резонансная томография

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

НИИФП - научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

СП - спонтанный пневмоторакс

ТП - тотальная плеврэктомия

ЦИПиТХ - центр интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии

ЦОГ-2 - Циклооксигеназа 2 типа

ЭАП- эндометриоз-ассоциированный пневмоторакс

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение