ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АСТРАХАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНЗДРАВА РОССИИ

на правах рукописи

МАГАКЯН САРКИС ГЕВОРКОВИЧ

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ СНИЖЕНИЯ КРОВОПОТЕРИ ПРИ МИОМЭКТОМИИ

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Синчихин С.П.

Астрахань-2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений 4
ВВЕДЕНИЕ 6
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПОВЫШЕННОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ КРОВОПОТЕРИ ПРИ МИОМЭКТОМИИ (обзор литературы) 11
1.1. Миома матки: эпидемиология, этиопатогенез. Значение органосохраняющих операций 11
1.2. Методы, направленные на снижение кровопотери при операциях на матке. 20
1.3. Применение препаратов транексамовой кислоты в медицинской практике для лечения и профилактики кровотечений. 25
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 31
2.1. Объем исследований 31
2.2. Общая характеристика групп наблюдений 34
2.3. Методы исследования 38
2.3.1. Клинические методы исследования 38
2.3.2. Лабораторные методы исследования 38
2.3.3. Инструментальные методы исследования . . 41
2.3.4. Статистические методы исследования . . . 42
Глава 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ 42
3.1. Медикосоциальные факторы у женщин с фибромиомой. 42
3.2. Экстрагенитальные и гинекологические заболевания у женщин с миомой матки 48
Глава 4.ПУТИ УМЕНЬШЕНИЯ КРОВОПОТЕРИ ПРИ МИОМЭКТОМИИ . 54
4.1. Динамика показателей гемостаза при применении транексама 54

4.2. Транзиторная ишемия матки во время лапароскопической операции 69
4.3. Алгоритм профилактики кровотечения при миомэктомии 85
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 93
Выводы 103
Практические рекомендации 105
Литература 106
Приложение 134

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКК – эпсилон-аминокапроновая кислота

Ап – апротинин (коммерческие препараты трасилол, гордокс, контрикал)

АПТВ - активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время

ВМС – внутриматочная спираль

ВПГ – вирус простого герпеса

ГГНЯС - гипоталамо-гипофизарно—надпочечниково-яичниковая система

ГнТ-РГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ГМК – гладкомышечная клетка

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови

ДС – дыхательная система

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИАП-I – ингибитор активатора плазминогена типа I

КАПК – концентрат активированного протромбинового комплекса

ММ – миома матки

МПС – мочеполовая система

МУ – миоматозный узел

ПГ – прогестерон

ПДФ – продукты деградации фибриногена/фибрина

ПТИ - протромбиновый индекс

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РКМФ - растворимые комплексы фибрин-мономеров

ССС – сердечно-сосудистая система

ТГО – тромбогеморрагические осложнения

ТК – транексамовая кислота

ТФР-β_2 – трансформирующий фактор роста β_2

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ФУЗ-аблация – фокусированная ультразвуковая аблация

ЭЦМ - экстрацеллюлярный матрикс

AT-III - антитромбин-III

BART – The Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (кровесбережения при лечении разными антифибринолитическими препаратами)

Er - эритроциты

Hb - гемоглобин

Ht - гематокрит

Le - лейкоциты

PAP - плазмин-α_2-антиплазминовый комплекс

Tr - тромбоциты

vWF - фактор Виллебранда

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В структуре заболеваний женских половых органов фибромиома матки занимает одно из первых мест. По данным разных авторов, частота миомы матки варьирует от 10 до 27% среди всех гинекологических заболеваний, достигая максимальных значений в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте [44, 86, 123, 135]. Существуют данные о том, что фиброматозные узлы матки обнаруживаются у 77% современных женщин [19, 65, 80]. Некоторые исследователи отмечают тенденцию увеличения числа доброкачественных заболеваний матки у женщин молодого репродуктивного возраста [19, 86, 98].

Вызывает интерес изучение не только медицинских, но и социальных факторов, имеющихся у женщин с миомой матки. Ряд авторов относят миому матки к группе психосоматических заболеваний [10, 11, 14, 68]. Многие исследователи, рассматривающие ее как сугубо гинекологическую проблему, описывая динамику изменений симптоматики миомы матки в последние десятилетия, используют такое понятие, как эко-социальный пресс [80, 135].

Миома матки может являться одной из основных причин бесплодия, невынашивания беременности, а также других нарушений функций репродуктивной системы [80, 103, 121, 126, 146, 156].

В настоящее время существует достаточно широкий спектр методов консервативного лечения женщин с миомой матки, однако разработка новых подходов и повышение эффективности известных методов остается важной проблемой практической медицины [154, 184].

В связи с большой частотой миомы матки у молодых женщин и необходимостью сохранения у них детородной функции возрастает число выполнения миомэктомии.

Учитывая особенности строения и кровоснабжения внутренних половых органов при любых органосохраняющих операциях на матке, повышается риск развития патологического кровотечения [123, 135].

Временная эмболизация маточных артерий или клеммирование подвздошных сосудов требуют дорогостоящего оборудования и/или являются технически очень сложными [53, 54, 55, 74]. Кроме того, механические способы транзиторного уменьшения кровоснабжения не воздействуют на местное фибринолитическое звено гемостаза, т.е. не уменьшают коагулопатического периоперационного кровотечения [33, 40, 172, 187].

Все вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель работы – улучшить результаты лечения миомы матки путем разработки новых методов, снижающих периоперационную кровопотерю при выполнении миомэктомии.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-анамнестические данные пациенток с миомой матки, проживающих в Астраханской области.

2. Выявить динамику показателей гемостаза в периоперационном периоде при применении препарата транексамовой кислоты.

3. Определить кровоток матки до и после применения

предложенного способа транзиторной локальной ишемии органов малого таза.

4. Разработать научно обоснованные способы предупреждения патологического кровотечения при органосохраняющих операциях на матке.

5. Оценить эффективность разработанного алгоритма профилактики периоперационного кровотечения при выполнении миомэктомии.

Научная новизна

Впервые в Астраханской области за последние 5 лет были изучены социально-медицинские аспекты у женщин с миомой матки.

Впервые проведено комплексное исследование показателей гемостаза в период действия транексама в периоперационном периоде у больных, которым выполнялась миомэктомия.

Впервые интраоперационно выполнено ультразвуковое исследование кровотока матки до и после сжатия основных магистральных сосудов тела и придатков матки.

Впервые разработаны научно обоснованные способы и алгоритм предупреждения кровотечения при органосохраняющих операциях на матке.

Впервые проведена комплексная клинико-лабораторно-инструментальная оценка эффективности разработанного метода выполнения лапароскопической миомэктомии.

Практическая значимость

Знания о социальных факторах, сопутствующей акушерско-гинекологической и соматической патологии позволит врачам амбулаторного звена активно выявлять женщин, имеющих риск развития миомы матки.

Разработаны эффективные, технически несложные методы и алгоритм предупреждения кровотечения при выполнении органосохраняющих операций на матке.

На основе комплексной клинико-лабораторно-инструментальной оценки доказана высокая эффективность, целесообразность и безопасность применения транексама и временного сжатия сосудов органов малого таза при выполнении миомэктомии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Динамика изменений показателей гемостаза показывает эффективность применения транексама для предупреждения коагулопатического кровотечения.

2. Транзиторная ишемия органов малого таза во время операции способствует снижению кровоснабжения матки, однако не приводит к морфологически некротическим изменениям в тканях.

3. Разработанный алгоритм профилактики позволяет значительно снизить кровопотерю при миомэктомии.

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации опубликованы в 9 печатных работах, из них 2 опубликованы в журналах, которые входят в перечень ведущих рецензируемых научных изданий ВАК, и в 2-х изобретениях, материалы которых представлены в Бюллетенях «Роспатента».

Некоторые положения работы были представлены и доложены на Юбилейном Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2013); XXVII Международном Конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагно-

стике и лечении гинекологических заболеваний (Москва, 2014); Межвузовской ежегодной заочной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (Екатеринбург, 2014); VII Региональном форуме «Мать и Дитя. Геленджик» (Геленджик, 2014); на Международном медицинском форуме «Репродуктивное здоровье: проблемы, пути, решения и достижения» (Судак, 2014).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа построена в традиционном стиле, изложена на 134 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, полученных результатов собственного исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка литературы, включающего 112 отечественных и 88 зарубежных источников. Текст иллюстрирован 18 таблицами и 34 рисунками, 5 клиническими примерами.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты исследования внедрены и применяются в работе гинекологических отделений НУЗ «Медико-санитарная часть» г. Астрахани и ГБУЗ АО КРД г. Астрахани. Теоретические положения диссертации используются в учебном процессе, в лекционном курсе и на практических занятиях со студентами, врачами-интернами и клиническими ординаторами на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Глава 1.
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПОВЫШЕННОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ КРОВОПОТЕРИ ПРИ МИОМЭКТОМИИ (обзор литературы)

1.1. Миома матки: эпидемиология, этиопатогенез. Значение органосохраняющих операций

Миома матки (ММ) – это доброкачественная гормонозависимая опухоль, развивающаяся из мышечных и соединительнотканных элементов матки [82, 97].

Проблема ММ у женщин всех возрастов продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей, так как это новообразование и его осложнения являются одной из основных причин оперативных вмешательств, которые встречаются в практической гинекологии [48, 82, 97].

Среди женщин при профилактических осмотрах впервые ММ выявляется у 5-10% обследуемых, среди гинекологических больных — у 30-35% [18]. Средний возраст женщин при выявлении ММ составляет 32-33 года. Пик заболеваемости приходится на 35—45 лет [12, 18, 65, 69, 80, 121].

Афроамериканки имеют более высокий риск развития ММ, чем представительницы белой расы. Для них же характерно более раннее менархе и большая предрасположенность к развитию избыточной массы тела [130].

По мнению А.Л.Тихомирова и Д.М.Лубнина (2006), увеличивать риск развития ММ может достаточно широкий круг хромосомных нарушений, реализующих разные патологические механизмы, так как рост и развитие опухоли матки может идти разными путями [99].

По данным A.J. Tiltman (1997), при цитогенетическом исследовании хромосомные изменения при ММ обнаруживаются только в 40% [191].

В исследовании Н.В. Кулагиной (2008) носительство гомозиготного генотипа ММР-1 (1G/1G^{1607}) является прогностически благоприятным вариантом клинического течения ММ. Носительство аллеля 2G в гетерозиготной (1G/2G^{1607}) или гомозиготной форме (2G/2G^{1607}) способствует быстрому росту и развитию многоузловых форм ММ. У носителей аллеля 5G гена PAI-1 (4G/5G^{-675}) и (5G/5G^{-675}), а также ассоциации аллелей ММР-1 2G и PAI-1 5G отмечена повышенная частота быстрорастущих форм заболевания матки [47].

По мнению И.С. Сидоровой (2005), Т.Е. Самойловой (2006), А.И. Ищенко (2010), Д.М. Ибрагимовой (2011), В.И. Киселева (2011), причиной развития доброкачественной опухоли матки является совокупность неблагоприятных анамнестических факторов, таких как отсутствие родов в анамнезе или высокий паритет, наличие абортов в анамнезе, длительный неадекватный контрацептивный анамнез, психологические стрессы, проживание в городах, смена климатических зон, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, вредные привычки, возраст старше 40 лет [12, 18, 20, 30, 35, 39, 51, 83, 88, 98, 130, 182].

О.А. Пересада (2005), Г.А. Савицкий (2007), В.А. Бурлев и соавт. (2009) относят ММ к группе психосоматических заболеваний. Указанные ученые высказывают мнение о том, что причиной развития ММ является «экосоциальный пресс» [9, 10, 11, 14, 68].

Согласно психосоматической концепции ММ (Бурлев В.А. и соавт., 2009; Краснопольский В.И. и соавт., 2004), дис-

гормонемия, на фоне которой происходит рост опухоли, является следствием синдрома психоэмоционального напряжения, в результате которого развиваются нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно—надпочечниково-яичниковой системы (ГГНЯС)[10, 45].

Некоторые ученые утверждают, что участие в патологическом процессе ГГНЯС доказывается частым сочетанием ММ с дисгормональными заболеваниями молочных желез и нарушением функции щитовидной железы. Определенную роль играют изменения функции печени и железодефицитная анемия (ЖДА)[18, 97, 108].

По данным Е.М. Вихляевой (2004), избыточная масса тела относится к одному из самых значимых факторов риска развития ММ. Для женщин с массой тела более 70 кг риск развития ММ становится в 3 раза выше, чем для женщин с массой тела 50 кг и менее. При ожирении риск возникновения ММ возрастает примерно на 21% с прибавкой каждых 10 кг массы тела [18].

По результатам клинико-генеалогического обследования пациенток с ММ была выявлена высокая степень их наследственной отягощенности нейроэндокринными и опухолевыми заболеваниями [16].

По мнению зарубежных исследователей, предрасположенность к ММ имеет мультифакторную природу, причем суммарный эффект генных и средовых факторов [51, 182].

Т.Е. Самойлова (2003) высказывает мнение о том, что патогенез ММ в большей степени связан с нарушениями процесса гиперплазии и гипертрофии миоцитов (специализированных гормонзависимых тканевых структур миометрия)[82].

Рост узла ММ, как утверждают A. Fukuyama et al. (2011), сопровождается обязательным увеличением массы миометрия, т.е. гипертрофия миометрия имеется у всех больных ММ [113]. При этом степень гипертрофии ГМК миоматозной матки напрямую зависит от степени растяжения миометрия растущим узлом опухоли [82, 113].

Одним из важнейших неспецифических системных факторов активации гиперплазии и гипертрофии мышечной ткани, по мнению некоторых исследователей, является ишемия тканей. Локальная ишемизация ткани миометрия вследствие нарушения микроциркуляции наблюдается в местах наиболее сложных переплетений мышечных волокон, что может привести к локальной гиперплазии клеток миометрия и формированию ММ [17]. Однако, как отмечают В.Н.Кустаров и В.А.Линде (2001), резистентность ткани к гипоксии имеет индивидуальные функционально-динамические характеристики, определяемые гено- и фенотипическими особенностями, т.е. имеет наследственную предрасположенность [56, 57]. Это подтверждает значимость наследственных факторов в формировании ММ [49].

А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник (2003) установили, что ММ может формироваться в ответ на повреждение миометрия воспалительными, эксплантными, механическими и другими факторами. При этом промежуток времени от момента воздействия возможного этиологического фактора до первого обнаружения опухоли составляет в среднем 6-10 лет [97]. Другим механизмом формирования ММ может быть и травма рецепторного аппарата гладкомышечных клеток (ГМК), и извращенная реакция на ПГ. Локальная ишемизация и/или травма запускает метаплазию фибробластов в способные к активному делению ГМК с неполноценным рецепторным аппаратом. Ряд

исследователей проводят параллели между формированием атеросклеротической бляшки в стенке артериального сосуда и миоматозного узла (МУ) в матке (Lee B.S., Nowak R.A., 2001)[152].

Полученные результаты многочисленных исследований [17, 29, 85] позволили выделить три стадии морфогенеза ММ:

1) образование «активной» зоны роста (зачатка опухоли) в миометрии с нарушением метаболизма;

2) рост опухоли без признаков дифференцировки (микроскопически определяемый узел);

3) рост опухоли с дифференцировкой и созреванием (макроскопически определяемый узел).

По данным В.Е. Игнатовой (2005), опухолевый узел повторяет в своем развитии паренхиматозно-стромальные особенности того слоя миометрия, из которого он развивается [31].

Зарубежные авторы (Mladenović-Mihailović A. et al., 2010; Tinelli A. et al., 2010) утверждают, что клинически это проявляется тем, что множественные миоматозные узлы в одной матке развиваются независимо друг от друга (их различный темп роста обусловлен делением клеток, клонально не связанных между собой) [147, 193]. Поэтому ММ является доброкачественной опухолью моноклонального происхождения [80, 82, 99, 165].

По мнению некоторых авторов (Сидорова И. и др., 2006; Khan K.N. et al., 2010; Plewka A. et al., 2011), развитие ММ необходимо рассматривать с позиции апоптоза (генетически запрограммированного процесса гибели клеток). Незавершенность апоптоза объясняет различные размеры и разную

степень зрелости узлов в пределах одной матки, возможность регресса узлов, доброкачественный характер опухоли, неинвазивный и медленный рост, а также вероятность рецидивов [77, 82, 127, 171].

Определенную роль в развитии заболевания играет нарушение нервно-мышечной регуляции ММ, а также особенности кровоснабжения матки. Г.А. Савицким (2000) был изучен характер иннервации и кровоснабжения интактного миометрия миоматозной матки. Исследователь установил, что в МУ не обнаруживаются холин- и адренергические нервные структуры. Это дало основание утверждать, что при гипертрофии миометрия во время роста миомы происходит нарастающий процесс «денервации» миометрия, заключающийся в усилении дегенеративных изменений как холинергических, так и адренергических нервных проводников и окончаний [80, 99].

Своеобразным изменениям подвергается и сосудистая сеть миометрия при развитии ММ, причем в наибольшей степени это касается капиллярного звена кровообращения миометрия: полностью исчезает характерная для нормального миометрия архитектоника капиллярной сети – ее петлисто-ячеистый рисунок, капиллярная сеть становится бесформенной, хаотичной, появляется неравномерность заполнения сосудов кровью [80].

По мнению K. Suzuki et al. (2012), к основным факторам, участвующим в инициации и поддержании роста ММ, относятся эстрогены, прогестерон и факторы роста. Между эстрогенами и прогестероном существует синергизм. Роль эстрогенов является «вспомогательной», в то время как прогестерон относится к ключевым гормонам, влияющим на

рост лейомиомы, «удлиняя интервал жизни клетки путем защиты ее от апоптоза» [175].

Несмотря на то, что миоматозные клетки проявляют сходство с клетками миометрия, современные исследования выявили отличия в структуре и метаболизме этих тканей. Расстройства микроциркуляции и нарастание тканевой гипоксии обусловливают компенсаторные изменения в гладкомышечных клетках (ГМК) – нарастает митотическая активность клеток и происходит аккумуляция экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Дистрофические изменения в опухоли рассматриваются не как осложнения в ходе развития последней, а как звенья единого процесса [80, 99, 175].

Рост частоты встречаемости ММ после менархе, увеличение ее размеров во время беременности, а также регресс после менопаузы свидетельствуют о наличии зависимости роста опухоли от уровня половых гормонов [80, 82, 99].

K.W. Schweppe (2007) при изучении ультраструктурных свойств культивированных клеток миомы и нормального миометрия обнаружил, что клетки в среде, содержащей эстрогены и прогестерон (ПГ), были более активны под электронным микроскопом, чем в контрольной среде [178, 189, 192, 196].

В исследованиях А.Л. Тихомирова и соавт. (2006), M. Dlovsson et al. (2005) было выявлено, что более 90% клеток ММ содержат рецепторы ПГ. Это указывает на то, что ПГ активно участвует в периферическом росте ММ, но, вероятно, с помощью эстрогенов, так как они, в свою очередь, способны повышать экспрессию рецепторов ПГ как в миометрии, так и в ММ [41, 99, 183].

Таким образом, к этиопатогенетически значимым факторам развития ММ большинство исследователей относят соматические мутации, нейроэндокринные нарушения, дефекты рецепторного аппарата, ишемизацию мимометрия, микробные и вирусные инфекции, психосоматические факторы и генетическую предрасположенность.

Учитывая, что ММ может встречаться и у женщин, которые планирует реализовать свою детородную функцию, перед практическими врачами встает вопрос о проведении органосохраняющих методов лечения. Несмотря на то, что указанные методы не устраняют этиопатогенетических факторов и не предупреждают развития доброкачественного заболевания матки, они, тем не менее, дают возможность сохранить детородный орган.

К современным высокотехнологическим методам лечения ММ относится дистанционное воздействие энергии ультразвука, фокусированного в прицельном участке внутри организма - ФУЗ терапия [62, 63, 91]. При этом методе в течение нескольких секунд ткань, которая находится в фокусе луча, нагревается до температуры, необходимой для её термического некроза, а ткани, окружающие фокус, остаются неизмененными. При ФУЗ-аблации неинвазивно и строго локально производится разрушение опухолевых клеток.

К другому, также технологически сложному органосохраняющему методу лечения ММ, следует отнести полную и постоянную эмболизацию маточной артерии [84]. При данном виде лечения после пункции и катетеризации одной или двух бедренных артерий проводится катетеризация маточных артерий. Эмболизация осуществляется путем инъекции через катетер нереабсорбируемых частиц, которые кровотоком до-

ставляются в дистальные отделы артериального русла. Эмболизация считается законченной при полном прекращении кровотока в маточных артериях. Вследствие нарушения кровоснабжения в миоматозных узлах возникают дистрофические процессы, прекращается рост, узлы уменьшаются в размерах. Однако у 3-5% пациенток наблюдаются тяжелые инфекционно-воспалительные осложнения и выраженные проявления постэмболизационного синдрома [36, 61, 89].

Следует отметить, что указанные высокотехнологичные методы лечения ММ для сохранения детородной функции пока еще доступны не всем учреждениям нашей страны. В настоящее время для проведения органосохраняющего лечения ММ наиболее часто выполняется такая хирургическая операция, как миомэктомия.

По данным некоторых авторов, удельный вес таких реконструктивно-пластических операций по поводу ММ составляет около 40% [28].

Для уменьшения вероятности развития спаячного процесса в брюшной полости, сокращения сроков реабилитации после операции предпочтительным является лапароскопический доступ для проведения данного хирургического вмешательства. В настоящее время практически все лечебные учреждения нашей страны, где выполняются операции на органах малого таза, оснащены лапароскопическим оборудованием.

Таким образом, как следует из гл.1.1., ММ относится к одному из самых распространенных заболеваний у женщин, в том числе и молодого возраста. Для сохранения менструальной и детородной функции у пациентки наиболее часто в настоящее время в качестве органосохраняющего метода лечения при ММ проводится операция миомэктомия.

1.2. Методы, направленные на снижение кровопотери при операциях на матке

Хирургические вмешательства на матке продолжают оставаться одной из самых распространённых гинекологических операций [18, 78]. Они проводятся при лечении ММ, абдоминальном родоразрешении, коррекции аномалий развития внутренних половых органов и других заболеваниях органов малого таза [3, 33, 55, 70, 78, 92, 141, 146, 179]. При этом следует отметить, что в современной оперативной гинекологии при выполнении органосохраняющих операций, и, в частности, выполнении миомэктомии, предпочтительным является лапароскопический подход к проведению хирургического вмешательства [33, 72, 75, 114, 154, 174]. Выполнение эндоскопических операций снижает риск развития спаечного процесса, уменьшает сроки пребывания больных в стационаре, способствует экономии лекарственных средств [33, 72, 75].

Одним из наиболее частых и грозных осложнений при любых операциях на матке является кровотечение [33, 58, 64, 72, 75, 79, 104, 128]. Частота указанного осложнения, по данным различных авторов, встречается от 1% до 25% и зависит от многих факторов: анатомической ситуации, объема оперативного вмешательства, гинекологической и соматической патологии, квалификации хирургической бригады и др. [4, 43, 53, 54, 81]

Для остановки кровотечения из кровоточащих сосудов матки в настоящее время используют электрокоагуляцию. Однако данный метод используется для коагуляции видимых сосудов и малоэффективен при коагулопатической (диапедезной) кровоточивости тканей. Кроме того, широкая и «гру-

бая» коагуляция приводит к некротическим изменениям и плохому заживлению тканей [1, 81, 109, 133, 199].

Среди механических способов остановки кровотечения во время операций, как правило, используется лигирование сосудов с помощью шовной лигатуры или их клеммирование (клиппирование, временная окклюзия сосудов) [33, 75, 81, 101, 176].

Из практики медицины известен способ снижения кровопотери при оперативном родоразрешении женщин, имеющих высокий риск развития кровотечения [53, 54, 55]. При данном способе проводится кратковременная (до 40 минут) окклюзия общей подвздошной артерии, что позволяет во время операции уменьшить кровоснабжение внутренних половых органов, в том числе и матки, и тем самым снизить интраоперационную кровопотерю.

Известен также другой способ, предложенный А.И. Ищенко и соавт.(2004) [33, 34, 151], при котором кратковременно (до 25-35 минут) перекрывают кровоток (клиппирование сосудов) по внутренним подвздошным артериям с двух сторон. При этом у женщин в пременопаузе с множественными интерстициальными узлами с тенденцией их к росту вмешательство ограничивают перекрытием кровотока по внутренним подвздошным артериям. У женщин репродуктивного возраста, не желающих иметь детей, перекрытие кровотока дополняют миомэктомией. При данном способе во время операции уменьшается кровоснабжение внутренних половых органов, в том числе и матки, и тем самым снижается интраоперационная кровопотеря. При этом следует понимать, что при любой (даже кратковременной) окклюзии крупных магистральных сосудов брюшной полости происходит их повреждение и актива-

ция тканевого тромбопластина с запуском механизмов свертывания и противосвертывания крови дальнейших осложнений. Впоследствии, если не проводятся профилактические мероприятия, может активироваться ДВС-синдром с развитием геморрагических осложнений, что потребует расширения операции вплоть до гистерэктомии [13, 35, 164].

К.В. Пучков и соавт. (2010) перед выполнением миомэктомии для снижения кровоснабжения матки считают также важным, как и предыдущие исследователи, проводить клиппирование внутренних подвздошных артерий. Однако перед установкой сосудистых зажимов по методу, предложенному данными авторами, необходимо выполнить диссекцию тканей, а это может привести к травматическому повреждению не только близко расположенных органов (мочеточника, сигмовидной кишки), но и собственно магистральных сосудов [71, 72, 75].

Необходимо отметить, что все предложенные механические способы снижения интраоперационной кровопотери являются технически сложной манипуляцией; требуют высокой квалификационной подготовки операционной бригады; занимают большой промежуток времени до основного хирургического вмешательства. Кроме того, имеется крайне высокий риск повреждения крупных сосудов с последующим массивным внутрибрюшным кровотечением, что может привести к летальному исходу.

В настоящее время в некоторых клинических лечебных учреждениях для снижения кровенаполнения внутренних половых органов может выполняться эндоваскулярная окклюзия основных магистральных сосудов, в том числе и временная.

Эндоваскулярная окклюзия сосудов (эмболизация) в последнее время приобретает все большее число сторонников как самостоятельный метод лечения и как подготовка к последующей операции [22, 27, 32, 153]. При прекращении кровоснабжения миоматозных узлов в них происходят дегенеративные процессы, что приводит к необратимому уменьшению размера самих узлов [170, 198].

К недостаткам эндоваскулярных способов снижения кровопотери при операциях на матке относятся: наличие дорогостоящей аппаратуры, отдельного помещения для проведения манипуляции по катетеризации сосудов, длительное обучение персонала, проводящего внутрисосудистые манипуляции, увеличение времени на оперативное вмешательство и оказания анестезиологического пособия [22, 27, 32, 153].

Кроме того, следует отметить, что данный вид высокотехнологичной помощи доступен не во всех лечебных учреждениях нашей страны [22, 27, 32, 96, 153].

Вместе с тем все перечисленные способы не воздействуют на фибринолитическое звено гемостаза на местном уровне. Поэтому ряд авторов предложили лекарственные способы снижения кровопотери во время и после проведения операций на матке [6, 129, 150, 186].

В мировой клинической практике для уменьшения объема кровопотери используют лекарственные средства, блокирующие избыточный фибринолиз — антифибринолитические лекарственные средства. К ним относятся апротинин (Ап), эпсилон-аминокапроновая кислота (АКК) и транексамовая кислота (ТК). В систематическом обзоре ассоциации Кохрана, включившем данные 211 рандомизированных контролируемых испытаний (20 781 участник), отмечено, что ингибиторы фибри-

нолиза значительно уменьшают объем кровопотери и потребность больных в гемотрансфузиях. В сравнительных исследованиях достоверных отличий по эффективности ТК и Ап не выявлено, при этом установлено, что по антифибринолитической активности ТК значительно превосходит АКК. Помимо этого, АКК имеет ряд серьезных побочных эффектов, значительно ограничивающих ее применение [6, 129, 140, 195].

В акушерстве и гинекологии использование антифибринолитических средств имеет особое значение. При осложнениях, сопровождающихся ДВС-синдромом, повышенной кровопотерей, отмечается чрезмерная активация фибринолиза, препятствующая нормальному тромбообразованию [6, 110, 111, 150].

В ресурсах интернета (http://tranexam.ru/docs/Otchet_abdominalnoe_razreshenie_ber_vysok_risk_krovotech.pdf [2] есть данные о том, что некоторые авторы при развитии патологического кровотечения предлагают интраоперационно начинать применение препарата ТК. Суть способа заключается в том, что при повышенной кровоточивости тканей во время операции вводят внутривенно капельно указанный антифибринолитический препарат в дозе 10 мг/кг массы тела в разведении 20 мл раствора хлорида натрия 0,9% для инъекций в течение 10 минут. При необходимости в последующем препарат вводится повторно в дозе 500 мг. К существенному недостатку данного способа относится применение антифибринолитического препарата по факту развития кровотечения. Кроме того, для достижения хорошего и стойкого гемостатического действия (при использовании лекарственного средства в небольших дозах) необходимо в некоторых клинических ситуациях применение препарата дважды. Быстрое

введение транексама (за 10 минут) в большинстве случаев сопровождается нежелательными побочными эффектами, в частности, изменением артериального давления и нарушениями деятельности сердца.

Таким образом, как следует из подглавы 1.2., несмотря на имеющиеся литературные данные по проблеме снижения кровопотери во время и после операций на матке, это направление требует дальнейшего изучения и интенсивного развития с целью создания алгоритма профилактики кровотечения и оптимизации оперативной техники при выполнении миомэктомии.

1.3. Применение препаратов транексамовой кислоты в акушерстве и гинекологии

Комплекс реакций организма, направленных на предупреждение и остановку кровотечений, называется гемостазом. Существуют два основных механизма гемостаза: сосудисто-тромбоцитарный (микроциркуляторный) и коагуляционный [6, 24, 155, 188].

Сосудисто-тромбоцитарный механизм обеспечивает предупреждение и остановку кровотечений из мелких кровеносных сосудов путем их первичного спазма, набухания, адгезии (приклеивания) тромбоцитов к местам повреждения стенок кровеносных сосудов и к раневой поверхности, а также последующую закупорку кровоточащих сосудов агрегатами тромбоцитов и укрепление (армирование) тромбоцитной пробки фибрином.

Коагуляционный механизм — многоступенчатая ферментная белковая реакция, в результате которой содержащийся в плазме крови белок фибриноген подвергается расщеплению, а

затем полимеризации с образованием сверткoв фибрина (тромбов), закупоривающих кровоточащие сосуды.

Противодействуют избыточной активации системы гемостаза и поддерживают циркулирующую кровь в жидком состоянии вещества, препятствующие агрегации тромбоцитов. Например, вырабатываемый в сосудистом эндотелии простациклин, физиологические антикоагулянты (антитромбин-III, гепарин, белки С и S, α_2-макроглобулин и др.), а также фибринолитическая система [111].

В процессе активации фибринолиза происходит расщепление фибриногена и фибрина на низкомолекулярные фрагменты, получившие название продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ). Главным ферментом, ответственным за протеолитическую деградацию фибрина, является плазмин. Плазмин образуется из плазминогена под действием активаторов тканевого и урокиназного плазминогена. Образование плазмина начинается тогда, когда синтезируемый в печени плазминоген и активатор плазминогена присоединяются к фибрину [110].

К одному из антифибринолитических препаратов, который конкурентно ингибирует активатор плазминогена и связывает плазмин, относится транексам (транексамовая кислота).

Зарубежными исследователями, такими как J.H. Levy (2007) и L. Tengborn et al. (2007), было установлено, что гемостатический эффект указанного препарата превосходит таковой в сравнении с АКК в 10-20 раз [155, 188].

Другие авторы в своих работах указывают, что за счет подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакци-

ях, ТК обладает противовоспалительным и анальгезирующим эффектом [24, 90, 106].

Многими работами была доказана высокая эффективность применения транексама в таких разделах клинической медицины, как кардио-, нейро- и общая хирургия, гематология, онкология, стоматология, ортопедия, урология и оториноларингология [23, 46, 52, 76, 115, 116, 118, 119, 122, 124, 129, 131, 132, 134, 138, 143, 144, 148, 149, 161, 166, 168, 169, 173, 180, 185, 186, 190, 194].

Имеются также сообщения о проведенных исследованиях по применению указанного препарата при некоторых патологических состояниях в акушерстве и гинекологии.

Так, в своем рандомизированном контролируемом исследовании Gohel Mayur (2007) оценил эффективность и безопасность транексамовой кислоты для снижения кровопотери во время операции кесарева сечения. Результаты исследования показали, что применение данного лекарственного средства способствует снижению величины кровопотери в период операции до 75 мл и не приводит к тромбообразованию [142].

Применение ТК для уменьшения кровопотери при оперативном родоразрешении было изучено и другими исследователями [7, 8, 38, 44, 139, 142, 157, 159, 177, 188].

Д.Р. Бикмуллина, М.С. Зайнулина, Е.С. Вашукова, (2009) проводили клинико-лабораторное, инструментальное и молекулярно-генетическое обследование женщин с тяжелым гестозом. Наследственная тромбофилия выявлена у всех беременных с тяжелым гестозом, при этом у большинства из них (89%) наблюдалась активация ДВС-синдрома, что свидетельствовало об активации фибринолитической системы. В

связи с этим исследователи предположили, что у беременных с тяжелым гестозом развитие геморрагического шока и прогрессирование ДВС-синдрома может произойти при кровопотере, незначительно превышающей физиологическую. В ходе проведенного исследования было доказано, что введение ТК при оперативном родоразрешении беременных с тяжелым гестозом позволило достоверно снизить интраоперационную кровопотерю и предотвратить коагулопатическое кровотечение [7, 8, 24, 38, 44, 66, 70, 106].

А.В. Пырегов, В.А. Гурьянов, Л.В. Кречетова (2008) считают, что ТК тормозит избыточную активность биологически активных веществ, являясь ингибитором протеаз и противокининовым препаратом, что способствует более эффективной защите от операционного стресса и предупреждает развитие или прогрессирование синдрома полиорганной недостаточности. Кроме того, при применении транексама в качестве компонента комбинированной анестезии имеет место значительное потенцирование действия препаратов для наркоза [24, 70, 106].

С.И. Жук и соавт. (2008) в своей работе доказали эффективность применения препарата ТК при лечении акушерских кровотечений на фоне предлежания и преждевременной отслойки плаценты, а также при гипотонии матки в раннем послеродовом периоде [66].

Н.К. Тетруашвили и В.М. Сидельникова (2006, 2007, 2008) показали, что включение транексама в схему лечения женщин с начавшимся выкидышем позволяет остановить кровотечение и ускорить регресс признаков угрозы прерывания беременности [94, 95].

Л.В. Степанян (2012) рекомендует использовать транексам перед инструментальным удалением погибшего плодного яйца, а В.О. Мамиев (2012) предлагает применять данный препарат в конце первого периода родов. Авторы считают патогенетически обоснованным при указанных клинических ситуациях применение транексама для воздействия на фибринолитическое звено гемостаза с целью предупреждения развития патологического кровотечения. Наряду с высокой эффективностью, перечисленные исследователи отмечают возможность безопасного применения препарата ТК у пациенток с любой соматической патологией [21, 90].

В своих исследованиях В.В. Яглов (2007), K. Duckitt (2007) доказали достоверное уменьшение кровотечения при меноррагии на фоне приема ТК [111, 137].

Представители Королевского колледжа акушеров-гинекологов (Nath S. и Bhattacharya S., 2006) рекомендуют использовать транексам в качестве препарата выбора для женщин, страдающих меноррагиями и у которых нет необходимости в применении контрацептивных средств [163].

Китайские ученые считают целесообразным для предупреждения меноррагии прием препаратов ТК тем женщинам, у которых установлена внутриматочная спираль [157].

В своих работах Н.М. Веселова (2007) и Е.В. Уварова (2008) показали, что при маточных кровотечениях пубертатного периода гемостатическая эффективность транексама сопоставима с применением эстроген-гестагенсодержащих контрацептивов. Авторы считают, что транексам целесообразно использовать не только для остановки ювенильных кровотечений, но и для их предупреждения [15, 102].

Имеется также ряд публикаций об успешном применении транексама при конизации шейки матки, инструментальном кюретаже, а также при радикальных операциях на матке [125, 139, 188].

Шведскими исследователями было доказано, что риск развития тромбоза у женщин, принимающих препараты ТК, практически не отличается от такового в общей популяции. Авторы пришли к выводу, что при высокой клинической эффективности наименьшее число побочных эффектов среди антифибринолитических препаратов наблюдается при применении препаратов ТК [163].

Таким образом, из вышеизложенного, следует, что применение препаратов транексамовой кислоты целесообразно для лечения и профилактики развития кровотечений при различных акушерско-гинекологических клинических ситуациях. Однако в доступной нам литературе мы не нашли работ, посвященных применению транексама для предупреждения развития коагулопатического и патологического кровотечения при лапароскопической миомэктомии.

***

Итак, исходя из представленного обзора литературы, следует, что предупреждение кровотечения при выполнении операций на матке является актуальной проблемой, имеющей большое практическое значение, требующей дальнейшего изучения.

Глава 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объем исследований

Клинический раздел исследований осуществлялся на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета (зав. – проф. С.П.Синчихин) ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава РФ в НУЗ «Медико-санитарная часть» г. Астрахани с 2009 по 2013 гг. От всех пациенток получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

Выполняемая диссертационная работа включена в план НИР ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава РФ.

Клинико-лабораторные и инструментальные исследования проводись в лабораториях и кабинетах функциональной диагностики НУЗ «Медико-санитарная часть» г. Астрахани.

Работа выполнялась по многоэтапной программе.

На первом этапе изучены клинико-анамнестические факторы, имеющиеся у женщин с миомой матки (гл.3.).

Ретроспективно в общей сложности были проанализированы медицинские амбулаторные карты 180 пациенток с миомой матки (гл.3), а также 150 женщин без данного заболевания, отобранных при профилактическом осмотре.

Результаты проделанной работы на первом этапе позволили выявить наиболее часто встречающиеся патологические состояния у пациенток, которые могли послужить факторами, провоцирующими рост миомы матки.

На втором этапе проведено проспективное исследование (гл.4). Данный этап работы был разделен на 2 подэтапа.

На первом подэтапе второго этапа (гл.4.1.) под нашим наблюдением находилось 120 женщин с миомой матки, которым выполнялась лапароскопическая миомэктомия. Все пациентки согласно данным лабораторного исследования до операции имели нарушения в фибринолитическом звене гемостаза. Основную группу составили 60 пациенток, у которых до операции использовался препарат транексамовой кислоты. Группу сравнения образовали 60 женщины, у которых транексам не применялся. Результаты проделанной работы на этом этапе исследования позволили нам разработать «Способ профилактики кровотечения при миомэктомии» (приоритетная справка от 20.02.2014г., заявка № 2014106575(010377)).

На втором подэтапе второго этапа (гл.4.2.) мы исследовали других 70 женщин. Основную группу составили 35 пациенток, которым операция выполнялась согласно разработанному способу лапароскопической миомэктомии (патент РФ на изобретение № 2482807, № 2012100191/14, заявл. 11.01.2012). Группа сравнения состояла из 35 пациенток, которым выполнялась лапароскопическая миомэктомия по общепринятой методике. Помимо лабораторного обследования, проводилось допплерометрическое исследование определения кровотока в сосудах матки в период её интраоперационной ишемии.

На третьем этапе составлен алгоритм профилактики кровотечения при миомэктомии и проведена его клиническая апробация (гл.4.3.). Под наблюдением находились 105 пациенток, которым была проведена органосохраняющая операция. Помимо клинико-лабораторной оценки эффективности предложенного алгоритма профилактики, проводился анализ прямых

и непрямых медицинских расходов, затраченных при различных вариантах лечения.

Объем проведенных исследований представлен в таблице 1.

Таблица 1

Виды клинических, лабораторных
и инструментальных исследований

Название исследования			***Число проведенных исследований***	
			При ретроспективном исследовании	**При проспективном исследовании**
I	***Клиническое обследование***		**330**	**295**
II	***Ультразвуковое исследование***		**330**	**590**
III	***Допплерометрия***		**-**	**105**
IV	***Исследование гемостазиограммы***		**990**	**9 240**
	1	Протромбиновый индекс (ПТИ)	330	1 475
	2	Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ)	330	1 475
	3	Растворимые комплексы фибрин-мономеров (РКМФ)	-	360
	4	Фибриноген	330	1 475
	5	Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ, $1x10^{-5}$ М	-	360
	6	Антитромбин-III (АТ-III)	-	885
	7	Протеин-С	-	360
	8	Д-димер	-	885
	9	XIIa – зависимый фибринолиз	-	885
	10	Фибронектин	-	360
	11	Фактор Виллебранда (vWF)	-	360
	12	Плазмин-α_2-антиплазминовый комплекс (PAP)	-	360
V	***Гемограмма***		**1 388**	**5 310**
	1	Гемоглобин (Hb)	330	1 475
	2	Гематокрит (Ht)	330	**1 475**
	3	Эритроциты (Er)	330	**1 475**
	4	Тромбоциты (Tr)	330	**1 475**
	5	Вязкость крови (плазмы)	68	885
Всего выполнено исследований			**3 038**	**15 540**
Итого:			**18 578**	

Таким образом, положения диссертации, выводы и практические рекомендации основаны на результатах наблюдения и обследования в общей сложности 625 женщин. В целом было выполнено 18 578 различных клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

2.2. Общая характеристика наблюдаемых женщин

При проспективном исследовании на втором этапе работы мы наблюдали 295 женщин с миомой матки, которым была выполнена миомэктомия.

Существовали определенные критерии, по которым осуществлялся отбор пациенток для исследования.

Критериями для включения женщин в сравниваемые группы и проведение лапароскопической миомэктомии были: множественные субсерозные, субсерозно-интерстициальные фиброматозные узлы и связанные с этим нарушения репродуктивной функции, бесплодие, невынашивание беременности.

Основными критериями исключения пациенток для выполнения органосохраняющей операции и, следовательно, из групп наблюдений, были: общее тяжелое состояние больной, тяжелая степень железодефицитной анемии; рецидив ММ; возраст женщины старше 36 лет; сопутствующий воспалительный процесс в малом тазу; дистрофические изменения опухоли матки (некроз узлов); сочетание миомы матки с диффузной формой внутреннего эндометриоза; злокачественные процессы органов половой системы.

Наблюдаемые нами женщины были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, соматической патологии и данным акушерско-гинекологического анамнеза.

Возраст пациенток колебался от 21 до 36 лет, в среднем - от 28,5±3,5 лет.

Общая характеристика наблюдаемых пациенток при проспективном исследовании представлена на следующих рисунках.

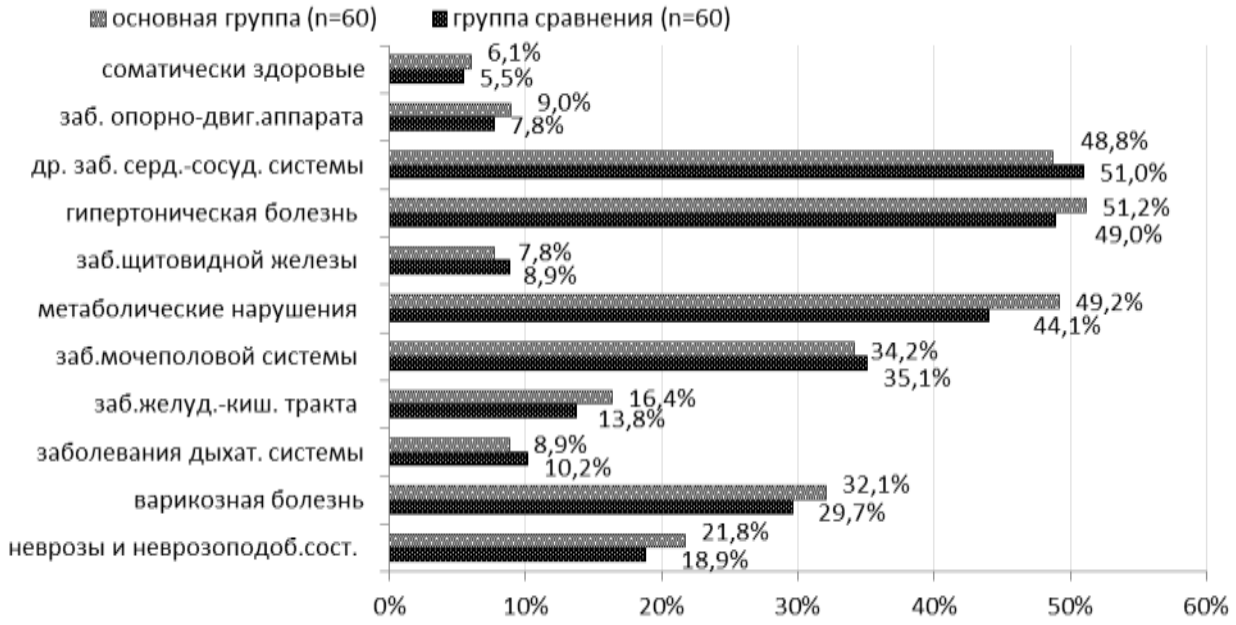


Рисунок 1. Экстрагенитальная патология у пациенток сравниваемых групп, результаты исследования которых представлены в гл.4.1

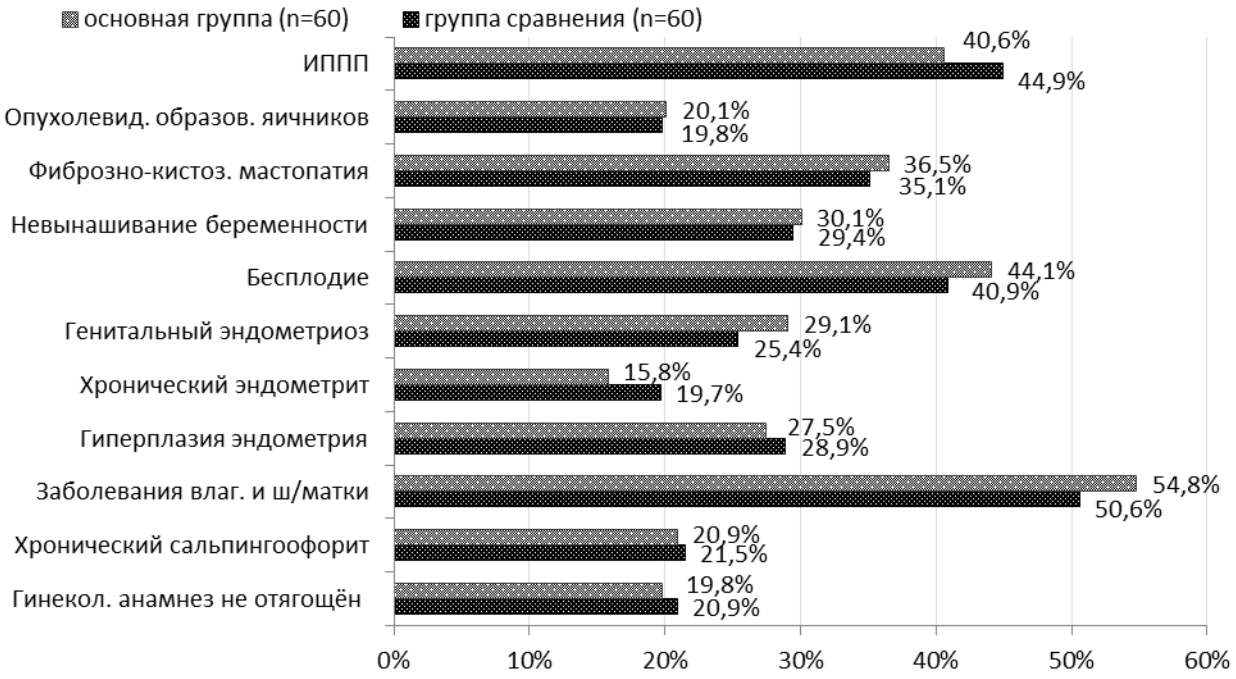
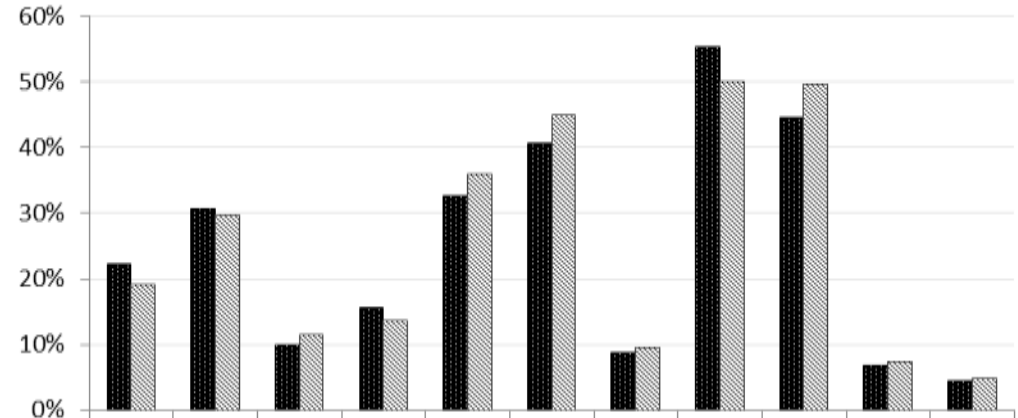
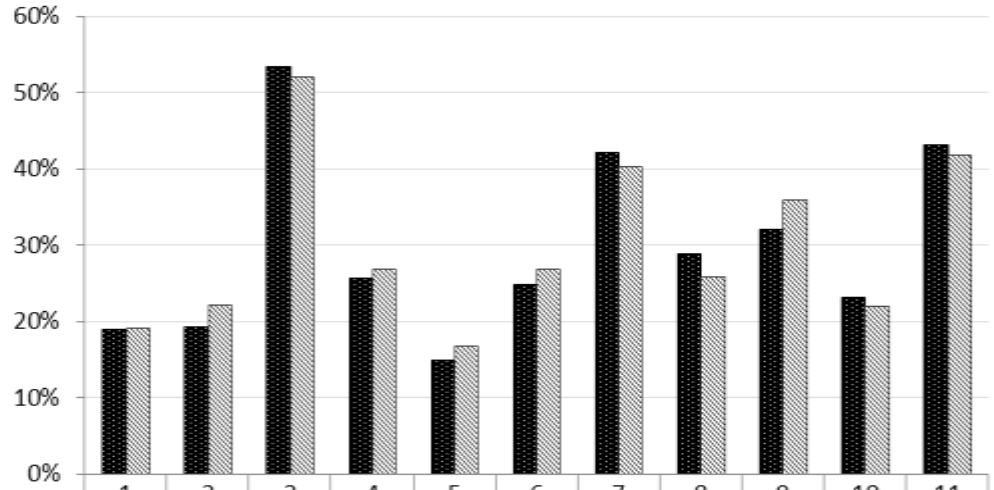


Рисунок 2. Гинекологические заболевания у пациенток сравниваемых групп, результаты исследования которых представлены в гл.4.1



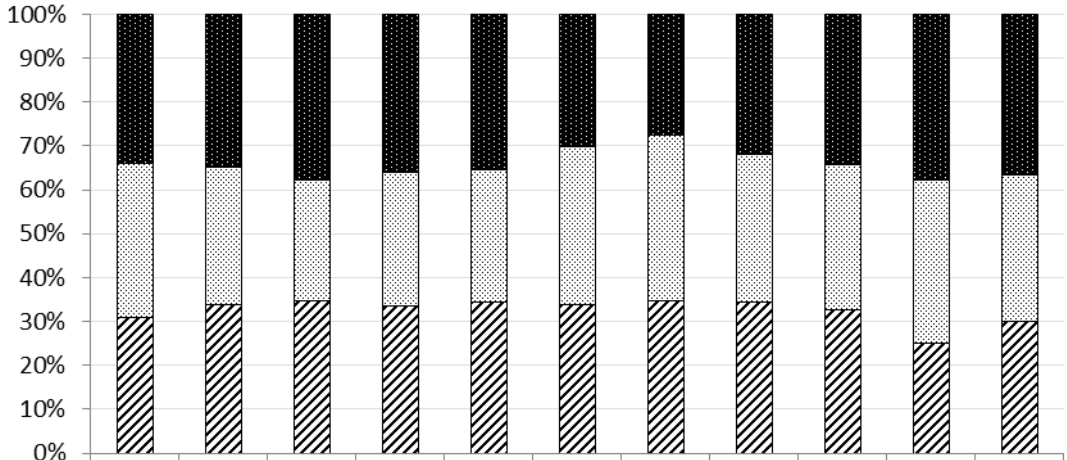
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
группа сравнения (n=35)	22,3%	30,7%	10,0%	15,7%	32,7%	40,8%	8,8%	55,4%	44,6%	6,8%	4,5%
основная группа (n=35)	19,2%	29,8%	11,5%	13,7%	36,1%	45,1%	9,7%	50,2%	49,8%	7,5%	5,0%

Рисунок 3. Экстрагенитальная патология у пациенток сравниваемых групп, результаты исследования которых представлены в гл.4.2: 1 – неврозы и неврозоподобные состояния; 2 - варикозная болезнь; 3 - заболевания дыхательной системы; 4 – заб. ЖКТ; 5 – заб. мочеполовой системы; 6 - метаболические нарушения; 7 - заб. щит. жел.; 8 - гипертоническая болезнь; 9 - др. заб. сердечно-сосуд. системы; 10 - заб. опорно-двиг.аппарата; 11 - соматически здоровые



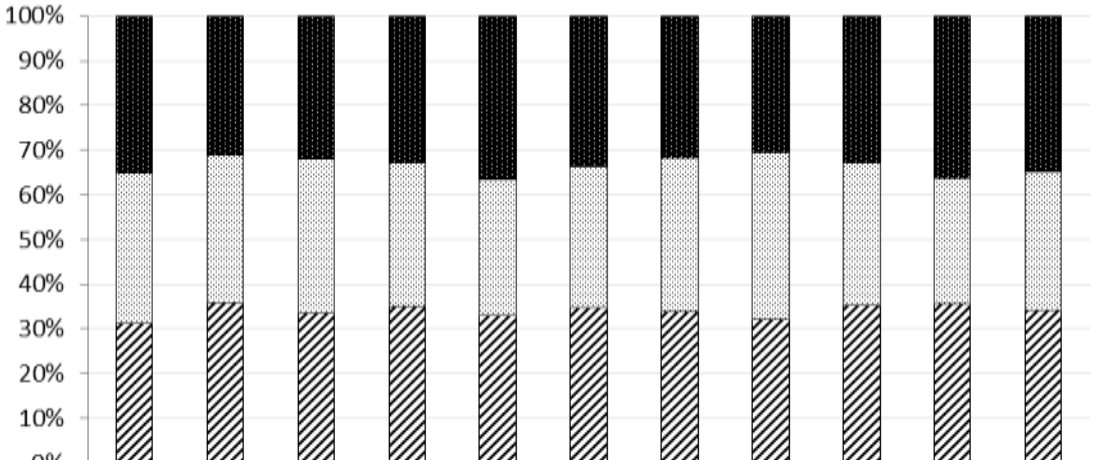
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
группа сравнения (n=35)	18,9%	19,2%	53,4%	25,7%	14,9%	24,8%	42,1%	28,9%	32,1%	23,1%	43,1%
основная группа (n=35)	19,0%	22,1%	52,1%	26,8%	16,8%	26,8%	40,2%	25,8%	35,9%	21,9%	41,8%

Рисунок 4. Гинекологические заболевания у пациенток сравниваемых групп, результаты исследования которых представлены в гл.4.2: 1 – гинекологический анамнез не отягощён; 2 - хронический сальпингоофорит; 3 - заболевания влагалища и шейки матки; 4 - гиперплазия эндометрия; 5 - хронический эндометрит; 6 - генитальный эндометриоз; 7 – бесплодие; 8 - невынашивание беременности; 9 - фиброзно-кистозная мастопатия; 10 - опухолевидные образования яичников; 11 – инфекции, передаваемые половым путем (ИППП)



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1А группа (n=35)	19,8%	32,1%	10,9%	19,8%	34,0%	38,3%	7,9%	45,9%	54,1%	7,0%	5,5%
1Б группа (n=35)	20,4%	28,7%	7,9%	16,7%	28,9%	45,9%	10,8%	47,9%	52,1%	6,8%	5,0%
2 группа (n=35)	17,9%	30,8%	9,9%	18,4%	32,7%	42,8%	9,9%	48,9%	51,1%	4,6%	4,5%

Рисунок 5. Экстрагенитальная патология у пациенток сравниваемых групп, результаты исследования которых представлены в гл.4.3: 1 – неврозы и неврозоподобные состояния; 2 - варикозная болезнь; 3 - заболевания дыхательной системы; 4 – заб. ЖКТ; 5 – заб. мочеполовой системы; 6 - метаболические нарушения; 7 - заб. щит.жел.; 8 - гипертоническая болезнь; 9 - др. заб. сердечно-сосуд. системы; 10 - заб. опорно-двиг.аппарата; 11 - соматически здоровые



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1А группа (n=35)	20,1%	17,8%	45,8%	22,2%	17,5%	24,9%	40,9%	23,7%	28,7%	22,5%	41,8%
1Б группа (n=35)	19,2%	18,9%	49,5%	21,5%	14,5%	23,5%	44,8%	28,7%	27,8%	17,5%	37,4%
2 группа (n=35)	17,8%	20,4%	47,9%	23,5%	15,7%	25,6%	43,5%	24,8%	30,7%	21,9%	40,9%

Рисунок 6. Гинекологические заболевания у пациенток сравниваемых групп, результаты исследования которых представлены в гл.4.3: 1 – гинекологический анамнез не отягощён; 2 - хронический сальпингоофорит; 3 - заболевания влагалища и шейки матки; 4 - гиперплазия эндометрия; 5 - хронический эндометрит; 6 - генитальный эндометриоз; 7 – бесплодие; 8 - невынашивание беременности; 9 - фиброзно-кистозная мастопатия; 10 - опухолевидные образования яичников; 11 – инфекции, передаваемые половым путем (ИППП)

Таким образом, как видно из вышепредставленного, пациентки из сравниваемых групп при проспективном исследовании были сопоставимы между собой по возрасту, гинекологическим заболеваниям и экстрагенитальной патологии.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Клинические методы исследования

Клиническая оценка состояния пациенток проводилась по общепринятым в практической медицине правилам и включала оценку характера жалоб, состояния кожного покрова, показателей артериального давления на правой и левой руках, наличия или отсутствия патологической прибавки веса, отеков и т.п.

Гинекологическое обследование включало осмотр наружных половых органов с помощью влагалищных зеркал, а также проведение бимануального исследования.

Гравиметрический метод позволял определять общий объем кровопотери во время и после операции, т.е. проводилось измерение кровопотери с помощью мерных цилиндров.

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Оценку динамики гемограммы и гемостазиограммы проводили лабораторными методами. Применяли как общепринятые методы определения показателей гемограммы (эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, гематокрита), так и тест-системы и аппаратные анализаторы для определения показателей гемостазиограммы.

Гематокритное число в сыворотке крови определяли общепринятым в клинике методом: центрифугированием в капилляре стабилизированной в цитрате натрия крови.

Вязкость крови определяли на анализаторе крови реологическом АКР-2. Использовали также аппараты гемокоагулометр «CGL 2110» и агрегометр «АР 2110» фирмы «Солар» (Белоруссия). Для исследования системы гемостаза применялись пробирочный метод и планшетные наборы для экспресс-диагностики.

Для характеристики первой фазы процесса свертывания крови – фазу образования протромбиназы применяли общие коагуляционные тесты, - с помощью набора реагентов определяли активность антитромбина-III по U.Abildgraard.

Динамику показателей фазы образования тромбина, характеризующую вторую фазу коагуляции, определяли такие показатели, как протромбиновый индекс (ПТИ) по A. J. Qwick (1935), отражающий активность факторов протромбинового комплекса (II, VII, IX, X); активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ) в модификации З.С. Баркагана (АПТВ определяли с помощью наборов, поставляемых МНПЦ «Технология» (г. Барнаул) на турбидиметрическом гемокоагулометре С GL-2110 (Белоруссия)).

Методами, характеризующими третью фазу процесса свертывания крови – фазу образования фибрина и продуктов паракоагуляции (при патологическом внутрисосудистом свертывании крови), были определение растворимых фибрин-мономерных комплексов о-фенантролиновым тестом (РКФМ) по В. А. Еламыкову, А. П. Мамоту (1987). Появление в плазме хлопьев в течение первых 2 мин. после добавления к ней раствора ортофенантролина свидетельствует о наличии растворимых

высокомолекулярных фибрин-мономерных комплексов. Скорость образования хлопьев зависит от концентрации РФМК, что позволяет оценивать количество РФМК в эквиваленте фибрин-мономера. Также образование фибрина оценивали гравиметрическим методом определения количества фибриногена в плазме (унифицированный метод по Р. А. Рутберг, 1961). К плазме добавляли раствор $CaCl_2$, после свертывания фибриногена его высушивали и взвешивали. Кроме того, состояние системы фибринолиза определяли путем фибринолитической активностью клеток крови по времени лизиса сгустков эуглобулиновой фракции (XIIa – зависимый фибринолиз).

Количественным экспресс-методом определяли уровень маркеров тромбообразования – Д-димеров с использованием портативного прибора Cardiac Reader.

Анализ тромбоцитарного звена системы гемостаза проводили при помощи двухканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Biola» - LA 230 (Россия), сопряженного через интерфейс с ЭВМ-совместимым компьютером. Для индукции агрегации использовали АДФ фирмы «Технология-Стандарт» в концентрации 2,5 ммоль/л. Учитывались степень агрегации тромбоцитов (%), время наступления максимальной агрегации.

Определение содержания адгезивных белков-маркеров дисфункции эндотелия: фибронектина в плазме и фактора Виллебранда осуществляли с помощью тест-систем.

В таблице 2 представлены основные лабораторные показатели, которые позволяют оценивать изменения, связанные с периоперационной кровопотерей у наблюдаемых пациенток.

Таблица 2

Показатели, оценивающие состояние системы гемостаза

Показатели	***Нормальные значения у женщин***
Время свертывания крови по Lee-White (мин.)	5-10
Протромбиновый индекс (ПТИ) (%)	85-110
Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ) (сек.)	25-35
Растворимые комплексы фибрин-мономеров (РКМФ) (г/л)	не более 3-4
Фибриноген (г/л)	2-4
Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ,1х10^{-5} М(%)	30,7-77,7
Антитромбин-III (АТ-III) (%)	75-122
Протеин-С (%)	69-134
Д-димер (нг/мл)	0-250
XIIa – зависимый фибринолиз (мин.)	4-10
Фибронектин (мкг/мл)	70-148
Фактор Виллебранда (vWF) (Ед/мл)	0,5-1,5
Плазмин- α 2-антиплазминовый комплекс (PAP) (нг/мл)	0-314
Гемоглобин (Hb) (г/л)	120-140
Гематокрит (Ht) (%)	33-44
Эритроциты (Er) (х10^{12}/л)	3,8-5,5
Тромбоциты (Tr) (х10^{9}/л)	180-320
Вязкость крови (плазмы) (мПа)	3,9-4,9 (1,8-2,2)

Забор материала (кровь) для лабораторных исследований проводился до хирургического вмешательства, в конце операции, а также после окончания первых суток послеоперационного периода (через 24 часа).

2.3.3. Инструментальные методы исследования

- Допплерографическое исследование по определению кровотока в сосудах матки во время операции проводилось с помощью аппарата ультразвуковой диагностики GE Voluson S8 (США).

- Лапароскопическая миомэктомия и визуальный оптический осмотр органов малого таза проводились с помощью оборудования компании «Karl Storz» (Германия).

2.3.4. Статистические методы исследования

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке.

В работе использованы методы вариационной статистики, основанные на определении средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения (δ), средней арифметической ошибки (m), критерия Стьюдента.

Статическая значимость различий средних величин при сравнении двух групп проверялась с помощью двувыборочного t-критерия Стьюдента, предполагающего проверку равенства дисперсий выборочных совокупностей и нормальность закона их распределения. Уровень достоверности $p<0,05$ был принят как статистически значимый.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft® Excel 2007 и «Statistica for Windows» v. 7.0.

Глава 3.
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ

3.1. Медикосоциальные факторы у женщин с фибромиомой

Существуют данные о том, что на состояние здоровья женщин, а также на функцию репродуктивной системы определенное влияние оказывают факторы их жизни [90].

Мы провели собственное исследование и изучили медико-социальные факторы пациенток с ММ. Для этого нами был проведен ретроспективный анализ 330 амбулаторных карт тех женщин, которые проходили при профилактических осмотрах. Возраст пациенток колебался от 18 лет до 41 года. Были сформированы две группы.

Основная группа состояла из 180 женщин, у которых была диагностирована ММ. В группу сравнения входили 150 женщин, у которых ММ не диагностирована.

Распределение пациенток по возрасту представлено на рисунке 7.

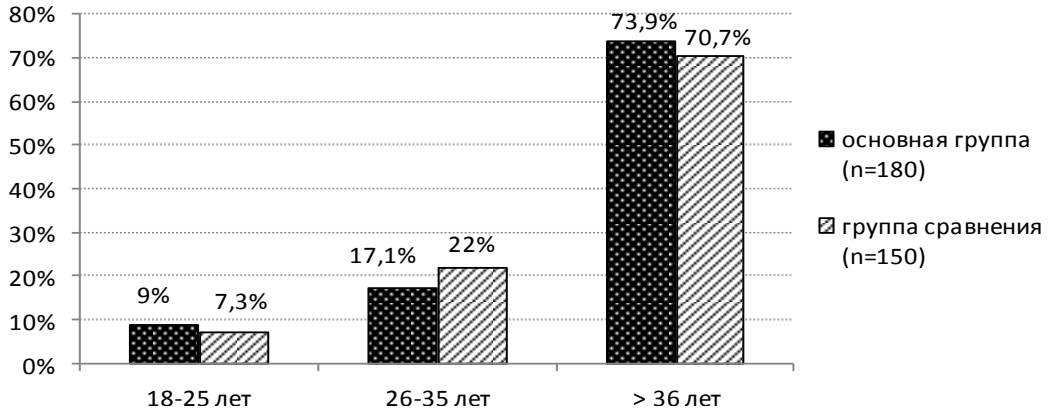


Рисунок 7. Возрастная характеристика пациенток

Как видно из рисунка 7, ММ чаще встречалась у женщин старше 36 лет (133 чел. - 73,9%). Однако среди пациенток до 36 лет, желающих реализовать свою детородную функцию в будущем, доброкачественное опухолевидное заболевание матки также наблюдалось достаточно часто: в возрасте 26-35 лет – у 31 (17,1%) пациентки, в возрасте 18-25 лет – 16 (9%) женщин (рис. 8).

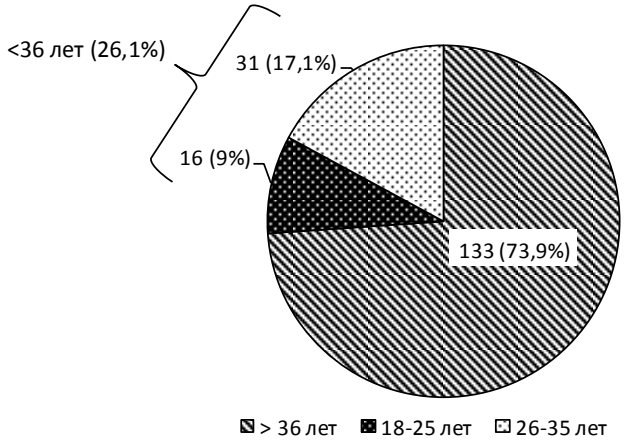


Рисунок 8. Возрастное соотношение пациенток основной группы

В нерегистрированном браке на момент осмотра состояла 121 (67,2%) пациентка основной группы и 72 (48%) женщин группы сравнения.

Регистрированные семейные отношения были у 59 (32,8%) и 78 (52%) женщин по группам соответственно (рис.9).

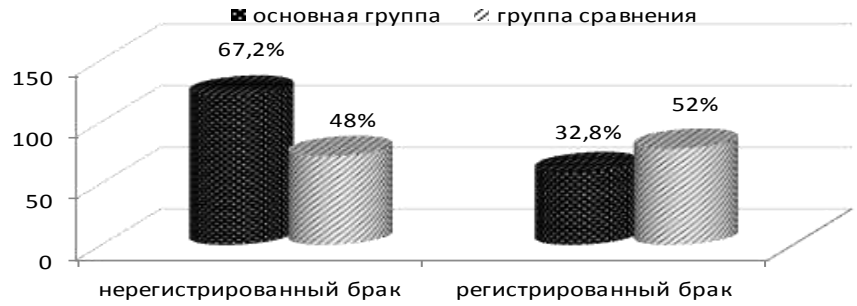


Рисунок 9. Семейное положение

Изучение социально-бытовых условий проживания показало следующее.

«Хорошие» бытовые условия проживания отметили 47 (26,1%) пациенток основной группы и 39 (25,9%) женщин группы сравнения, а «неудовлетворительные» – 32 (18%) и 17 (11,4%) респонденток по группам соответственно (рис. 10).

Большинство женщин в обеих группах свои условия проживания отнесли к «удовлетворительным»: 101 (55,9%) в основной и 94 (62,7%) в группе сравнения.

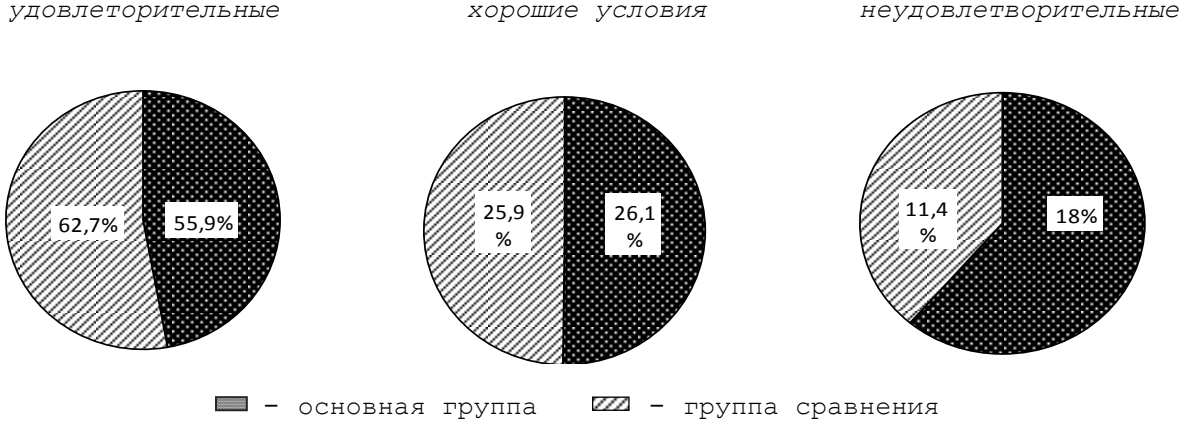


Рисунок 10. Жилищно-бытовые условия респонденток

Умственный труд, связанный с частым эмоциональным перенапряжением, малоподвижным образом жизни, работой за персональными компьютерами отмечали 124 (68,9%) пациенток основной группы и 60 (40%) женщин группы сравнения.

К домохозяйкам себя относили 31 (17%) и 66 (44%) женщин по группам соответственно. Пациенток, связанных с физическим трудом, в основной группе было 25 (14,1%), в группе сравнения – 24 (16%) (рис. 11).

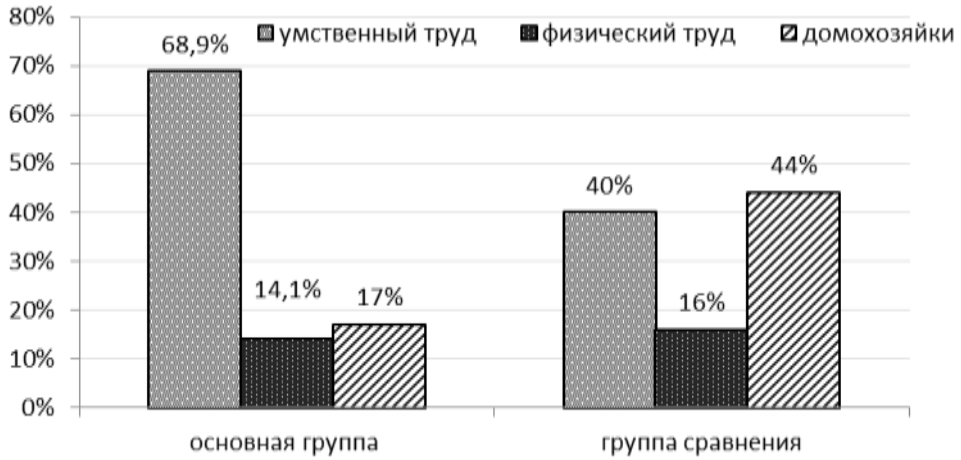


Рисунок 11. Социальный статус наблюдаемых пациенток

Изучение вопросов становления менструальной функции, числа и исходов предыдущих беременностей показало следующее. У достаточно большого (81%) количества пациенток с ММ наблюдалось позднее менархе (в возрасте от 15-16 лет) (табл. 3).

Таблица 3

Начало менструальной функции у пациенток в сравниваемых группах

Клинические группы	**Возраст менархе**		
	9-12 лет	13-14 лет	15-16 лет
Основная группа (n= 180)	14	20	146
Группа сравнения (n=150)	63	54	33

В ювенильном возрасте нарушения менструальной функции отмечались у 63 (35%) женщин основной группы и 18 (12,3%) группы сравнения. В репродуктивном возрасте указанные нарушения сохранялись у 54 (30,1%) и 8 (5,1%) женщин по группам соответственно.

Наличие бесплодия при ММ наблюдалось у 80 (44,2%) пациенток основной группы. В другой группе желанная беременность не наступала у 11 (7,3%) женщин.

Вместе с тем в основной группе ранее проводились инструментальные внутриматочные вмешательства по поводу артфициального аборта или самопроизвольного выкидыша у 119 (66,3%) и 44 (24,5%) пациенток соответственно.

В группе сравнения аборты в анамнезе были всего лишь у 10 (6,7%) женщин.

Оперативное родоразрешение имели 66 (36,7%) и 42 (28,1%) женщин, а послеродовые эндометриты наблюдались у 27 (15%) и 9 (5,8%) пациенток по группам соответственно.

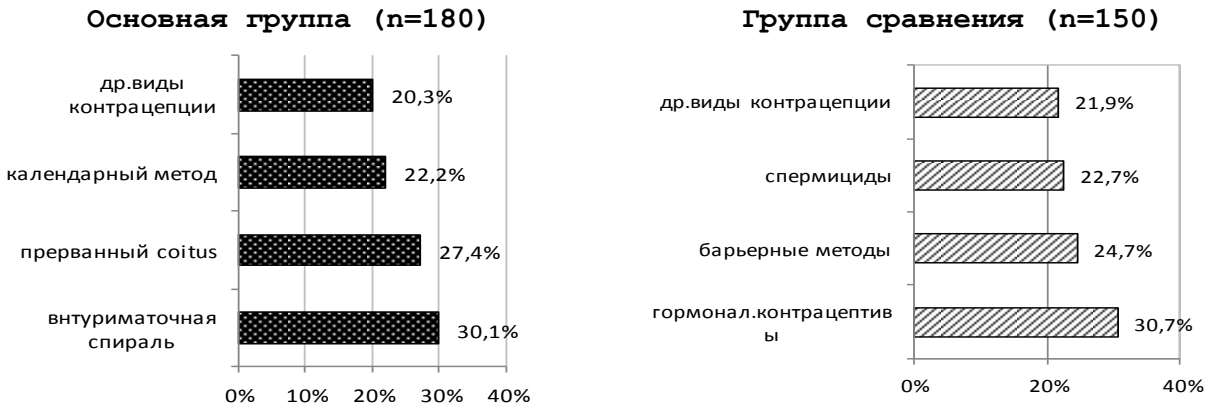
Операции по поводу внематочной беременности встречались у 32 (18%) женщин основной группы и 15 (9,9%) пациенток группы сравнения.

Различные методы контрацепции использовали в основной группе 101 (56%) женщина, в другой группе – 105 (70%) пациенток.

Наиболее частыми видами контрацепции (рис.12) у пациенток с ММ были: внутриматочная спираль (ВМС), прерванный половой акт и календарный метод – 30 (30,1%), 28 (27,4%) и 22 (22,2%) соответственно. Другими видами контрацепции пользовалась 21 (20,3%) пациентка основной группы.

Женщины, у которых не было ММ, наиболее часто использовали такие методы предупреждения нежеланной беременно-

сти, как прием гормональных контрацептивов, применение презерватива и спермицидных средств (химические методы), соответственно 32 (30,7%), 26 (24,7%) и 24 (22,7%). Другими видами контрацепции пользовались 23 (21,9%) пациентки этой группы (рис. 12).



Риснок 12. Виды контрацепции у женщин в сравниваемых группах

Интергенетический интервал до 2-х лет, от 2-х до 4-х лет, а также более 4-х лет в исследуемых группах наблюдался соответственно у 39 (21,6%) и 30 (19,7%), 57 (31,8%) и 64 (43,1%), 84 (46,6%) и 56 (37,2%) женщин (рис. 13).

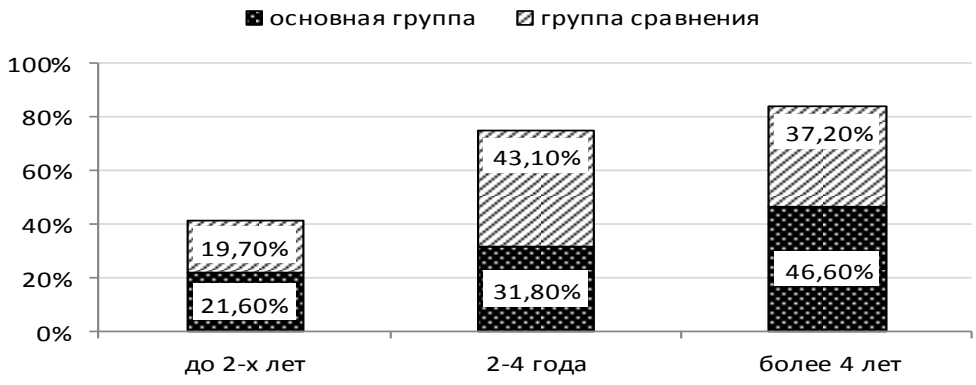


Рисунок 13. Длительность интергенетического интервала

Следует отметить, что позднее начало половой жизни (после 25 лет), реализация детородной функции (после 29 лет) и нерегулярность в сексуальных отношениях значитель-

но чаще встречалась у пациенток основной группы, чем у женщин другой группы - у 64,8% против 24,1%, у 68,1% против 31,0%, у 76,4% и 30,1% соответственно.

Таким образом, результаты исследования показали, что ММ чаще наблюдается у женщин с нервно-психологическими нагрузками, нарушениями становления менструальной функции, поздним возрастом начала сексуальных отношений и реализации детородной функции. Данные пациентки часто имеют бесплодие или большое количество абортов и выкидышей.

3.2. Экстрагенитальные и гинекологические заболевания у женщин с миомой матки

В литературе существуют противоречивые данные о сопутствующих патологических состояниях при ММ, отличающихся как по виду, так и по частоте встречаемости [5, 9, 14, 68, 93, 120].

Поэтому мы решили продолжить начатое в подглаве 3.1. ретроспективное исследование и выяснить, какие экстрагенитальные и гинекологические заболевания чаще встречаются у больных с ММ.

После профосмотра были сформированы две группы.

Основную группу (180 чел.) образовали пациентки, у которых была диагностирована ММ.

Группа сравнения (150 чел.) состояла из женщин, у которых доброкачественного заболевания тела матки не было.

Установлено, что 28 (15,6%) пациенток основной группы и 34(22,7%) женщины группы сравнения являлись соматически здоровыми, а другие имели различные экстрагенитальные заболевания - 152(84,4%) и 116(77,3%) пациенткок по группам соответственно.

Среди терапевтической патологии первое место, как в основной, так и в группе сравнения, занимали заболевания сердечно-сосудистой системы - у 126 (69,2%) и 62 (41,2%) пациенток по группам соответственно (рис. 14).

При этом среди сердечно-сосудистной патологии превалировала гипертоническая болезнь соответственно по группам у 116 (92%) и 45 (72,1%) женщин.

Эндокринная патология встречалась у 137 (56,1%) пациенток основной группы и 24 (16%) женщин группы сравнения.

Различной степени выраженности нарушения липидного обмена и заболевания щитовидной железы в основной группе наблюдались у 98 (54,4%) и 13 (7,2%) пациенток соответственно.

Указанная соматическая патология в группе сравнения встречалась значительно реже – у 12 (8%) и 8 (5,3%) женщин соответсвенно.

На заболевания почек и мочевыводящих путей указывали 62 (34,3%) и 38 (25,4%), желудочно-кишечного тракта – 28 (15,4%) и 12 (7,7%), органов дыхания - 14 (7,6%) и 4 (2,5%), варикозную болезнь вен нижних конечностей – 54 (30%) и 15 (10,2%), неврозы и неврозоподобные состояния – 33 (18,5%) и 5 (3,4%) пациенток по группам соответсвенно.

Признаки ЖДА диагностировались у 112 (62%) пациенток в основной группе и 22 (14,7%) женщин в группе сравнения.

Таким образом, сопутствующая экстрагенитальная патология достоверно чаще встречалась у пациенток с ММ в сравнении с женщинами, не имеющими указанного заболевания ($p<0,05$).

Вместе с тем при гипертонии и (или) при клинических проявлениях нарушения функций эндокринной системы ММ

встречалась соответственно в 2,6 раза и в 5,7 раза чаще, чем при отсутствии указанных соматических состояний.

В целом данные по встречаемости экстрагенитальной патологии у больных с ММ представлены на рисунке 14.

Рисунок 14. Экстрагенитальная патология у пациенток с миомой матки в сравнительном аспекте: ССС – сердечно-сосудистая система, Эндокр. пат. – эндокринная патология, ЖДА – железодефицитная анемия, МПС – мочеполовая система, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ДС – дыхательная система, Варик. б-нь – варикозная болезнь вен нижних конечностей, неврозы - неврозы и неврозоподобные состояния

Указывали на ранее перенесенные инфекции, передаваемые половым путем 89 (49,4%) и 30 (19,8%) пациенток по группам соответственно (рис.15).

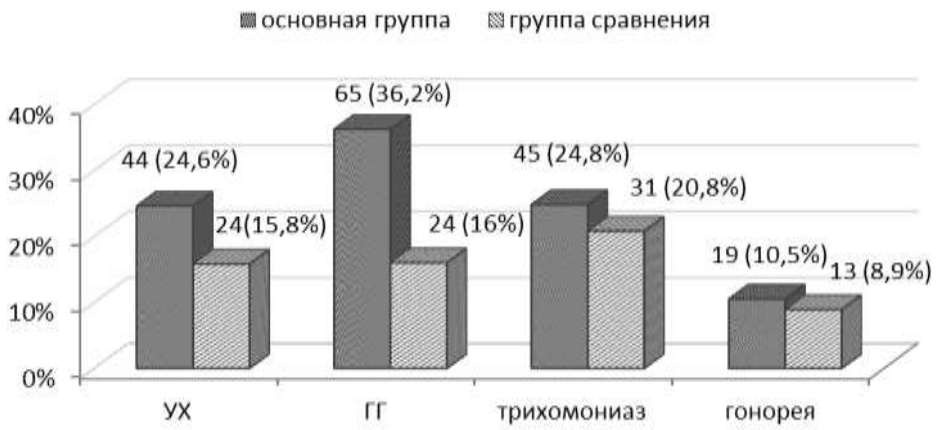


Рисунок 15. Заболевания, передаваемые половым путем: УХ - урогенитальный хламидиоз, ГГ – генитальный герпес, трихомониаз, гонорея

Результаты, представленные в таблице 4, позволяют сделать сравнение данных гинекологического анамнеза, имеющихся у пациенток двух групп.

Таблица 4

Сравнительная характеристика гинекологичекой патологии

Гинекологическая патология	**Основная группа (n=180)**	**Группа сравнения (n=150)**	**Достоверность различий признаков между группами**
Гинекологический анамнез не отягощён	38 (21,1%)	75 (50%)	*p<0,01*
Хронический сальпингоофорит	40 (22,4%)	39 (26,0%)	*p>0,05*
Заболевания влагалища и шейки матки	120 (66,7%)	56 (37,0%)	*p<0,01*
Гиперплазия эндометрия	61 (34,1%)	5 (3,1%)	*p<0,01*
Хронический эндометрит	36 (19,8%)	7 (4,8%)	*p<0,01*
Генитальный эндометриоз	53 (29,7%)	8 (5,2%)	*p<0,01*
Бесплодие	80 (44,2%)	11 (7,3%)	*p<0,01*
Невынашивание беременности	44 (24,5%)	10 (6,7%)	*p<0,01*
Фиброзно-кистозная мастопатия	72 (39,9%)	17 (11,5%)	*p<0,01*
Опухолевидные образования яичников	38 (21,2%)	15 (9,8%)	*p<0,01*

Как видно из представленной таблицы 4, практически все гинекологические заболевания у пациенток основной группы превышали в 2-6 раз частоту встречаемости у женщин другой группы.

Следует отметить, что у 38 (21,1%) пациенток основной группы других, кроме ММ, гинекологических заболеваний не было. В группе сравнения не имели заболевания половых органов 75 (50%) человек.

На заключительном этапе проводимого ретроспективного анализа мы решили разделить пациенток с ММ (основную группу) на две подгруппы. Одну из них (подгруппу 1а) сформировали женщины до 36 лет, которые хотели реализовать свою детородную функцию в будущем (n=47). Другую

подгруппу 1б образовали женщины 36 лет и старше, кто не рассматривал рождение детей в будущем (n=133).

Таблица 5

Клинико-анамнестические факторы пациенток с миомой матки (n=180)

Признаки		**1а подгруппа (n=47)**	**1б подгруппа (n=133)**	**Достоверность различий признаков между группами**
1		**2**	**3**	**4**
Репродуктивный анамнез				
Бесплодие		22 (46,8%)	25 (18,8%)	*p<0,01*
Невынашивание беременности		26 (55,3%)	39(29,3%)	*p<0,01*
Самопроизвольные выкидыши		21 (44,7%)	19 (14,3%)	*p<0,01*
Аборты в анамнезе 2 и более		25 (53,2%)	34 (25,6%)	*p<0,01*
Нарушения становления менструальной функции		31 (66,0%)	32 (24,1%)	*p<0,01*
Экстрагенитальные заболевания				
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Гипертоническая болезнь	15 (31,9%)	100(75,2%)	*p<0,01*
	Нарушения сердечного ритма	15(31,9%)	56(42,1%)	*p>0,05*
Эндокринная патология	Нарушение липидного обмена	27(57,4%)	55(41,4%)	*p>0,05*
	Патология щитовидной железы	14(29,8%)	39(29,3%)	*p>0,05*
Железодефицитная анемия		29(61,7%)	64(48,1%)	*p>0,05*
Заболевания мочеполовой системы		17(36,2%)	27(20,3%)	*p<0,05*
Заболевания желудочно-кишечного тракта		12(25,5%)	22(16,5%)	*p>0,05*
Заболевания дыхательной системы		7(14,9%)	42(31,6%)	*p<0,05*
Варикозная болезнь вен нижних конечностей		18(38,3%)	44(33,1%)	*p>0,05*
Заболевания опорно-двигательного аппарата		14(29,8%)	48(36,1%)	*p>0,05*
Неврозы и неврозоподобные состояния		30(63,8%)	42(31,6%)	*p<0,01*
Соматической патологии нет		10(21,4%)	16 (12%)	*p>0,05*
Гинекологические заболевания				
Хронический сальпингоофорит		21 (44,7%)	37 (27,8%)	*p<0,05*
Заболевания влагалища и шейки матки		37 (78,7%)	46 (34,6%)	*p<0,01*
Гиперплазия эндометрия		12 (25,5%)	45 (33,8%)	*p>0,05*
Хронический эндометрит		31 (66,0%)	47 (35,3%)	*p<0,01*
Генитальный эндометриоз		23 (49,0%)	38 (28,6%)	*p<0,05*

1	2	3	4
Фиброзно-кистозная мастопатия	14 (29,8%)	89 (66,9%)	*p<0,01*
Опухолевидные образования яичников встречались	13 (27,7%)	35 (26,3%)	*p>0,05*
Заболевания, передающиеся половым путем	30 (63,8%)	64 (48,1%)	*p>0,05*
Гинекологический анамнез не отягощён	9 (19,1%)	20 (15,0%)	*p>0,05*

Как видно из представленной таблицы 5, среди пациенток до 36 лет с фиброматозными узлами, планирующих рождение детей и которым было бы допустимым проведение миомэктомии, в 21,4% случаев встречаются женщины без клинических проявлений какой-либо соматической патологии, в 46,8% - с бесплодием, в 55,3% - невынашиванием беременности, а в 53,2% случаев отмечаются ранее проведенные два и более хирургических аборта.

Среди пациенток с ММ, в возрасте старше 36 лет, не планирующих продолжить деторождение, в 88% случаев встречаются женщины с экстрагенитальными заболеваниями, а именно: с гипертонической болезнью (75,2%), метаболическим синдромом (41,4%), мастопатией (66,9%).

Выявленные нами особенности следует учитывать в своей работе врачу женской консультации для формирования группы риска по развитию ММ.

***

Таким образом, из приведенных в главе 3.2. результатов исследования следует, что пациентки с ММ по своему составу не однородны, с возрастом отмечается накопление сопутствующей соматической и гинекологической патологии.

Глава 4.
ПУТИ УМЕНЬШЕНИЯ КРОВОПОТЕРИ ПРИ МИОМЭКТОМИИ

4.1. Динамика показателей гемостаза при применении транексама

В литературе представлены сведения о механических методах временной ишемии матки при оперативных вмешательствах [53, 54, 55, 74]

Однако, на наш взгляд, в некоторых клинических ситуациях помимо механического необходимо и лекарственное воздействие на фибринолитическое звено системы гемостаза для снижения кровопотери и предупреждения коагулопатического кровотечения. При этом следует использовать гемостатические препараты с доказанной эффективностью.

В связи с вышеуказанным нами был разработан «Способ профилактики кровотечения при миомэктомии» (приоритетная справка от 20.02.2014г., заявка № 2014106575(010377)).

Для оценки эффективности разработанного способа нами обследовано 120 пациенток с миомой матки, которым проводилась лапароскопическая миомэктомия.

Все пациентки имели близкую клиническую картину, размеры фиброматозных узлов были от 3,0 до 5,5 см, их количество – от 3 до 5, локализация – субсерозная и интерстициально-субсерозная, причем один из узлов имел центрипитальный рост.

Следует отметить, что все пациентки, вошедшие в данный раздел исследования, относились к группе высокого риска по развитию кровотечения, т.к. по данным развернутой гемостазиограммы, у них отмечались признаки течения

хронической формы ДВС-синдрома, о чём будет сказано ниже в данной главе.

Всем пациенткам операция проводилась одной бригадой по одинаковой хирургической методике.

Пациенткам 1-й группы (n=60) за 30-45 минут до оперативного вмешательства внутривенно капельно вводили 1,0 г транексамовой кислоты в разведении в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 20-30 минут. Препарат транексам у пациенток 2-й группы (n=60) не вводился.

Объем кровопотери оценивался с помощью гравиметрического метода, а также на основании изменений лабораторных показателей.

Проводилось изучение показателей общего анализа крови и гемостазиограммы.

Забор материала (кровь) для лабораторных исследований проводился до хирургического вмешательства, в конце операции, а также после окончания первых суток послеоперационного периода (через 24 часа).

Результаты наблюдения и исследования показали следующее.

Пациентки 1-й группы (получавшие транексам), в отличие от женщин 2-й группы, отмечали значительное улучшение общего состояния уже через 5-6 часов после операции. Это, вероятно, связано с подавляющим действием указанного препарата на образование кининов и других активных пептидов, которые воздействуют на лимбическую систему головного мозга [124, 188]. Кроме того, транексамовая кислота также обладает собственной и потенцирующей анальгетической активностью в отношении опиатов [107, 160, 188], что

способствовало более быстрому восстановлению пациентки после медикаментозного наркоза.

Следует отметить, что каких-либо аллергических реакций и других нежелательных эффектов на применение транексама при вышеуказанном способе мы не наблюдали.

Количество интраоперационной прямой кровопотери у пациенток 1-й группы составило 64 % (200-230 мл) от кровопотери больных из 2-й группы (330-380 мл). Количество отделяемого по дренажам у пациенток из 1-й группы в течение суток после операции уменьшилось еще более выраженно, что составило 40 % (60-80 мл) количества отделяемого по дренажам у женщин из 2-й группы (150-200 мл).

Таким образом, у пациенток, которым вводили транексам, общая периоперационная кровопотеря была на 45% меньше, чем у женщин, которым данный препарат не вводился.

Изучение показателей гемограммы показали следующее (табл.6). Как видно из представленной таблицы, до операции концентрация эритроцитов и тромбоцитов у пациенток в обеих группах была сопоставима между собой. В конце операции и через 24 часа после неё данные показатели снизились и имели достоверные различия как внутри одной группы, так и между группами ($p<0,05$) (табл.6).

Таблица 6

Основные показатели гемограммы у наблюдаемых пациенток (n=60 в каждой группе)

Пациентки		***Показатели***				
		Er, $x10^{12}$/л	*Hb, г/л*	*Ht, %*	*Tr, $x10^{9}$/л*	*Вязкость крови (мПа)*
1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
До операции	*1 группа*	3,4±0,1	115±5,1	43,1±2,2	210±10,0	3,97±0,04
	2 группа	3,1±0,8	112±6,0	42,1±3,0	208±9,9	4,0±0,04

1	2	3	4	5	6	7
В конце операции	*1 группа*	2,8±0,5[1,3]	108±6,5[1,3]	41,8±2,03	188,1±8,8[1,3]	3,84±0,05
	2 группа	2,4±0,8[1,3]	97±4,1[1,3]	39,4±4,1[1,3]	180,1±9,0[1,3]	4,0±0,02
Через 24 часа после операции	*1 группа*	3,0±0,1[2,4]	119±3,4[4]	40,5±2,2[2,4]	224±7,4[2,4]	3,74±0,06
	2 группа	2,4±0,5[2,4]	89±5,4[2,4]	30,4±3,4[2,4]	180,1±5,4[2,4]	3,87±0,02

Примечание:

[1] - различия показателей достоверны до и в конце миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$);

[2] - различия показателей достоверны до и через 24 часа после миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$);

[3] - различия показателей достоверны в конце операции между группами ($p<0,05$);

[4] - различия показателей достоверны через 24 часа после операции между группами ($p<0,05$)

Как видно из таблицы 6, уровень гемоглобина изменялся соответственно показателям концентрации эритроцитов у пациенток обеих групп. При этом у пациенток 1-й группы данный показатель в конце операции и через сутки после неё оставался в диапазоне допустимых значений, и его динамика носила недостоверный характер. В то же время у пациенток 2-й группы концентрация эритроцитов и уровень гемоглобина снижались в течение наблюдаемых промежутков времени, и данные изменения были статистически достоверны.

Гематокрит достоверно изменялся как в динамике выполнения двух последующих анализов по сравнению с исходными показателями внутри каждой группы, так и при сравнении аналогичных данных между группами.

Изучение вязкости крови (табл. 6) в группах обследуемых женщин не показало каких-либо достоверно значимых различий в показателях.

Таким образом, анализ изменений гемограммы свидетельствует о меньшей интраоперационной кровопотере у пациенток, которым вводили препарат транексам, в сравнении с женщинами другой группы.

Изучение параметров гемостазиограммы позволило констатировать развитие хронической формы ДВС-синдрома у всех (вошедших в данный раздел исследования) наблюдаемых нами женщин с миомой матки (табл. 7).

Таблица 7

Динамика показателей гемостазиограммы у наблюдаемых пациенток (n=60 в каждой группе)

Показатели	***Пациентки***					
	До операции		*В конце операции*		*Через 24 ч после операции*	
	1 группа	*2 группа*	*1 группа*	*2 группа*	*1 группа*	*2 группа*
Концентрация фибриногена, г/л	3,6 ±0,05	3,78 ±0,07	4,0 ±0,25[1,3]	3,9 ±0,38[1,3]	4,2 ±0,21[2,4]	4,31 ±0,26[2,4]
АПТВ, сек.	29,74 ±0,14	29,77 ±0,18	29,98 ±0,15[1,3]	28,99 ±0,18[1,3]	31,78 ±0,24[2,4]	31,74 ±0,45[2,4]
ПТИ, %	103,4 ±0,2	105,1 ±0,1	104,7 ±0,4	104,4 ±0,8	105,0 ±0,1	102,6 ±0,3
Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ, $1x10^{-5}$ М, %	35,3 ±1,55	35,9 ±1,32	34,5 ±1,2	36,1 ±1,4	33,2 ±0,22	38,0 ±0,1[2]
РКМФ, г/л (РКМФ$x10^{-2}$ г/л)	12,55 ±0,25	12,6 ±0,29	10,7 ±0,7[3]	20,11 ±0,1[1,3]	9,02 ±0,91[2,4]	18,96 ±0,3[2,4]
Антитромбин-III, %	89,6 ±6,4	92,2 ±5,1	91,9 ±7,7[3]	80,9 ±4,1[1,3]	100,4 ±10,1[2,4]	72,5 ±8,1[2,4]
Протеин-С, %	100,0 ±9,2	100,3 ±4,3	110 ±5,7	101 ±7,0	99,0 ±6,8	100,4 ±5,3
Д-димер, мкг/мл	832,07 ±34,05	823,12 ±40,01	585,54 ±50,08[1,3]	885,41 ±48,00[1,3]	402,46 ±43,08[2,4]	785,44 ±53,09[2,4]
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	12,77 ±0,74	12,36 ±0,99	10,0 ±1,71[1,3]	18,14 ±2,05[1,3]	9,92 ±1,02[2,4]	16,47 ±2,01[2,4]
Фибронектин, мкг/мл	135,3 ±11,6	138,7 ±12,6	129,87 ±31,05	131,95 ±29,01	133,34 ±36,1	136,87 ±30,11
фактор Виллебранда, Ед/мл	1,52 ±0,20	1,28 ±0,15	1,67 ±0,25	1,38 ±0,99	1,00 ±0,54	1,37 ±0,57
РАР, нг/мл	302,8 ±35,8	289,6 ±34,0	200,70 ±22,94[1]	259,1 ±44,4	109,3 ±46,2[2,4]	198,52 ±35,70

Примечание:

[1] - различия показателей достоверны до и в конце миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$);

[2] - различия показателей достоверны до и через 24 часа после миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$);

[3] - различия показателей достоверны в конце операции между группами ($p<0,05$);

[4] - различия показателей достоверны через 24 часа после операции между группами ($p<0,05$)

При исследовании показателей прокоагулянтного звена системы гемостаза (концентрации фибриногена, АПТВ, ПТИ) была выявлена следующая тенденция (табл. 7). Концентрация фибриногена и АПТВ в конце операции и через сутки после

нее у пациенток обеих групп находилась в пределах нормальных значений. Однако изменения данных параметров в динамике по сравнению с исходными показателями, а также при сравнении между соответствующими группами в конце операции и через 24 часа после нее были статистически достоверны ($p<0,05$).

При исследовании тромбоцитарного звена системы гемостаза (табл. 7) отмечено, что показатели агрегационной способности тромбоцитов при стимуляции АДФ находились ближе к нижней границе нормы. Динамика данных показателей не носила статистически достоверный характер, однако во 2-й группе через 24 часа после операции по сравнению с исходными показателями отмечено достоверное повышение значений, что свидетельствует об изменениях в системе гемостаза, обусловленных стрессовой реакцией организма на оперативное вмешательство.

Как видно из таблицы 7, у всех наблюдаемых нами пациенток с миомой матки имеется значительное (в 3-4 раза) повышение содержания в крови растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ). После хирургического вмешательства мы наблюдали, что данный показатель возрастал в группе пациенток, не получавших препарат ТК. Это свидетельствует об активации хронического ДВС-синдрома и перехода фазы гипер- в гипокоагуляцию (во вторичный фибринолиз). Вместе с тем у пациенток другой группы, где применялся транексам, наблюдалась нормализация показателей РКМФ, что достоверно снижает риск образования внутрисосудистых тромбов.

При анализе показателей компонентов противосвертывающей системы крови было отмечено, что у пациенток 1-й

группы значения Д-димера и РАР достоверно уменьшались после операции по сравнению с показателями пациенток, которым транексам не вводился ($p<0,05$). Это свидетельствует о нормализации фибринолитического звена системы гемостаза (табл. 7).

Известно, что показатели антикоагулянтной системы гемотсаза (антитромбина-III и протеина-С) снижаются при ДВС-синдроме. После хирургического вмешательства наблюдалась нормализация показателей антитромбина-III только в группе пациенток, которые получали препарат ТК ($p<0,05$) (см. табл. 7).

Кроме того, об активации процессов фибринолиза на фоне ММ свидетельствуют показатели XIIa-зависимого фибринолиза, изменения которого носят статистически достоверный характер в процессе наблюдения за пациентками 1-й группы по сравнению с женщинами 2-й группы, где препарат ТК не использовался ($p<0,05$).

Динамика показателей адгезивных белков-маркеров дисфункции эндотелия (фибронектина в плазме и фактора Виллебранда) статистически недостоверны (табл. 7).

Таким образом, анализируя в целом данные таблиц 2 и 3 следует, что у всех пациенток с ММ имелись изменения показателей гемограммы и гемостазиограммы, свидетельствующие о «готовности» организма к развитию коагулопатического кровотечения. Вместе с тем у пациенток 1-й группы после применения препарата ТК многие показатели системы гемостаза статистически достоверно изменялись в положительную сторону ($p<0,05$) и находились в интервале нормальных значений. Следовательно, применение препарата ТК, блокируя активацию и превращение профибринолизина (плазминоге-

на) в фибринолизин (плазмин), предупреждает коагулопатическое кровотечение, снижает риск развития патологического кровотечения и способствует тем самым уменьшению общей периоперационной кровопотери. Использование препарата ТК в дозе 1,0 г является безопасным и не приводит к тромбоопасным состояниям.

Несмотря на дополнительное применение ТК, лечение пациенток 1-й группы оказалось экономически более выгодным в виду предупреждения интра- и послеперационных осложнений в виде кровотечения, а также сокращения дней пребывания в стационаре (3,5±0,4 и 4,8±2,2 койко-дней по группам соответственно) ($p<0,05$).

Реализация предложенного способа иллюстрируется следующими клиническими примерами.

П р и м е р 1.

Пациентка К., 28 лет. Из данных анамнеза известно, что 3 года назад была первая беременность, которая закончилась срочными родами. В течение 4 лет наблюдается по поводу ММ и невынашивания беременности. Вероятно, что два самопроизвольных выкидыша в первом триместре беременности после родов были связаны с множественными узлами ММ (субсерозными и субсерозно-интерстициальными).

Проведение гинекологического осмотра показало, что тело матки плотное, «бугристое», увеличено до 10-11 недель беременности соответственно за счет фиброматозных узлов. По данным ультразвукового исследования: матка увеличена до 11 недель беременности за счет двух субсерозных узлов, расположенных по передней стенке матки, размерами 38х40х32мм и 37х36х41мм соответственно, а также одного интерстициально-субсерозного узла с центрипетальным ро-

стом, расположенного по задней стенке матки и имеющего размеры 48х45х42мм.

Пациентке было рекомендовано выполнить органосохраняющую операцию – миомэктомию.

За 45 минут до оперативного вмешательства пациентке внутривенно капельно вводился 1,0 г транексама в разведении в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 30 минут. Каких-либо нежелательных клинических эффектов при введении препарата ТК не наблюдали.

Под эндотрахеальным наркозом выполнено лапароскопическое вылущивание миоматозных узлов с последующим ушиванием мышечного ложа. По окончании операции для контроля в заднее дугласовое пространство была подведена поливинилхлориновая трубка диаметром 0,5 см и выведена из брюшной полости через троакарное отверстие.

Интраоперационная кровопотеря составила 200 мл. Количество сукровичного отделяемого в течение первых суток послеоперационного периода было 150 мл. Результаты лабораторного исследования (гемограммы и гемостазиограммы) представлены в таблице 8.

Таблица 8

Результаты лабораторного исследования пациентки К.

Показатели	**До операции**	**В конце операции**	**Через 24 часа после операции**
ГЕМОГРАММА			
1	2	3	4
Эритроциты, $x10^{12}$ /л	3,0±0,5	2,6±0,9[1]	3,1±0,4
Гемоглобин, г/л	118±4,7	104±5,5[1]	116±3,9
Гематокрит, %	44,1±1,5	41,0±1,8[1]	40,5±1,7[2]
Тромбоциты, $x10^{9}$/л	224±9,7	198,7±7,9[1]	214±7,6
Вязкость крови (мПа)	3,88±0,02	3,82±0,04	3,86±0,02
ГЕМОСТАЗИОГРАММА			
Концентрация фибриногена, г/л	3,8±0,07	4,0±0,05[1]	3,9 ±0,01
АПТВ, сек.	30,04±0,44	29,99±0,45	30,78±0,24
ПТИ, %	100,4±0,4	101,1±0,5	100,0±0,1

1	2	3	4
Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ, $1x10^{-5}$ М, %	34,7±1,05	34,0±1,02	32,9±1,11
РКМФ, г/л (РКМФ$x10^{-2}$ г/л)	11,95±0,5	10,9±0,6	9,2±0,9[2]
Антитромбин-III, %	86,9±7,0	92,8±8,5	101,3±10,5[2]
Протеин-С, %	104,0±6,9	107,1±7,4	98,9±7,0
Д-димер, мкг/мл	850,5±33,02	581,4±39,8[1]	400,2±38,0[2]
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	11,9±0,4	10,2±1,1[1]	9,0±1,9[2]
Фибронектин, мкг/мл	136,7±15,9	130,8±19,5	135,4±16,8
фактор Виллебранда, Ед/мл	1,8±0,3	1,7±0,5	1,0±0,8
РАР, нг/мл	302,5±37,8	207,0±28,9[1]	100,3±36,2[2]

Примечание: [1] - различия показателей достоверны до и в конце миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$);

[2] - различия показателей достоверны до и через 24 часа после миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$)

Как видно из представленной таблицы 8, в гемограмме имеются статистически достоверные изменения в сторону понижения всех показателей в конце операции, за исключением вязкости крови. Это свидетельствует о том, что кровопотере (как и при любом хирургическом вмешательстве). Однако через сутки данные показатели стабилизировались, за исключением гематокрита (для восстановления показателей гематокрита необходимо более длительное время). Указанная положительная тенденция объясняется применением транексама до операции, который обладает гемостатическим и кровосберегающим действием.

Из показателей гемостазиограммы видно, что те данные, которые свидетельствовали о «готовности» организма к повышенной кровопотере, нормализовались через сутки после операции (фибриноген, РКМФ, антитромбин-III, XIIa-зависимый фибринолиз, Д-димер, РАР) и их изменения были статистически достоверны ($p<0,05$).

Через 5 часов после проведенного хирургического лечения пациентка была активизирована с хорошим самочувстви-

ем, что можно объяснить действием транексама на лимбическую систему.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на 3-и сутки послеоперационного периода, т.е. через два дня после сложного хирургического вмешательства на органах малого таза.

П р и м е р 2.

Пациентка И., 29 лет. Согласно данным анамнеза пациентка лечится по поводу бесплодия в течение 5 лет. ММ впервые обнаружена 3 года назад. В течение последнего года отмечается рост узлов ММ. Беременностей не было.

Проведение гинекологического осмотра показало, что тело матки плотное, увеличено до 10 недель беременности, соответственно, за счет узлов ММ.

Проведение УЗИ позволило выявить наличие двух субсерозных узлов, расположенных по передней стенке матки размерами 32х35х30мм и 35х40х31мм соответственно, а также одного интерстициально-субсерозного узла, расположенного по задней стенке матки и имеющего размеры 45х42х37мм.

Учитывая клинико-инструментальные данные, пациентке было рекомендовано выполнить лапароскопическую миомэктомию.

За 30 минут до оперативного вмешательства пациентке внутривенно капельно вводился 1,0 г транексама в разведении в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 20 минут. Побочные эффекты при применении препарата ТК не наблюдались.

Под эндотрахеальным наркозом проводилась лапароскопическая миомэктомия. В конце операции в заднее дугласовое пространство для контроля была подведена поливинилхлори-

новая трубка диаметром 0,5 см и выведена из брюшной полости через троакарное отверстие.

Интраоперационная кровопотеря составила 230 мл. Количество сукровичного отделяемого в течение первых суток послеоперационного периода было 160 мл. Результаты лабораторного исследования (гемограммы и гемостазиограммы) представлены в таблице 9.

Таблица 9

Результаты лабораторного исследования пациентки И.

Показатели	**До операции**	**В конце операции**	**Через 24 часа после операции**
ГЕМОГРАММА			
Эритроциты, $x10^{12}$ /л	3,7±0,9	2,9±0,1[1]	3,4±0,5
Гемоглобин, г/л	120±3,2	111±5,6[1]	119±3,1
Гематокрит, %	42,2±2,0	38,9±2,8[1]	40,8±2,3[2]
Тромбоциты, $x10^9$/л	219±8,5	208,0±8,2[1]	212±+9,0
Вязкость крови (мПа)	3,86±0,04	3,74±0,03	3,9±0,06
ГЕМОСТАЗИОГРАММА			
Концентрация фибриногена, г/л	3,5±0,04	3,7±0,01[1]	3,5 ±0,01
АПТВ, сек.	29,93±0,57	28,87±0,55	29,71±0,64
ПТИ, %	99,4±0,8	100,0±0,2	100,0±0,4
Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ, $1x10^{-5}$ М, %	33,8±1,12	34,1±1,09	33,2±1,01
РКМФ, г/л (РКМФ$x10^{-2}$ г/л)	12,87±0,4	9,99±0,8	9,02±0,9[2]
Антитромбин-III, %	79,9±8,0	89,8±9,8	100,5±9,2[2]
1	2	3	4
Протеин-С, %	105,0±8,4	102,7±6,6	100,2±8,1
Д-димер, мкг/мл	841,0±40,2	497,9±37,9[1]	401,9±35,7[2]
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	12,9±1,4	9,5±1,0[1]	8,4±1,1[2]
Фибронектин, мкг/мл	129,9±17,4	122,1±14,6	126,4±15,1
фактор Виллебранда, Ед/мл	1,4±0,4	1,1±0,3	1,2±0,1
РАР, нг/мл	312,5±17,4	251,6±22,4[1]	150,1±25,0[2]

Примечание:

[1] - различия показателей достоверны до и в конце миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$);

[2] - различия показателей достоверны до и через 24 часа после миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$)

Как видно из указанной таблицы 9, показатели гемограммы имеют тенденцию к снижению в конце операции, что и следует ожидать при любых хирургических вмешательствах даже с минимальным объемом кровопотери (за исключением

вязкости крови). Через 24 часа результаты исследования гемограммы уровнялись с исходными (для восстановления показателя гематокрита необходимо более длительное время по сравнению с другими показателями).

Согласно гемостазиограмме изучаемые параметры нормализовались через сутки после операции. Их динамика также отражена в таблице 9. Данные изменения носили достоверный характер ($p<0,05$).

Пациентка была активизирована через 6 часов после операции, выписана на 3-и сутки послеоперационного периода.

Таким образом, как видно из примеров 1 и 2, при применении предложенного способа максимально снижается кровопотеря и предупреждается коагулопатическое кровотечение при миомэктомии, быстро нормализуются показатели гемограммы и гемостазиограммы, а пациентка быстро восстанавливается после медикаментозного наркоза. Кроме того, быстрая стабилизация клинического состояния пациентки и нормализация лабораторных показателей делают допустимым раннюю выписку её из стационара.

П р и м е р 3.

Пациентка М., 26 лет. К врачу акушеру-гинекологу обратилась по поводу первичного бесплодия.

Влагалищное исследование показало наличие увеличенной в размерах матки и наличие миоматозных узлов.

По данным сонографии: размеры матки соответствуют 10 неделям беременности, за счет двух субсерозных узлов, расположенных по передней стенке матки размерами 40х32х36мм и 36х40х31мм соответственно, а также одного интерстициально-субсерозного узла, расположенного по зад-

ней стенке матки (размеры узла 38х39х35мм), деформирующего полость матки.

Учитывая вышеописанное, пациентке в качестве первого этапа лечения была рекомендована миомэктомия, которая выполнялась через лапароскопический доступ. До операции в данном клиническом случае транексам не вводился.

Интраоперационная кровопотеря составила 350 мл.

Количество сукровичного отделяемого в течение первых суток, а также отделяемого по дренажной трубке из брюшной полости было около 200 мл.

При исследовании лабораторных показателей выявлено следующее (см. таблицу 10).

Таблица 10

Результаты лабораторного исследования пациентки М.

Показатели	**До операции**	**В конце операции**	**Через 24 часа после операции**
ГЕМОГРАММА			
Эритроциты, $x10^{12}$ /л	3,2±0,2	2,5±0,8[1]	2,4±0,7[2]
Гемоглобин, г/л	115±8,0	95±4,4[1]	90±2,4[2]
Гематокрит, %	42,1±4,0	37,4±4,8[1]	30,5±3,5[2]
Тромбоциты, $x10^{9}$/л	209±10,9	179,9±10,0[1]	181,1±6,8[2]
Вязкость крови (мПа)	3,9,0±0,04	4,0±0,06	3,8±0,04
ГЕМОСТАЗИОГРАММА			
Концентрация фибриногена,г/л	3,8±0,71	3,7±0,34[1]	4,4±0,27[2]
АПТВ, сек.	28,74±0,28	27,99±0,88[1]	31,70±0,58[2]
ПТИ, %	101,1±0,5	103,4±0,7	101,9±0,5
Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ,$1x10^{-5}$ М, %	36,2±1,35	37,1±1,1	38,1±0,9[2]
РКМФ, г/л (РКМФ$x10^{-2}$ г/л)	12,6±0,24	21,0±0,01[1]	19,06±0,03[2]
Антитромбин-III, %	91,2±5,7	81,9±4,2[1]	74,5±8,7[2]
Протеин-С, %	101,3±4,0	100±7,0	100,4±5,1
Д-димер, мкг/мл	828,12±35,01	845,45±37,0[1]	787,40±43,05[2]
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	12,36±0,94	17,12±2,02[1]	15,41±2,04[2]
Фибронектин, мкг/мл	137,7±12,7	134,9±29,04	135,8±28,1
фактор Виллебранда,Ед/мл	1,28±0,05	1,38±0,09	1,37±0,57
РАР, нг/мл	281,6±36,0	254,1±42,1	197,7±34,07

Примечание:

[1] - различия показателей достоверны до и в конце миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$);

[2] - различия показателей достоверны до и через 24 часа после миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$)

Как видно из представленной таблицы 10, в гемограмме имеются статистически достоверные изменения в сторону по-

нижения всех показателей в конце операции, которые сохраняются (или дальше уменьшаются) через сутки после миомэктомии (за исключением вязкости крови) по сравнению с исходными данными. Это свидетельствует о повышенном объеме кровопотери, который организм пациентки не смог быстро компенсировать в первые часы и сутки после операции.

В гемостазиограмме практически все исследуемые показатели статистически достоверно изменялись в отрицательную сторону, что доказывалось объемом кровопотери при выполнении операции.

Пациентка была активизирована через 12 часов после проведенного хирургического лечения. Выписана на 4-е сутки послеоперационного периода.

Как видно из представленного примера 3, при близких анатомических ситуациях и хирургических особенностях общая периоперационная кровопотеря у пациентки М. была в 2 раза выше, чем в клинических случаях, указанных в примерах 1 и 2.

***

Резюмируя в целом представленное в гл.4.1., следует констатировать, что при использовании предлагаемого нами способа в период проведения и после миомэктомии достигается снижение кровопотери и предупреждение развития коагулопатического кровотечения, а также быстрое восстановление общего состояния пациентки в послеоперационном периоде и сокращение сроков пребывания пациентки в стационаре.

4.2. Транзиторная ишемия матки во время лапароскопической операции

Для упрощения технических приёмов, направленных на временное уменьшение кровоснабжения оперируемого органа, нами разработан «Способ лапароскопической миомэктомии», на который был получен патент РФ на изобретение № 2482807, № 2012100191/14, заявл. 11.01.2012 [59].

Способ осуществляется следующим образом.

Пациентке выполняют под общим эндотрахеальным наркозом введение в брюшную полость через разрез в параумбиликальной области иглы Вереша и нагнетание углекислого газа, который куполообразно приподнимает брюшную стенку над внутренними органами и обеспечивает обзор операционного поля. На передней брюшной стенке пациентки выполняют четыре прокола для введения через размещенные троакары лапароскопа и микрохирургических инструментов. Первый прокол осуществляют в параумбиликальной области, в который устанавливают оптический 10 мм порт и вводят подключенный к видеокамере лапароскоп. Далее под визуальным контролем устанавливают через размещенный над левой передней верхней подвздошной остью 5 мм троакар биполярный зажим, например, типа ROBI для коагуляции и диссекции. Устанавливают через размещенный по средней линии в надлобковой зоне 10 мм троакар монополярные лапароскопические ножницы, а через размещенный над правой передней верхней остью 5 мм троакар - диссектор. Затем с использованием биполярного зажима, монополярных лапароскопических ножниц и диссектора выполняют в листках широких связок на уровне внутреннего зева, отступив от ребра матки на 1 – 1,5 см, в бессосудистой зоне отверстия - «окна» диаметром 0,5 – 1

см с обеих сторон. Через созданные отверстия - «окна» проводят плоский ремешок – хомут, с использованием которого выполняют временное перекрытие кровотока в маточных артериях за счет стягивания и сжатия маточных сосудов. Для дополнительного гемостатического эффекта и временного перекрытия кровотока в сосудах, питающих придатки матки, на воронко-тазовые связки накладывают металлические клепки с обеих сторон. Из установленного по средней линии в надлобковой зоне троакара удаляют монополярные лапароскопические ножницы и вводят в троакар монополярный крючок, с использованием которого выполняют разрез на матке до поверхности капсулы миоматозного узла. Удаляют монополярный крючок и размещают на его место эндоскопические пулевые щипцы. С использованием эндоскопических пулевых щипцов и ранее установленных биполярного зажима и диссектора производят вылущивание миоматозных узлов, которые удаляют из брюшной полости с помощью морцеллятора. Ложе миоматозного узла промывают физиологическим раствором.

После чего восстанавливают дефекты миометрия наложением мышечно-мышечных или мышечно-серозных швов в зависимости от глубины дефекта миометрия. Стенки матки ушивают двухрядным или трехрядным непрерывным швом синтетической рассасывающейся нитью V-Loc фирмы COVIDIEN (США) или отдельными узловыми швами синтетической рассасывающейся нитью ВИКРИЛ. После ушивания стенок матки пересекают выполненный из биологически инертного полимера плоский ремешок – хомут и удаляют его из брюшной полости. Удаляют клепки с воронко-тазовых связок. На раны матки наносят противоспаечный барьер "Interceed" (США). Операцию завершают удалением троакаров и ушиванием троакарных ран.

Основные этапы операции показаны на рисунках 16-31.

На рисунках 32 и 33 представлены данные УЗИ до хирургического лечения и после органосохраняющей операции.

В разработанном нами способе временная ишемия матки достигается за счет сдавления аа. uterinae с помощью плоского ремешка (хомута) (рис. 19-23), а также за счет сдавления аа. uterinae путем клиппирования воронко-тазовой связки (рис. 24). По завершении основного этапа миомэктомии хомут и клипсы легко снимаются. Следует отметить, что наложение хомута и клипс на основные сосуды, кровоснабжающие матку, являются технически более простой хирургической манипуляцией в сравнении с проведением диссекции тканей и установкой сосудистых зажимов на крупные магистральные сосуды (подвздошные артерии), ранение которых может привести к массивному внутрибрюшному кровотечению.

Данные лапароскопического наблюдения (рис. 25) показывают, что после сдавления основных сосудистых пучков матка приобретает синюшную окраску, свидетельствующую о значительном снижении кровообращения в ней, а после прекращения сдавления сосудов окраска тела матки приобретает обычный розовый цвет, что говорит о полном восстановлении кровоснабжения в ней и отсутствии необратимых некротических изменений в её тканях (рис. 31).

Вместе с тем мы посчитали новым и интересным с научной и практической точек зрения проведение допплерометрии маточных сосудов до и после интраоперационной транзиторной ишемии матки [20].

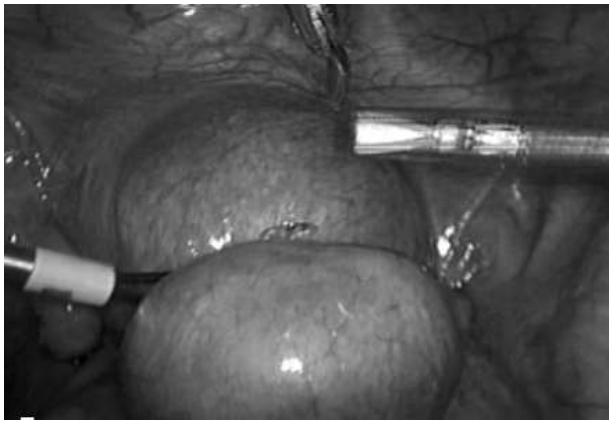


Рисунок 16. Лапароскопическая картина тела матки

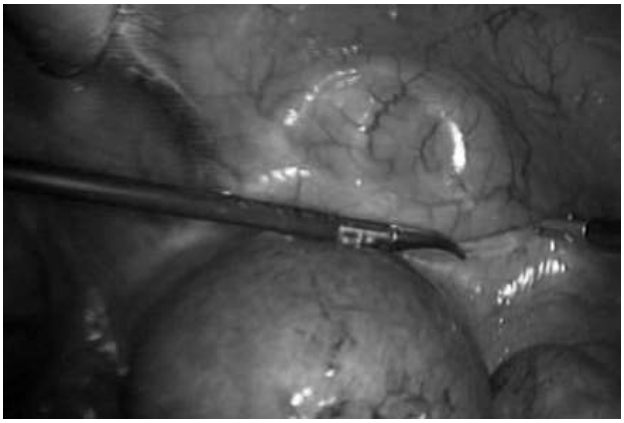


Рисунок 17. Выполнение «окна» в широкой связке

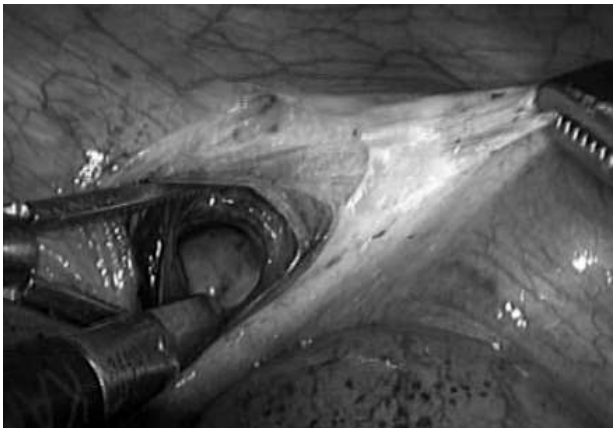


Рисунок 18. «Окно» в широкой связке справа

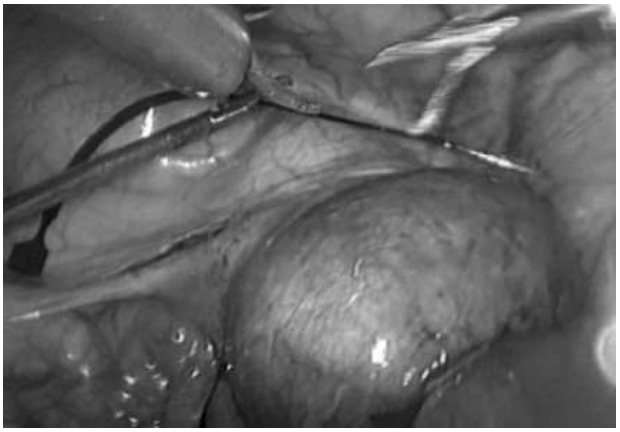


Рисунок 19. Хомут введен в брюшную полость

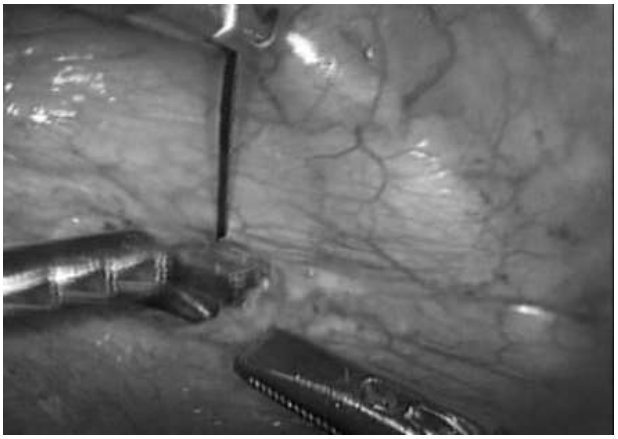


Рисунок 20. Проведение хомута через «окна» широких связок

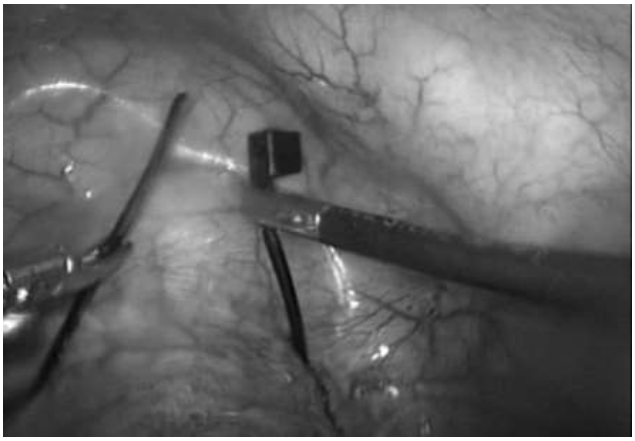


Рисунок 21. Хомут проведен вокруг шейки матки

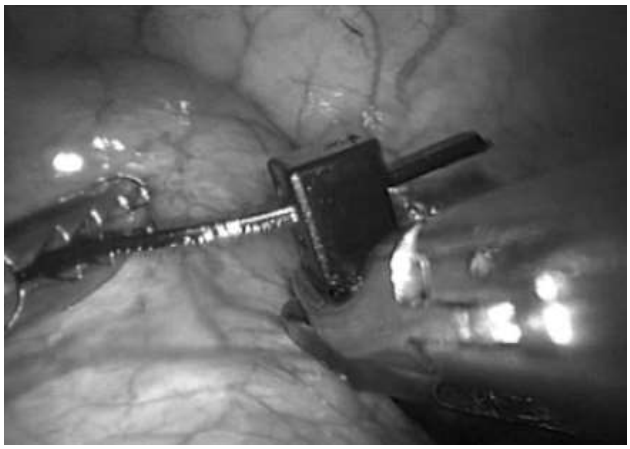


Рисунок 22. Фиксация хомута

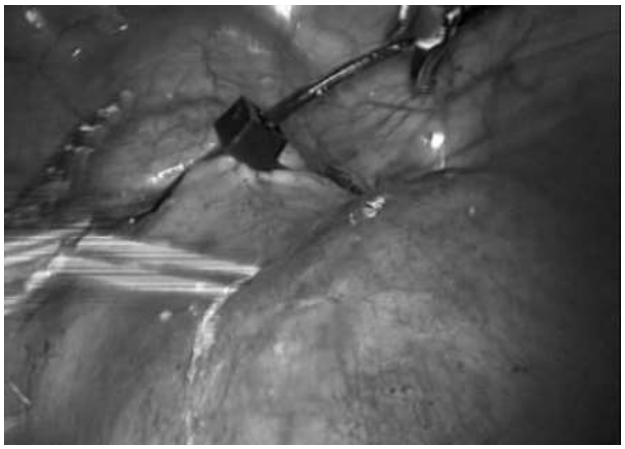


Рисунок 23. Транзиторная ишемия маточных сосудов

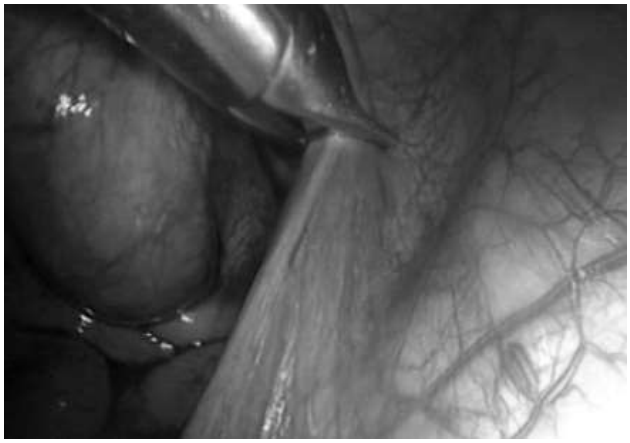


Рисунок 24. Клиппирование воронко-тазовых связок

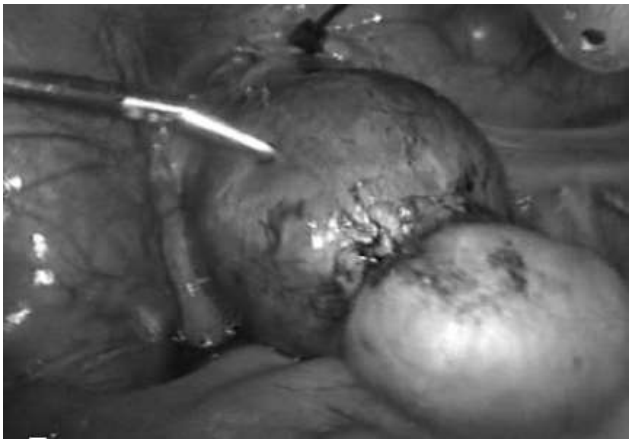


Рисунок 25. Транзиторная ишемия матки - цианоз

Рисунок 26. Разрез в области дна матки – без кровотечения

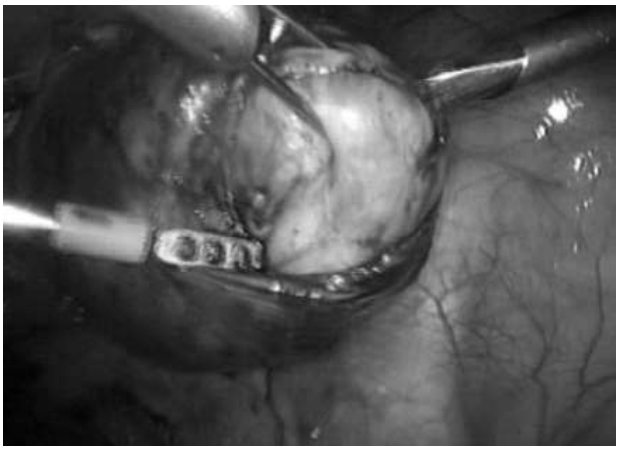


Рисунок 27. Вылущивание миоматозного узла

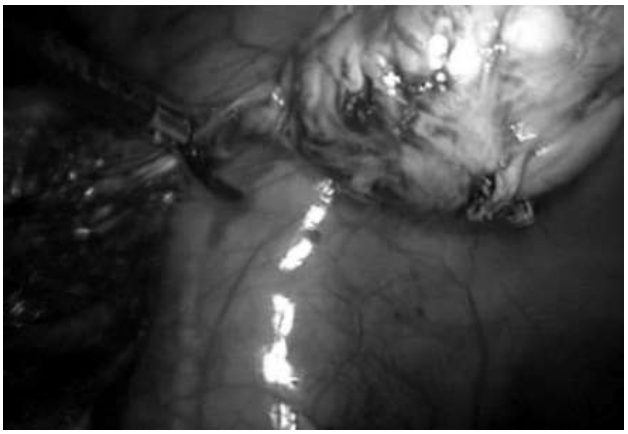


Рисунок 28. Отсечение миоматозного узла

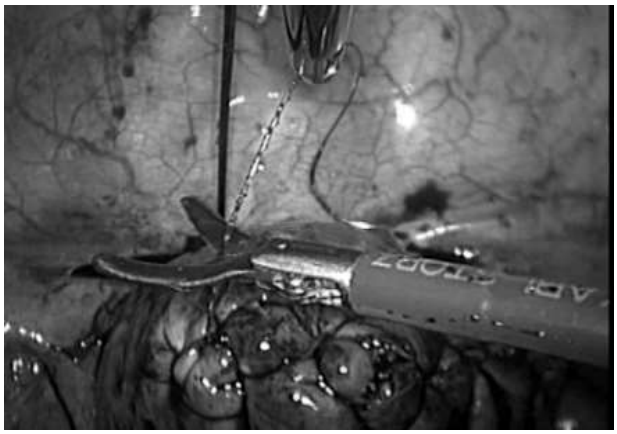


Рисунок 29. Ушивание разреза на матке

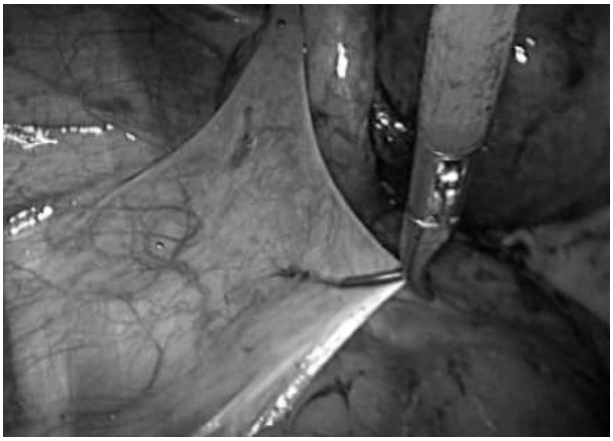


Рисунок 30. Удаление клипс с воронко-тазовых связок

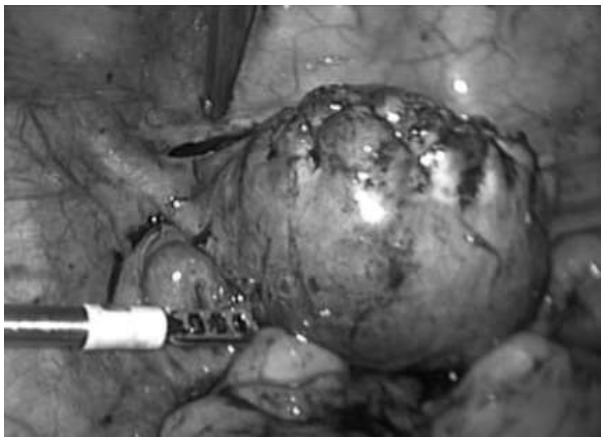


Рисунок 31. Контроль гемостаза

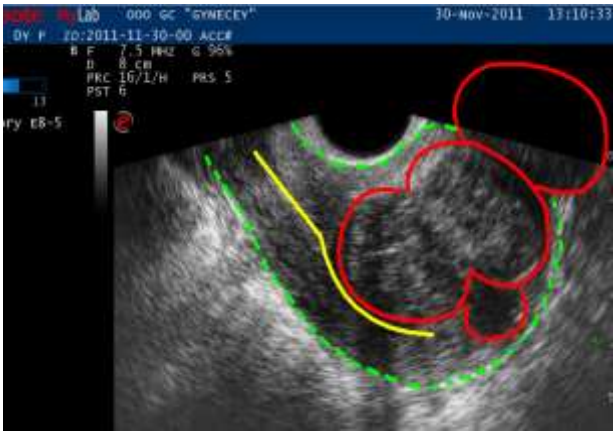


Рисунок 32. Схематическое расположение миоматозных узлов при сонографии

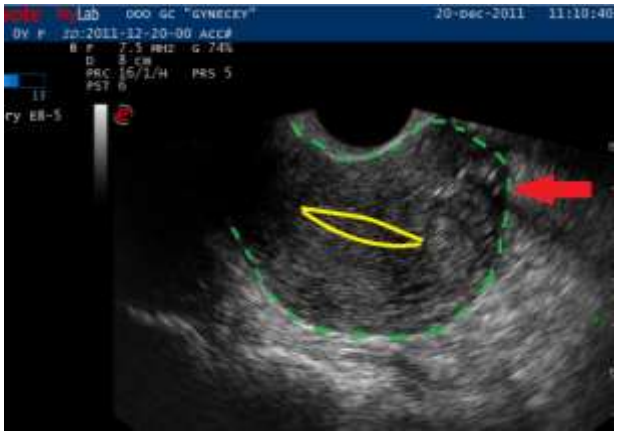


Рисунок 33. Ультразвуковое исследование через 1 месяц после операции

Для этого у 35 пациенток с ММ во время операции по вышеописанной методике мы провели допплерометрическое исследование по определению кровотока в сосудах матки.

Данные допплерометрических показателей в маточных артериях обследованных пациенток приведены в таблице 11.

Таблица 11

Допплерометрические показатели в маточных артериях у наблюдаемых пациенток (n=35)

Показатели допплерометрии	**Механическое сдавление сосудов**		
	ДО	**Период ишемии**	**ПОСЛЕ**
Индекс пульсации (ПИ)	1,74 ± 0,4	3,18± 0,11*	1,74 ± 0,4
Индекс резистентности (ИР)	0,80 ± 0,03	1,2± 0,03*	0,80 ± 0,03
Систоло-диастолическое отношение (СДО)	5,01 ± 0,48	10,44 ± 0,38*	5,01 ± 0,48
Максимальная систолическая скорость кровотока (А)	36,01 ± 2,01	18,52 ± 4,39*	36,01 ± 2,01
Конечная диастолическая скорость кровотока (В)	7,18 ± 0,51	1,73 ± 0,51*	7,18 ± 0,51
Средняя скорость кровотока (С)	16,53 ± 1,84	6,01 ± 1,42*	16,53 ± 1,84

Примечание: * - $p<0,05$ – достоверная разница в сравнении со значениями без сдавления сосудов

Приведенные в представленной таблице данные свидетельствуют о нарушениях кровотока в маточных артериях после их механического сдавления.

Обращало на себя внимание уменьшение конечной диастолической скорости кровотока более чем в 4 раза, возрастало значение «угол-независимых» показателей - ПИ, ИР, и СДО. Это указывает на повышение сопротивления периферической части сосудистого русла.

Похожие сравнительные результаты получены и при оценке кровотока в яичниковых ветвях маточных артерий, что нашло отражение в таблице 12.

Таблица 12

Допплерометрические показатели в яичниковых ветвях маточных артерий у наблюдаемых пациенток (n=35)

Показатели допплерометрии	**Механическое сдавление сосудов**		
	ДО	**Период ишемии**	**ПОСЛЕ**
Индекс резистентности (ИР)	0,87 ± 0,07	1,90± 0,02*	0,87 ± 0,07
Систоло-диастолическое отношение (СДО)	7,96 ± 1,99	12,81 ± 1,59	7,96 ± 1,99
Максимальная систолическая скорость кровотока (А)	27,23 ± 2,62	11,19 ± 2,47*	27,23 ± 2,62
Конечная диастолическая скорость кровотока (В)	3,42 ± 0,17	1,16 ± 0,64*	3,42 ± 0,17
Средняя скорость кровотока (С)	9,21 ± 2,41	6,01 ± 1,42	9,21 ± 2,41

Примечание: * - $p<0,05$ – достоверная разница в сравнении со значениями без сдавления сосудов

Из приведенных в таблице данных следует, что в яичниковых ветвях маточных артерий, имело место существенное снижение систолической скорости кровотока в 2,5 раза ($p<0,05$).

Таким образом, анализ показателей допплерометрии показал, что в период сдавления сосудов матки и её яичниковых ветвей происходит повышение сосудистой резистентности и снижение скоростей кровотока по мере уменьшения диаметра сосуда. Это обстоятельство способствует нарушению как притока, так и оттока крови от матки, и снижению объемного кровотока в ней. В то же время следует обратить внимание на то, что полного прекращения кровотока в матке не происходит, а потому и не наблюдаются некротические изменения ткани матки после завершения операции.

Для проведения клинической апробации оценки эффективности разработанного способа нами обследовано 70 пациенток с ММ, которые были разделены на две группы.

1-я (основная) группа была сформирована из 35 больных, которым проводилась миомэктомия с временной ишемией матки согласно разработанному и вышеописанному способу.

Во 2-ю группу (сравнения) входили 35 пациенток, которым лапароскопическая миомэктомия проводилась без сдавления основных сосудов, кровоснабжающих матку.

Все пациентки имели близкую клиническую картину, а лапароскопические операции проводились одной хирургической бригадой.

Следует отметить, что все пациентки, вошедшие в данный раздел исследования, не имели каких-либо изменений со стороны показателей системы гемостаза.

Объем кровопотери оценивался как прямым, так и косвенным способами (гл.2.).

Результаты наблюдения и исследования показали следующее.

Количество интраоперационной прямой кровопотери у пациенток 1-й группы составило 16 % (50-80 мл) от кровопотери больных 2-й группы (350-480 мл).

Количество отделяемого по дренажам у пациенток сравниваемых групп было одинаковым и составило 50-90 мл.

Таким образом, у пациенток, у которых проводилось сдавление основных сосудистых пучков тела и придатков матки, общая периоперационная кровопотеря была на 72% меньше, чем у женщин, которым интраоперационная ишемия матки не проводилась.

Изучение показателей гемограммы показало следующее (табл.13).

Таблица 13

Основные показатели гемограммы у наблюдаемых пациенток (n=35 в каждой группе)

Пациентки (n=35 в каждой группе)		***Показатели***				
		Er, x10^{12}/л	*Hb, г/л*	*Ht, %*	*Tr, x10^{9}/л*	*Вязкость крови (мПа)*
До операции	*1 группа*	3,3±0,2	119±6,1	42,2±3,1	215±11,1	4,06±0,09
	2 группа	3,4±0,1	117±6,0	42,0±2,9	210±10,9	4,05±0,05
В конце операции	*1 группа*	2,5±0,5^{1,3}	107±5^{1,3}	40,8±2,9	190,2 ±9,1^{1,3}	4,0±0,1
	2 группа	2,7±0,2^{1,3}	92±4,1^{1,3}	38,4±1,1^{1,3}	179,9±10,5^{1,3}	3,9±0,2
Через 24 часа после операции	*1 группа*	3,1±0,6^{2,4}	119±3,4^{4}	41,2±3,0^{2,4}	219±9,9^{2,4}	3,94±0,09
	2 группа	2,3±0,7^{2,4}	87±6,4^{2,4}	29,9±4,5^{2,4}	180,5±7,4^{2,4}	3,81±0,01

Примечание:

[1] - различия показателей достоверны до и в конце миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$);

[2] - различия показателей достоверны до и через 24 часа после миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$);

[3] - различия показателей достоверны в конце операции между группами ($p<0,05$);

[4] - различия показателей достоверны через 24 часа после операции между группами ($p<0,05$)

Представленные в таблице 13 данные показывают, что концентрация эритроцитов и тромбоцитов у пациенток в обеих группах до операции была сопоставима между собой. Эти показатели снизились и имели достоверные различия как внутри одной группы, так и между сравниваемыми группами, в конце операции и через 24 часа после неё ($p<0,05$) (табл. 13).

Изменения уровня гемоглобина соответствовали динамике изменений концентрации эритроцитов у пациенток обеих групп. Однако данный показатель у пациенток 1-й группы в конце операции и через 24 часа после неё оставался в диапазоне допустимых значений, и его динамика носила недостоверный характер, а у пациенток 2-й группы концентрация эритроцитов и уровень гемоглобина снижались в течение

наблюдаемых промежутков времени, и данные изменения были статистически достоверны ($p<0,05$).

Достоверные изменения наблюдались и в показателях гематокрита в динамике выполнения двух последующих анализов по сравнению с исходными показателями внутри каждой группы и при сравнении аналогичных данных между группами. Изменения вязкости крови (табл. 13) в группах обследуемых женщин не показали каких-либо достоверно значимых различий ($p>0,05$).

Таким образом, анализ изменений гемограммы свидетельствует о меньшей интраоперационной кровопотере у пациенток, у которых проводилась миомэктомия по разработанному нами способу.

Показатели гемостазиограммы представлены в таблице 14.

При исследовании показателей прокоагулянтного звена системы гемостаза (концентрации фибриногена, АПТВ, ПТИ) была выявлена следующая тенденция (табл. 14).

Таблица 14

Динамика показателей гемостазиограммы у наблюдаемых пациенток (n=35 в каждой группе)

Показатели	***Пациентки***					
	До операции		*В конце операции*		*Через 24 ч после операции*	
	1 группа	*2 группа*	*1 группа*	*2 группа*	*1 группа*	*2 группа*
1	2	3	4	5	6	7
Концентрация фибриногена, г/л	2,9 ±0,1	3,02 ±0,1	3,8 ±0,2[1]	3,9 ±0,3[1]	3,5 ±0,1[2,4]	4,8 ±0,3[2,4]
АПТВ, сек.	27,94 ±0,65	28,07 ±0,48	28,01 ±0,45	29,01 ±0,24	30,08 ±0,21	30,71 ±0,31
ПТИ, %	101,2 ±0,5	100,1 ±0,4	99,9 ±0,9	100,0 ±0,5	102,0 ±0,1	101,0 ±0,2
Антитромбин-III,%	100,6 ±1,0	98,9 ±2,1	95,9 ±5,8[1,3]	75,4 ±5,3[1,3]	100,1 ±2,5[4]	71,9 ±4,9[2,4]

1	2	3	4	5	6	7
Д-димер, мкг/мл	256,01 ±14,04	245,11 ±20,04	250,05 ±19,8[1,3]	290,99 ±32,1[1,3]	224,09 ±13,79[2,4]	299,32 ±29,95[2,4]
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	10,11 ±0,10	9,37 ±0,21	11,0 ±2,79[1,3]	15,14 ±2,09[1,3]	10,01 ±1,02[4]	15,71 ±3,04[2,4]

Примечание:

[1] - различия показателей достоверны до и в конце миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$);

[2] - различия показателей достоверны до и через 24 часа после миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$);

[3] - различия показателей достоверны в конце операции между группами ($p<0,05$);

[4] - различия показателей достоверны через 24 часа после операции между группами ($p<0,05$)

Единственно достоверные изменения в обеих группах были констатированы в показателях фибриногена в последующих двух анализах после операции с показателями, полученными до нее и между группами через сутки после операции ($p<0,05$). В 1-й группе это связано, скорее, с оперативным вмешательством, о чем свидетельствует динамика концентрации фибриногена в пределах нормативных значений. Однако у пациенток 2-й группы через сутки после операции данный показатель также достоверно изменяется, но в сторону патологических значений. Можно предположить, что это связано с более большим объемом кровопотери у пациенток 2-й группы в сравнении с пациентками 1-й группы (табл. 14).

При анализе значений Д-димера (показателя противосвертывающей системы крови), было отмечено, что у пациенток 1-й группы изменения носили достоверный характер в период наблюдения, однако они были в пределах допустимых, нормальных значений ($p<0,05$) (табл. 14). Во 2-й же группе в течение последующих двух дней показатели Д-димера увеличивались, а через сутки после операции были достоверно выше исходных данных и выходили за пределы нормальных значений ($p<0,05$) (табл. 14).

Значение показателя антикоагулянтной системы, антитромбина-III, изменялось в течение исследуемых промежутков

времени. Однако эти изменения были в пределах нормальных значений и носили статистически достоверный характер ($p<0,05$) (см. табл. 14).

Динамика XIIa-зависимого фибринолиза у пациенток 1-й группы повышалась в конце операции ($p<0,05$), но через 24 часа нормализовалась (реакция на оперативное вмешательство). У женщин 2-й группы, которым лапароскопическая миомэктомия проводилась без сдавления основных сосудов, кровоснабжающих матку, данный показатель достоверно изменялся как по сравнению с исходными данными на протяжении двух последующих анализов, так и по сравнению с показателями женщин 1-й группы в динамике ($p<0,05$)(табл. 14).

Таким образом, лабораторные данные, отраженные в таблицах 3 и 4, свидетельствуют о том, что общая кровопотеря у пациенток 1-й группы была меньше, чем у больных 2-й группы.

Реализация предложенного способа иллюстрируется следующими клиническими примерами.

П р и м е р 4.

Пациентка Л., 27 лет, поступила в стационар с жалобами на обильные менструации в течение 1,5 лет. Клинический диагноз: множественная ММ. Интерстициальное расположение узлов с центрипетальным ростом. ММ впервые выявлена 2 года назад, рост опухоли отмечается в течение года. Пациентка состоит на учете по бесплодию 4 года. Р-0 А-0 В-0. По данным вагинального исследования: наружные половые органы развиты правильно, влагалище нерожавшей женщины, шейка матки конической формы, чистая. Тело матки увеличено в размерах до 10 недель беременности за счет узлов миомы, плотное, подвижное, безболезненное. Придатки с обеих

сторон без особенностей, область их безболезненна. Своды свободные, выделения светлые. По данным УЗИ малого таза, тело матки увеличено до 10 недель беременности за счет интерстициальных миоматозных узлов с центрипетальным ростом по передней стенке матки, размерами 48х43х45мм и 39х41х36мм.

Пациентке выполнили под общим эндотрахеальным наркозом лапароскопическую миомэктомию по разработанному способу (стр.69).

Течение послеоперационного периода гладкое. Проводилась антибактериальная, утеротоническая, симптоматическая, инфузионная терапия. Пациентку выписали на третьи сутки после операции. Повышение температуры тела в послеоперационном периоде не отмечалось, болевой синдром, купируемый приемом ненаркотических анальгетиков (Кеторол 1,0 в/м), до двух суток, скудные кровянистые выделения из половых путей до четырех суток. По лабораторным данным, на третьи сутки после операции: Er - $4{,}29 \times 10^{12}$/л, Hb - 122 г/л, Le – $8{,}1 \times 10^{9}$/л, СОЭ - 14 мм/ч. Гистологическое заключение: фрагменты лейомиомы.

УЗИ малого таза на третьи сутки после операции: тело матки округлой формы размерами 56х48х50 мм, миометрий неоднородный по передней стенке из-за точечных гиперэхогенных сигналов послеоперационных швов на передней стенке. Полость матки линейной формы, не деформиована. М-эхо 4 мм. Яичники с обеих сторон без особенностей.

УЗИ малого таза через месяц после операции: тело матки округлой формы размерами 54х42х48 мм, миометрий неоднородный по передней стенке из-за точечных гиперэхогенных сигналов послеоперационных швов на передней стенке. По-

лость матки линейной формы, не деформирована. М-эхо 6 мм, (9 день менструального цикла) эндометрий однородный, с четкими ровными контурами. Яичники с обеих сторон без особенностей.

П р и м е р 5.

Пациентка О., 35 лет, поступила в стационар с жалобами на длительные обильные менструации в течение года, периодические боли в нижних отделах живота, частое мочеиспускание, вторичное бесплодие в течение 9 лет. Клинический диагноз: ММ соответствует 11-12 неделям беременности. В анамнезе двое родов -0, абортов – 0, самопроизвольный выкидыш – 1 (9 лет назад), планирует беременность.

При вагинальном исследовании: наружные половые органы развиты правильно, влагалище нерожавшей женщины, шейка матки цилиндрической формы, чистая. Тело матки увеличено до 11-12 недель беременности за счет узла миомы, расположенного по передней стенке до 6,5 см в диаметре, плотное, безболезненное, малоподвижное. Область придатков с обеих сторон без особенностей, область их безболезненна.

Пациентке была выполнена операция – лапароскопическая миоэктомия под общим эндотрахеальным наркозом (стр. 69).

Течение послеоперационного периода гладкое. Проводилась антибактериальная, утеротоническая, симптоматическая, инфузионная терапия. Пациентку выписали на третьи сутки после операции. Повышение температуры тела в послеоперационном периоде не отмечалось, болевой синдром, купируемый приемом ненаркотических анальгетиков (Кеторол 1,0 в/м), до двух суток, скудные кровянистые выделения из половых путей до шести суток. По лабораторным данным, на

третьи сутки после операции: Er – 3,98x10^{12}/л, Hb - 118 г/л, Le – 9,0x10^{9}/л, СОЭ - 18 мм/ч. Гистологическое заключение: фрагменты лейомиомы.

УЗИ малого таза на третьи сутки после операции: тело матки округлой формы размерами 60x51x56 мм, миометрий неоднородный по передней стенке из-за точечных гиперэхогенных сигналов послеоперационных швов на передней стенке. Полость матки линейной формы, не деформирована. М-эхо 4 мм. Яичники с обеих сторон без особенностей.

УЗИ малого таза через 38 дней после операции: тело матки округлой формы размерами 55x45x50 мм, миометрий неоднородный по передней стенке из-за точечных гиперэхогенных сигналов послеоперационных швов на передней стенке, отмечается хорошее заживление послеоперационного рубца. Полость матки линейной формы, не деформирована. М-эхо 8 мм, (12 день менструального цикла) эндометрий однородный, с четкими ровными контурами. Яичники с обеих сторон без особенностей.

***

Резюмируя в целом представленное в гл.4.2., следует отметить, что при использовании предлагаемого нами способа в период проведения лапароскопической миомэктомии достигается уменьшение кровоснабжения матки и значительно снижается интраоперационная кровопотеря.

4.3. Алгоритм профилактики кровотечения при миомэктомии

По результатам проведенных исследований, которые отражены в главах 4.1. и 4.2., были разработаны научно обоснованные способы, снижающие кровопотерю при операциях на матке. Это дало возможность составить алгоритм профилактики кровотечения при миомэктомии (рис. 21), который состоит из нескольких этапов.

Целью 1-го этапа предлагаемого алгоритма является оценка риска развития периоперационного коагулопатического кровотечения.

Для этого, основываясь на данных гемостазиограммы, пациенток с ММ разделяют на две клинические группы.

Одну из групп составляют женщины с низким риском развития периоперационного коагулопатического кровотечения, у которых все показатели свертывающей системы крови будут находиться в диапазоне физиологической нормы (табл.15).

Другую группу формируют пациентки с высоким (или неопределенным) риском развития периоперационного коагулопатического кровотечения. У данной группы женщин будут следующие показатели гемостазиограммы (табл.15)

Таблица 15

Патологические значения гемостазиограммы у женщин

Показатели	**Патологические значения**
1	2
Время свертывания крови по Lee-White (мин)	> 10
Протромбиновый индекс (ПТИ) (%)	< 85
Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ) (сек)	> 35
Растворимые комплексы фибрин-мономеров (РКМФ) (г/л)	> 4
Фибриноген (г/л)	< 2 и > 4
Агрегация тромбоцитов при стимуляции АДФ, $1x10^{-5}$ М (%)	> 77,7
Антитромбин-III (АТ-III) (%)	< 75
Протеин-С (%)	< 69

1	2
Д-димер (нг/мл)	> 250
XIIa – зависимый фибринолиз (мин)	> 10
Плазмин- α 2-антиплазминовый комплекс (PAP) (нг/мл)	> 314
Гемоглобин (Hb) (г/л)	< 120
Гематокрит (Ht) (%)	< 33
Эритроциты (Er) (х 10^{12} /л)	< 3,8
Тромбоциты (Tr) (х 10^{9}/л)	< 180
Вязкость крови (плазмы) (мПа)	< 3,9 (1,8)

Целью 2-го этапа является предупреждение развития периоперационного кровотечения.

Для нормализации фибринолитического звена системы гемостаза пациенткам с высоким риском развития коагулопатического кровотечения и с лабораторно подтвержденными признаками хронического ДВС-синдрома перед операцией вводится 1,0 г транексама по описанной методике (гл. 4.1.).

Целью 3-го этапа является временное уменьшение кровоснабжения матки.

Для этого, как следует из разработанного нами способа изобретения (гл.4.2.) во время проведения органосохраняющей операции проводится наложение «хомута» на область перешейка матки для сдавления маточных артерий, а также клиппирование воронко-тазовых связок для сдавления яичниковых артерий и вен.

Следует отметить, что в предложенном нами алгоритме разделение пациенток на группы риска по развитию патологического кровотечения основано на объективных показателях лабораторного исследования, отражающих состояние компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации организма, а технические приемы и средства отличаются простотой выполнения и доступностью для врачей в любом учреждении практического здравоохранения. Так, высокий риск развития коагулопатического кровотечения реализуется у тех

пациенток, у которых, по данным анализов, имеют место изменения более чем в 3-х показателях, а неопределенный – у тех пациенток, у которых изменения наблюдаются только в 1-3 показателях фибринолитического звена системы гемостаза.

Рисунок 34. Алгоритм профилактики кровотечения при миомэктомии

Для оценки эффективности оптимизированной программы снижения кровопотери при выполнении миомэктомии, в которую включены разработанные способы, нами были изучены клинические и лабораторные показатели у двух групп пациенток.

1-ю группу (70 человек) сформировали пациентки, которым профилактика повышенной кровопотери проводилась согласно предложенному и вышеописанному алгоритму.

2-ю группу (35 человек) образовали пациентки, которым операция миомэктомия проводилась по стандартной методике.

Наблюдаемые пациентки в группах были сопоставимы по возрасту, соматическому и репродуктивному анамнезу, гинекологическим заболеваниям.

Учитывая, что на начальном этапе алгоритма проводится разделение пациенток на группы риска, мы посчитали интересным с позиции проводимого анализа разделить пациенток 1-й группы на две подгруппы.

Подгруппу 1А сформировали пациентки, которым перед операцией для воздействия на фибринолитическое звено системы гемостаза вводили 1,0 г транексама. Подгруппу 1Б образовали женщины с физиологически допустимыми лабораторными показателями.

Объем кровопотери также оценивался с помощью гравиметрического метода и на основании изменений лабораторных показателей (проводился анализ гемограммы и гемостазиограммы).

Как видно из таблицы 16, показатели гемоглобина изменялись соответственно показателям концентрации эритроцитов у всех пациенток. При этом у пациенток 1А и 1Б групп данный показатель в конце операции и через сутки после неё оставался в диапазоне допустимых значений, и его динамика носила недостоверный характер.

Таблица 16

Основные показатели гемограммы у наблюдаемых пациенток

Пациентки (n=35 в каждой группе)		***Показатели***				
		Er, x10^{12}/л	*Hb, г/л*	*Ht, %*	*Tr, x10^{9}/л*	*Вязкость крови (мПа)*
До операции	*1А группа*	3,1±0,1	112±5,2	42,5±2,4	201±10,1	3,08±0,02
	1Б группа	3,3±0,4	120±5,5	42,5±3,1	212±9,2	3,36±0,01
	2 группа	3,2±0,1	125±4,1	41,9±3,1	205±12,2	4,0±0,03
В конце операции	*1А группа*	2,9±0,8^{1,3}	109±7,5^{1}	40,2±1,2	198,5±9,8^{3}	3,41±0,05
	1Б группа	2,5±0,4^{1}	109±4,1^{1}	40,7±2,1	190,2±9,1^{1,3}	4,0±0,1
	2 группа	2,6±0,7^{1}	95±3,2^{1,3}	39,8±2,2^{1}	179,9±10^{1,3}	3,9±0,2
Через 24 часа после операции	*1А группа*	3,1±0,01	120±3,3^{4}	40,1±2,3	224±7,4^{2,4}	3,74±0,06
	1Б группа	3,0±0,4	119±3,1	39,4±3,1	219±9,9^{4}	3,94±0,09
	2 группа	2,4±0,2^{2,4}	89±5,4^{2,4}	30,9±4,2^{2,4}	169,5±7,4^{2,4}	3,81±0,01

Примечание:

[1] - различия показателей достоверны до и в конце миомэктомии в соответствующей группе (p<0,05);

[2] - различия показателей достоверны до и через 24 часа после миомэктомии в соответствующей группе (p<0,05);

[3] - различия показателей достоверны в конце операции между группами (p<0,05);

[4] - различия показателей достоверны через 24 часа после операции между группами (p<0,05)

В то же время у пациенток 2 группы данные показатели достоверно снижались в течение наблюдаемых промежутков времени. Кроме того, только у пациенток 2 группы были отмечены достоверные изменения показателей гематокрита в динамике выполнения двух последующих анализов по сравнению с исходными данными.

Значения тромбоцитов изменялись во всех группах, однако в 1А и 1Б группах изменения находились в диапазоне допустимых значений, а в группе 2 носили статистически достоверный характер в сторону тромбоцитопении.

Таким образом, анализ изменений гемограммы свидетельствует о более низкой операционной кровопотере у пациенток, у которых использовался предложенный алгоритм профи-

лактики, в сравнении с женщинами, которые получали лечение по стандартной методике.

При исследовании показателей системы гемостаза была выявлена следующая тенденция (табл. 17).

Таблица 17

Динамика показателей гемостазиограммы у наблюдаемых пациенток

Показатели	***Пациентки*** (n=35 в каждой группе)								
	До операции			*В конце операции*			*Через 24 ч после операции*		
	1А группа	*1Б группа*	*2 группа*	*1А группа*	*1Б группа*	*2 группа*	*1А группа*	*1Б группа*	*2 группа*
Концентрация фибриногена, г/л	3,3 ±0,1	3,1 ±0,1	3,02 ±0,1	3,7 ±0,2	3,6 ±0,5	4,1 ±0,3[1,3]	3,5 ±0,5	3,5 ±0,6	4,4 ±0,6[2,4]
АПТВ, сек.	35,7 ±0,5	25,9 ±0,5	31,2 ±0,4	28,2 ±0,1[1,3]	28,01 ±0,5	36,4 ±0,1[1]	31,78 ±0,2[2,4]	31,04 ±0,22	33,1 ±0,3[2]
ПТИ, %	101,4 ±0,1	102,1 ±0,1	99,9 ±0,2	102,7 ±0,1	95,9 ±0,1	100,1 ±0,3	105,0 ±0,1	102,0 ±0,1	101,0 ±0,1
Антитромбин-III, %	82,6 ±6,2	98,4 ±2,0	112,1 ±3,1	100,6 ±7,7[1,3]	98,9 ±5,0[3]	85,4 ±4,3[1,3]	110,4 ±10,1[2,4]	103,1 ±3,5[4]	79,5 ±4,1[2,4]
Д-димер, мкг/мл	733,7 ±24,5	276,1 ±24,1	255,3 ±20,2	505,5 ±41,8[1,3]	266,8 ±19,1[3]	275,2 ±12,1[3]	302,4 ±23,0[2,4]	224,1 ±13,9[4]	259,3 ±49,1[4]
XIIа-зависимый фибринолиз, мин	11,7 ±0,7	8,9 ±0,8	9,0 ±0,2	9,1 ±1,1[1,3]	9,0 ±2,9[3]	13,4 ±2,1[1,3]	7,9 ±1,2[2,4]	11,1 ±1,2[4]	16,7 ±2,4[2,4]

Примечание:

[1] - различия показателей достоверны до и в конце миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$);

[2] - различия показателей достоверны до и через 24 часа после миомэктомии в соответствующей группе ($p<0,05$);

[3] - различия показателей достоверны в конце операции между группами ($p<0,05$);

[4] - различия показателей достоверны через 24 часа после операции между группами ($p<0,05$)

Учитывая тот факт, что у пациенток группы 1А первоначало имелись нарушения в системе гемостаза (в фибринолитическом звене), то в динамике наблюдений изменения показателей носили достоверный характер в сторону нормализации ($p<0,05$). При этом у пациенток 2 группы в целом отме-

чалась тенденция изменения указанных показателей от состояния физиологической нормы.

Следует особо отметить, что у пациенток 1Б группы показатели системы гемостаза в конце и после операции находились в пределах физиологически допустимых значений (табл. 17).

Таким образом, лабораторные данные, отраженные в таблицах 2 и 3, свидетельствуют, что общая кровопотеря у пациенток 1А и 1Б была меньше, чем у больных 2 группы.

Помимо клинического раздела исследования, мы провели анализ прямых и непрямых медицинских расходов методом «затраты-эффективность» при нахождении пациенток в стационаре (табл. 18).

Определяли эффективность затрат для тех видов лечения, которые использовались при наблюдении за пациентками 1 и 2 групп.

Таблица 18

Анализ «затраты – эффективность»

Изучаемые признаки	**1А группа (n=35)**	**1Б группа (n=35)**	**2 группа (n=35)**
Общий объём периоперационной кровопотери (мл)	50±20	100±30	330±50
Эффективность снижения кровопотери(%)	91	82	40
Длительность пребывания в стационаре (койко-дней)	2,0±0,4	2,5±0,5	4,8±1,2
Суммарная стоимость лечения одного больного в группах (пац./руб.)	33 620 – 34 940 (34 280)	34 350- 36 000 (35 175)	64 570- 68 530 (66 550)
Соотношение «затраты - эффективность» в результате операции (руб.)	979,4	1 005	1 901,4
Количество больных, у которых операция оказалась успешной, без приема в последующем гемостат. препаратов (руб.)	35	29	30
Соотношение «затраты - эффективность» - CER (руб.)	**979,4**	**1 212,9**	**2 218,3**
Суммарная стоимость лечения больных в группах (руб.)	1 199 800	1 231 125	2 329 250

В качестве компонентов затрат учитывали расходы на предоперационную подготовку, лапароскопическую операцию с транзиторной ишемий и наркозом, фармакотерапию (препараты и компоненты крови), общие расходы стационара с учетом стоимости койко-дня и продолжительности госпитализации. Клиническая эффективность применения исследуемых путей фармакотерапии оценивалась по доле уменьшения объема периоперационной кровопотери у больных, меньшим количеством препаратов, применяемых во время операции при повышенной интраоперационной кровопотере, ранней выпиской пациенток.

Расчет показателя «затраты-эффективность» произведен по следующей формуле [105, 112]:

CER = (DC+IC)/Ef, где

CER – соотношение «затраты-эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности, например, на одного вылеченного пациента);

DC – прямые затраты; IC – непрямые затраты;

Ef – эффективность лечения (например, число пациентов с уменьшенной кровопотерей).

Результаты проведенного фармакоэкономического анализа показали, что стоимость фармакотерапии одного больного с использованием одного из вариантов лечения (подгруппа 1А - признаки ДВС-синдрома + транзиторная ишемия при миомэктомии) составила в среднем 34 280 руб., при другом виде лечения (1Б подгруппа – физиологически допустимые показатели гемостазиограммы + транзиторная ишемия при миомэктомии) – 35 175 руб. и третьем варианте лечения (2 группа - миомэктомия без транзиторной ишемии по стандартной методике) – 66 550 руб. Расчет коэффициента эффективности затрат для каждого вида фармакотерапии показал, что наилуч-

шее соотношение затрат и клинического результата наблюдался при лечении пациенток 1- группы: коэффициент эффективности для подгруппы 1А составил 979,4 руб., для подгруппы 1Б – 1 005 руб., тогда как во 2-й группе указанный коэффициент был 1 901,4 руб.

***

Таким образом, резюмируя в целом представленное гл.4., следует, что предложенная нами программа предупреждения кровотечения при выполнении миомэктомии клинически эффективна, экономически выгодна и может быть рекомендована к использованию в учреждениях практического здравоохранения.

Глава 5.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из самых распространённых заболеваний в гинекологической практике является ММ [18, 86]. Несмотря на достижения органосохраняющей хирургии и новые медицинские технологии в ее лечении, в последние годы все большее значение приобретает вопрос о частоте и характере серьёзных осложнений, возникающих после лапароскопических операций. Однако наряду с очевидные преимущества эндоскопии, общее количество осложнений лапароскопических операций превышает частоту осложнений после традиционных вмешательств и составляет 15-20% [2, 33, 50].

В связи с большой частотой ММ у молодых женщин и необходимостью сохранения у них детородной функции возрастает число выполнения миомэктомии. Ряд авторов отмечают отчетливую тенденцию увеличения, в том числе и в Астраханской области, числа женщин молодого репродуктивного

возраста, до 36 лет, у которых обнаруживают ММ [18, 26, 123]

Учитывая особенности строения и кровоснабжения внутренних половых органов, наиболее частыми осложнениями лапароскопической миомэктомии являются кровотечения из маточных сосудов, механические и термические повреждения органов мочевой системы, петель кишечника и другие [58, 79, 81, 128].

Вышеперечисленные осложнения определили актуальность, научную новизну, практическую значимость и **цель** исследования – улучшить результаты лечения ММ путем разработки новых методов, снижающих периоперационную кровопотерю при выполнении миомэктомии.

Для изучения имеющихся медико-социальных факторов мы ретроспективно проанализировали данные амбулаторных карт пациенток с ММ и женщин, у которых не было данного заболевания (гл.3.1.).

Результаты нашего исследования показали, что у пациенток с ММ чаще встречаются нервно-психологические нагрузки на работе или дома, а также отмечается позднее по возрасту начало сексуальных отношений и реализации детородной функции. Аналогичные данные приводят и другие исследователи [14, 47, 68].

Наряду с указанным, в отличие от женщин, не имеющих доброкачественного заболевания матки, среди пациенток с ММ чаще встречаются те, кто лечится по поводу эндокринной формы бесплодия или имеет в анамнезе два и более инструментальных внутриматочных вмешательства. Приведенные данные совпадают с данными большинства отечественных и зарубежных ученых [11, 30, 35, 39, 98, 130].

Мы не обнаружили взаимосвязи между ранним началом менархе и риском развития ММ, о которой указывают некоторые авторы [18, 19, 86, 113, 152].

Вместе с тем мы подтверждаем данные о том, что у больных с ММ достаточно часто наблюдается нарушение становления менструальной функции [103, 121, 146, 156].

В литературе приводятся сведения о том, что внутриматочные контрацептивы могут способствовать развитию не только воспалительных заболеваний внутренних половых органов, но и опухолевидных заболеваний матки и её придатков [181, 197]. Вместе с тем, как указывают другие исследователи, прием комбинированных оральных контрацептивов предупреждает появление фиброматозных узлов на матке [97, 99, 117, 158, 162].

Согласно нашим исследованиям наиболее частыми видами контрацепции у пациенток с ММ были: использование внутриматочной спирали и прерванный coitus, тогда как гормональные противозачаточные средства использовали незначительное количество женщин из данного контингента обследованных.

По данным различных источников, сочетание ММ с экстрагенитальными заболеваниями наблюдается в 61,9-89,7% случаев [25, 47, 67, 93, 191]. По нашим данным, терапевтические заболевания встречаются у 84,4% пациенток с ММ. Среди соматической патологии наиболее часто встречаются заболевания сердечно-сосудистой системы (69,2%), в частности, гипертоническая болезнь (92%), железодефицитная анемия (62%), эндокринные нарушения (56,1%), заболевания мочеполовой системы (34,3%) и др. Данные, близкие к результатам нашего исследования, имеются и в работах других

авторов [25, 67, 93]. Вместе с тем, Т.Е. Самойлова (2006), А.Л. Тихомиров (2006) не находят связи с гормональными и метаболическими нарушения в организме пациентки, считая главным в развитии заболевания считают наследственную предрасположенность [83, 99].

Нами выявлено, что среди патологии органов репродуктивной системы в сочетании с ММ в порядке убывания встречаются: заболевания влагалища и шейки матки (66,7%), бесплодие (44,2%), фиброзно-кистозная мастопатия (39,9%), гиперплазия эндометрия (34,1%), генитальный эндометриоз (29,7%) (гл.3.2). Наши данные совпадают с данными ряда авторов [18, 87]. Вместе с тем согласно данным Г.М. Каримовой (2006) ММ чаще (до 77%) сочетается с воспалительными и опухолевидными заболеваниями придатков матки [37].

Существует мнение, что клинические проявления и сопутствующая патология зависят от давности основного заболевания [18, 37, 87].

В ходе ретроспективного исследования (гл.3.) мы отдельно рассмотрели пациенток с ММ, желающих реализовать свою детородную функцию в будущем, и женщин с ММ, не планирующих рождения детей.

Среди пациенток до 36 лет с фиброматозными узлами, планирующих рождение детей и которым было бы допустимым проведение миомэктомии, в 21,4% случаев встречаются женщины без клинических проявлений какой-либо соматической патологии, в 46,8% - с бесплодием, в 55,3% - невынашиванием беременности, а в 53,2% случаев отмечаются ранее проведенные два и более хирургических аборта.

У пациенток с ММ в возрасте старше 36 лет, не планирующих продолжить деторождение, в 88% случаев встречаются

экстрагенитальные заболевания, а именно: гипертоническая болезнь (75,2%), метаболический синдром (41,4%) и мастопатия (66,9%). В доступной нам литературе мы не обнаружили сведений о проведенных ранее подобных и указанных в последних двух абзацах исследованиях, поэтому сравнить полученные нами данные с другими не представляется возможным.

Для воздействия на фибринолитическое звено гемостаза нами был разработан «Способ профилактики кровотечения при миомэктомии» (приоритетная справка от 20.02.2014г., заявка № 2014106575(010377)), который подразумевает использование препарата транексам в дозе 1,0 г до начала операции при нарушениях фибринолитического звена свертывающей системы крови (гл.4.1.).

Выбор препарата обусловлен тем, что транексам специфически ингибирует активацию и превращение профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин (плазмин), угнетая фибринолитическую активность, препятствует быстрому рассасыванию тромба на поврежденном сосуде, не приводит к тромбообразованию в сосудах нижних конечностей [60, 92, 200]. Кроме того, транексам обладает дополнительным механизмом гемостатического эффекта - стимулирует синтез коллагена, благодаря которому увеличивается эластичность фибринового сгустка, что также ускоряет остановку кровотечения [136, 155, 167, 188].

Группа авторов в своем исследовании показала, что применение транексама способствует снижению кровоточивости тканей во время и после операции, сокращает объём кровопотери, снижает потребность в трансфузии донорских

эритроцитов, не увеличивает риск развития тромботических осложнений [70].

Апробация разработанного нами способа свидетельствует (гл.4.1.), что снижение интраоперационной прямой кровопотери у пациенток, которые получали до начала операции транексам, составляет 64% (200-230 мл) от кровопотери женщин, которым его не вводили (330-380 мл). Количество отделяемого по дренажам в течение суток после операции также уменьшилось еще более выраженно, что составляло 40 % (60-80 мл) отделяемого по дренажам у женщин, не получавших препарат (150-200 мл). Нами, помимо клинического наблюдения и гравиметрического способа подсчета кровопотери, влияние транексама на снижение кровопотери было доказано и лабораторными исследованиями.

Следует отметить, что положительное влияние транексама на уменьшение кровопотери во время операции на матке было показано и другими исследователями [3, 92, 141, 200]. Однако недостатками ранее имевшихся методов применения транексама являются: введение лекарственного препарата в дробной форме при малой дозировке, а также применение препарата при уже начавшемся интраоперационном кровотечении.

Разработанный нами способ направлен на предупреждение развития коагулопатического кровотечения и уменьшение кровопотери путем введения лекарственных средств до начала операции на матке у пациенток, имеющих риск указанных осложнений. Другими словами, отличительной особенностью предлагаемого способа является применение препарата транексамовой кислоты до хирургического вмешательства, что позволяет контролировать и предупредить уже на ранней

стадии повышенную кровопотерю и коагулопатическое кровотечение, которые наблюдаются при выполнении миомэктомии.

Преимуществом указанного способа является однократное применение транексама в дозе, позволяющей оптимально изменять показатели системы гемостаза без повышения риска развития тромбоопасных состояний. Кроме того, при внутривенном капельном введении препарата в течение 20-30 минут не наблюдаются нежелательные эффекты на действие препарата транексамовой кислоты. Дополнительным преимуществом является безопасность применения данного способа при любых операциях на матке.

Как ранее уже было сказано (гл.1.2.), одним из главных осложнений во время выполнения миомэктомии является интраоперационная кровопотеря, которая, по данным различных авторов, может составлять от 400 до 1500 мл крови [58, 79, 81, 128].

Для предупреждения развития различных интраоперационных осложнений и снижения кровенаполнения матки во время проведения органосохраняющих операций на матке были предложены различные методы выполнения лапароскопической миомэктомии, а также способы (хирургические, эндоваскулярные) временного сдавления основных магистральных сосудов малого таза (внутренних подвздошных, маточных, яичниковых артерий и вен) (гл.1.2.). Однако ранее предложенные методы выполнения операций с транзиторной ишемией матки имеют ряд недостатков.

Для проведения кратковременной (до 40 минут) эндоваскулярной окклюзии сосудов, кровоснабжающих внутренние половые органы, необходимы дорогостоящая аппаратура, отдельное помещение для проведения манипуляции по катетери-

зации сосудов, длительное обучение персонала, проводящего внутрисосудистые манипуляции, удлинение оперативного вмешательства и анестезиологического пособия [22, 27, 32, 153].

Известные способы механической ишемии матки в период проведения лапароскопической миомэктомии [33, 34, 71, 72, 73, 75] при своем использовании имеет следующие недостатки:

- необходимость выполнения диссекции тканей для установки сосудистых зажимов на крупных магистральных сосудах (подвздошные артерии), ранение которых может привести к массивному внутрибрюшному кровотечению;

- необходимость использования оперативного вмешательства в зоне диссекции с топографически расположенным мочеточником, что связано с возникновением риска повреждения мочеточника с соответствующими осложнениями;

- необходимость мобилизации петли сигмовидной кишки для лучшей визуализации зоны диссекции и осуществления доступа к внутренней подвздошной артерии слева.

Нами был разработан собственный способ лапароскопической миомэктомии (гл.4.2.) (патент на изобретение № 2482807, заявл. № 2012100191/14 от 11.01.2012), который значительно упрощает процедуру проведения временной транзиторной ишемии матки [59]. Согласно разработанному способу временная ишемия матки происходит за счет сдавления основных сосудистых пучков в области внутреннего зева плоским хомутом с замком, а также наложением клипс на воронко-тазовые связки.

Предложенный нами способ лапароскопической миомэктомии при своем использовании уменьшает интраоперационную

кровопотерю с одновременным снижением риска повреждения крупных магистральных сосудов и мочеточника, необходимость проведения гемотрансфузии, обеспечивает возможность временной окклюзии маточных артерий. Дополнительным преимуществом является то, что предложенный способ способствует очень точному визуальному определению границ фиброматозного узла и окружающего его ткани миометрия. Это обеспечивает очень качественное проведение вылущивания узлов миомы.

Результаты лапароскопии и УЗИ с допплеровским картированием показали, что, несмотря на значительное сдавление основных сосудистых пучков, кровоснабжение матки сохраняется, а потому после завершения транзиторной ишемии некротические изменения в миометрии не наблюдаются (гл.4.2.). Провести сравнение полученных нами данных интраоперационно проведенного допплерометрического исследования мы не можем, т.к. ранее подобные исследования никем не проводились.

Апробация разработанного нами способа свидетельствует (гл.4.2.), что количество интраоперационной прямой кровопотери у пациенток, которым выполнялась во время лапароскопической миомэктомии транзиторная ишемия матки, составило 16 % (50-80 мл) от кровопотери больных, которым ишемия не провдилась (350-480 мл). Количество отделяемого по дренажам у пациенток сравниваемых групп было одинаковым и составило 50-90 мл. Следует отметить, что помимо клинического наблюдения и гравиметрического способа подсчета, снижение кровопотери было доказано и лабораторными показателями.

По результатам проделанной работы, о которых сказано в главах 4.1. и 4.2., были созданы научно обоснованные способы, снижающие интраоперационную кровопотерю, что в итоге позволило составить алгоритм профилактики кровотечения при миомэктомии (гл.4.3.).

Алгоритм включает нескольких этапов (стр. 87).

На 1 этапе с учетом данных лабораторного обследования происходит разделение пациенток на группы риска по развитию периоперационного коагулопатического кровотечения.

На 2 этапе проводятся мероприятия по коррекции фибринолитического звена системы гемостаза и предупреждения развития коагулопатического кровотечения.

На 3 этапе выполняются технические приемы, позволяющие уменьшить кровоснабжение матки при выполнении органосохраняющей операции.

Результаты нашего наблюдения показали, что использование разработанного нами алгоритма позволяет снизить периоперационную кровопотерю у пациенток с высоким (или неопределенным) риском кровотечения почти в 6-7 раз, сократить сроки пребывания в стационаре, уменьшить затраты на лечение. Даже несмотря на то, что в некоторых клинических ситуациях пациентками с ММ перед операцией дополнительно применялось антифибринолитическое средство (транексам), общее суммарное количество всех используемых препаратов у них было меньше, чем у больных, оперированных по стандартной методике, т.к. повышенная кровопотеря у последних пациенток требовала проведение гемокоррекции кровезаменяющими препаратами в интра- и послеоперационном периоде, а также делала необходимым более длительное их пребывание в стационаре. Кроме того, комплексный анализ соотношения

«затраты - эффективность» показал, что с позиции фармакоэкономики лечение пациенток по разработанному алгоритму было более выгодным, чем без него.

***

Таким образом, подводя итог проделанной нами научно-исследовательской работы, следует считать, что разработанные изобретения и алгоритм профилактики кровотечения при миомэктомии эффективны и могут быть рекомендованы к широкому использованию в клинической практике. Практическая значимость предложенного алгоритма заключается в фармакоэкономической эффективности, которая достигается применением суммарно наименьшего количества гемостатических препаратов и достижением при этом хорошего эффекта от лечения, а также уменьшением длительнтости пребывания пациентки в стационаре.

Выводы

1. Среди пациенток, проживающих в Астраханской области, в возрасте до 36 лет, которым планируется проведение миомэктомии, в 21,4% наблюдений встречаются женщины без клинических проявлений какой-либо экстрагенитальной патологии, в 46,8% - с бесплодием, в 55,3% - с невынашиванием беременности. Среди астраханских женщин с миомой матки в возрасте 36 лет и старше, не планирующих продолжить деторождение, в 75,2% случаев встречаются пациентки с гипертонической болезнью, в 41,4% - с метаболическим синдромом, в 66,9% - с мастопатией.

2. Установлено, что при нарушениях фибринолитического звена системы гемостаза у пациенток с миомой матки, которым за 30-45 минут до оперативного вмешательства вводился

транексам в дозе 1,0 г, гемостатические показатели имеют тенденцию к нормализации в отличие от показателей гемостаза пациенток, которые данный препарат до хирургического вмешательства не получали.

3. Анализ показателей допплерометрии показал, что в период сдавления сосудов матки и её яичниковых ветвей происходит повышение сосудистой резистентности и снижение скоростей кровотока по мере уменьшения диаметра сосуда. Это свидетельствует об уменьшении общего объемного кровотока в матке. Вместе с тем полного прекращения кровотока в миометрии не происходит.

4. На основании результатов клинико-лабораторно-инструментальных исследований разработан «Способ профилактики кровотечения при миомэктомии», предупреждающий развитие коагулопатического кровотечения, а также создан «Способ лапароскопической миомэктомии», способствующий уменьшению кровоснабжения матки в период выполнения хирургического операции.

5. Использование предлагаемого алгоритма профилактики предупреждает развитие периоперационного коагулапатического кровотечения при миомэктомии у пациенток с высоким (или неопределенным) риском кровотечения, снижает интраоперационную кровопотерю до 50±20 мл, а также способствует уменьшению на 48,5% финансовых затрат на лечение и сокращает сроки пребывания пациентки в стационаре (в среднем с 4,8±2,2 до 2,0±0,4 койко-дней).

Практические рекомендации

1. При нарушениях фибринолитического звена гемостаза за 30-45 минут до начала операции пациентке с миомой матки необходимо внутривенно капельно ввести 1,0 г транексама в разведении в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 20-30 минут.

2. Для создания транзиторной ишемии матки при лапароскопическом выполнении органосохраняющей операции проводят следующие технические приемы: с использованием биполярного зажима, монополярных лапароскопических ножниц и диссектора в листках широких связок матки на уровне внутреннего зева, отступив от ребра матки на 1 – 1,5 см, в бессосудистой зоне выполняют с обеих сторон отверстия («окна») диаметром 0,5 – 1 см, через которые проводят выполненный из биологически инертного полимерного материала плоский ремешок (хомут), с использованием которого выполняют временное перекрытие кровотока в маточных артериях стягиванием и сжатием маточных сосудов, при этом для дополнительного гемостатического эффекта и временного перекрытия кровотока в питающих придатки матки сосудах накладывают на воронко-тазовые связки металлические клипсы с обеих сторон; после ушивания стенки матки пересекают хомут и удаляют его из брюшной полости, затем удаляют клипсы с воронко-тазовых связок.

3. В практическом здравоохранении предлагается использовать составленный алгоритм профилактики кровотечения при миомэктомии, включающий разработанные способы изобретений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. Принципы применения электрохирургии в эндоскопии (лапароскопии и гистероскопии) / Л.В. Адамян, О.А. Мынбаев // Эндоскопия в гинекологии / под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. — М., 1999.- С. 168-175.

2. Азиев О.В. Серьезные осложнения лапароскопии / О.В. Азиев // Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении гинекологических болезней / под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М., 2001. – С.157-160.

3. Айламазян Э.К. Отчет о проведении открытого проспективного рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности транексамовой кислоты (Транексам, ООО «МИР-ФАРМ») при абдоминальном родоразрешении беременных группы высокого риска развития кровотечения / Э.К. Айламазян. – СПб., 2009. – 14 с.

URL:http://tranexam.ru/docs/Otchet_abdominalnoe_razreshenie_ber_vysok_risk_krovotech.pdf

4. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике / Э.К. Айламазян. - СПб.: Издательство Н.-Л., 2002. – 430 с.

5. Аскеров А.А. Этнические особенности миомы матки в субэкстремальных климатогеографических и социально-экономических условиях Кыргызстана: автореф. дис. ... д-ра мед. наук/ А.А. Аскеров. – Бишкек, 2012. – 31 с.

6. Белопухов В.М. Транексамовая кислота в профилактике и коррекции гемореологических нарушений. Учебное пособие для врачей / В.М. Белопухов, Т.В. Иванова, Р.Ш. Хасанов и др. - Казань, 2010. – 24 с.

7. Бикмуллина Д.Р. Профилактика интраоперационных коагулопатических кровотечений при гестозе / Д.Р. Бикмулли-

на, М.С. Зайнулина, Е.С. Вашукова // Журн. акушерства и женских болезней. — 2009. — Т.58, №4. — С. 3-8.

8. Бикмуллина Д.Р. Применение транексамовой кислоты с целью профилактики коагулопатического кровотечения при оперативном родоразрешении / Д.Р. Бикмуллина, М.С. Зайнулина // Журн. акушерства и женских болезней. — 2009. — Т.58, №5. — С. 97-98.

9. Брехман Г.И. Миома матки и экстрагенитальная патология / Г.И. Брехман // Акушерство и гинекология. - 1978. - №6. — С. 19-23.

10. Бурлев В.А. Влияние а-ГНРГ на митотическую активность в клетках миометрия и миоматозных узлов / В.А. Бурлев, Н.И. Волков, С.В. Павлович, Д.А. Стыгар // Материалы науч. форума «Новые технологии в акушерстве и гинекологии». — М., 1999. - С. 259-260.

11. Бурлев В.А. Хирургическое лечение больных с перитонеальной формой эндометриоза и бесплодием / В.А. Бурлев, Е.Д. Дубинская, А.А. Торгомян // Пробл. Репрод. – 2008. - Спец. вып. «Технологии XXI века в гинекологии». - С.85.

12. Буянова С.Н. Современные аспекты роста миомы матки / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2012. – Т.12, №4. – С. 42-48.

13. Ванке Н.С. Оценка эффективности эндохирургических органосберегающих операций у больных с миомой матки: дис. …канд. мед. наук / Н.С. Ванке. – М., 2008. – 118 с.

14. Васякина Л.А. Дезадаптация супружеской пары при миоме матки у жены / Л.А. Васякина // Междунар. мед. журн. – 2005. - №3. - С. 52–55.

15. Веселова Н.М. Дифференцированный подход к лечению маточных кровотечений пубертатного периода / Н.М. Веселова / Проблемы репродукции. — 2007. — №3. — С.25-28.

16. Вихляева Е.М. Клинический эффект неместрана и данатрола при перименопаузальных кровотечениях у больных лейомиомой матки / Е.М. Вихляева, И.Г. Ищенко, З.С. Ходжаева и др. // Акушерство и гинекология. - 1996. - № 6. - С. 30-34.

17. Вихляева Е.М. Патогенез, клиника и лечение миомы матки / Е.М. Вихляева, Г.А. Паллади. – Кишинев: Штинница, 1982. – 300 с.

18. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е.М. Вихляева. - М: МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.

19. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е.М. Вихляевой. — М.: ООО «Медицинское-информационное агентство», 2006. — 784 с.

20. Вишнинский А.А. Цветное допплеровское картирование в оценке эффективности лечения миомы матки методом ФУЗ-аблации / А.А. Вишнинский, Ю.Б. Курашвили, С.А. Мышенкова // Материалы IX Всерос. науч. форума «Мать и Дитя». — М., 2007. – С. 348-349.

21. Влияние транексама на величину кровопотери у женщин в родах и раннем послеродовом периоде / В.О. Мамиев, С.П. Синчихин, Е.Н. Гужвина, О.Б. Мамиев // Уральский мед. журн. – 2012. - № 9. – С.73-77.

22. Галимов О.В. Пат. RU № 2364335, Российская Федерация, МПК: A61B5/1473; A61K49/12; A61K49/18; A61P43/00. Способ профилактики послеоперационных осложнений эмболизации маточных артерий при миомах матки / В.И. Пирогова,

О.В. Галимов и соавт. - № 2008121411/14, заявл. 19.05.2008, опубл. 20.08.2009. Бюл. № 23. – 6с.

23. Ганина С.А. Патология плодного яйца и внезародышевых органов у женщин с генитальной инфекцией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Ганина. — Омск, 2001. – 23с.

24. Гурьянов В.А. Современная многокомпонентная сбалансированная анестезия: оптимизация оценки операционно-анестезиологического риска, предоперационной подготовки и компонента аналгезии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Гурьянов. – М., 2003. – 24 с.

25. Даржаа Я.А. Миома матки и экстрагенитальная патология / Я.А. Даржаа, А.А. Коновалова // Сборник статей по результатам Всероссийской 64-й итоговой студенческой конференции им. Н.И. Пирогова. – Томск, 2005. – С.10-11.

26. Дикарёва Л.В. Гиперпластические процессы матки: клинико-диагностическое значение маркёров биологических жидкостей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук/ Л.В. Дикарёва. – Волгоград, 2009. – 35 с.

27. Доброхотова Ю.Э. Эмболизация маточных артерий / Ю.Э. Доброхотова, С.А. Капранов, Б.Ю. Бобров, А.А. Алиева, И.И. Гришин // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2005. – Т. 5, № 2. - С. 44-49.

28. Долгушина Л.М. Импульсное магнитное поле низкой частоты в реабилитации больных после операции миомэктомии / Л.М. Долгушина, А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина.

URL: http://esus.ru/php/content.php?id=8007

29. Журавлёва Т.Б. Дисгормональные гиперплазии и опухоли, их видовая специфичность: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.Б. Журавлёва – Л., 1966. – 31 с.

30. Ибрагимова Д.М. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием / Д.М. Ибрагимова, Ю.Э. Доброхотова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2011. - №2. – С. 37-43.

31. Игнатова В.Е. Морфологические и иммуногистохимические особенности разных гистологических типов лейомиомы матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Е. Игнатова. – М., 2005. – 28 с.

32. Интервенционная радиология. Метод. рекомендации фирмы Cook. – США, 2005. - С. 29-31.

33. Ищенко А.И. Новые технологии и малоинвазивная хирургия в гинекологии / А.И. Ищенко. - М.: ГэоТар-Мед, 2004. - 97 с.

34. Ищенко А.И. Патент RU № 2223700, Российская Федерация, МПК: A61B17/42. Способ хирургического лечения миомы матки / А.И. Ищенко, В.И. Ланчинский и соавт. - № 2002131925/14, заявл. 27.11.2002 опубл. 20.02.2004.

35. Ищенко А.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А.И. Ищенко, М.А. Ботвин, В.И. Ланчинский. – М.: Издательский дом Видар-М, 2010. – 244 с.

36. Капранов С.А. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: мифы и реальность / С.А. Капранов, Б.Ю. Бобров, В.Ф. Кузнецова и др. // Диагностическая интервенционная радиология. - 2007. - Т.1, №2. - С.101-102.

37. Каримова Г.М. Современный подход к консервативному лечению больных миомой матки в регионе высокого уровня рождаемости: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.М. Каримова. – Душанбе, 2006. – 22 с.

38. Карпов А.Б. Амбулаторный аборт / А.Б. Карпов, Е.А. Ланцеа, М.В. Сазонов // Материалы III Рос. науч. форума «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии». — М., 2001. — 84с.

39. Киселев В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян и др. - М.: Медпрактика-М, 2011. - 468 с.

40. Киселев С.И. Современные подходы к хирургическому лечению больных миомой матки: дис. ... д-ра мед. наук / С.И. Киселев. – М., 2003. – 255 с.

41. Клеточная пролиферация, апоптоз и рецепторы к стероидным гормонам у больных с миомой матки (результаты международного научного сотрудничества) / M. Dlovsson, В.А. Бурлев, Н.И. Волков и др. // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 4. – С. 23–28.

42. Козаченко А.В. Особенности содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона в миоме матки и миометрии / А.В. Козаченко, Ю.Д. Ландеховский, Н.И. Кондриков и др. // Акушерство и гинекология. – 1995,. - №6. – С. 34-36.

43. Колесниченко А.П. Особенности этиопатогенеза, диагностики и интенсивной терапии ДВС-синдрома при критических состояниях в акушерско-гинекологической практике. Метод. рекомендации / А.П. Колесниченко, Г.В. Грищак. — Красноярск, 2001. – 51 с.

44. Корнюшина Е.А. Нарушения системы гемостаза, методы их коррекции и исходы беременности у больных с тромбофилией и невынашиванием / Е.А. Корнюшина, М.С. Зайнулина // Тромбоз, гемостаз и реология.— 2009.— №4. -С.71-78.

45. Краснопольский В.И. Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки. Пособие для врачей / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина и др. — М., 2004. – 12 с.

46. Кровосберегающий эффект транексамовой кислоты при протезировании коленного сустава / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин и др. // Общая реаниматология. - 2008. - Вып.4, №6. – С. 21-25.

47. Кулагина Н.В. Миома матки: иммунологическая и психосоматическая концепция развития, индивидуальный прогноз и тактика ведения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Кулагина. — СПб., 2008. – 49 с.

48. Кулагина Н.В. Миома матки: алгоритм комплексного консервативного лечения в амбулаторных условиях / Н.В. Кулагина // Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. – СПб., 2005. – № 1. – С. 83-86.

49. Кулаков В.И. Здоровье и качество жизни женщин после тотальной и субтотальной гистерэктомии, произведенной по поводу миомы матки / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян, С.И Аскольская // Акушерство и гинекология. - 1999. - №2.- С. 31-35.

50. Кулаков В.И. Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии, акушерстве, онкологии, урогинекологии, проктогинекологии / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян // Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве / под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: ПАНТОРИ, 2002. – С. 5-10.

51. Курбанова М.Х. Генетико-эпидемиологический анализ миомы матки / М. Х. Курбанова, А. Г. Королева, А. С. Сергеев // Мед. журн. Узбекистана. - 1990. - № 1. - С.55-58.

52. Курмуков И.А. Антифибринолитики — вспомогательные препараты профилактики и лечения кровотечений в онкологии / И.А. Курмуков // Журн. «Практическая медицина - реферат». Разд. «Клиническая онкогематология». - 2009. — №1. - С. 59-61.

53. Курцер М.А. Перевязка внутренних подвздошных артерий как альтернатива гистерэктомии при массивных акушерских кровотечениях / М.А. Курцер, А.В. Панин, Л.В. Сущевич // Акушерство и гинекология. — 2005. — № 4. — С. 12—15.

54. Курцер М.А. Значение перевязки внутренних подвздошных артерий в лечении массивных акушерских кровотечений / М.А. Курцер, И.Ю. Бреслав // Акушерство и гинекология. — 2008. — № 6. — С. 18—22.

55. Курцер М.А. Опыт осуществления органосохраняющих операций при врастании плаценты / М.А. Курцер, И.Ю. Бреслав, М.В. Лукашина и др. // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 8. — С. 86—90.

56. Кустаров В.Н. Миома матки. Учебное пособие / В.Н. Кустаров, В.А. Линде, Н.В. Аганезова. - СПб.: МАЛО, 2001. - 31 с.

57. Кустаров В.Н. Консервативная миомэктомия при операции кесарева сечения / В.Н. Кустаров, В.А. Линде, Н.В. Аганезова // Акушерство и гинекология. – 2001. - №2. - С. 54-55.

58. Лоран О.Б. Повреждение органов мочевой системы при эндоскопических операциях в гинекологии / О.Б. Лоран, Б.Н. Годунов др. // Акушерство и гинекология. -2000. - №1. - С.19-22.

59. Магакян С.Г. Пат. № 2482807 Российская Федерация, МПК A61B17/42. Способ лапароскопической миомэктомии / С.Г. Магакян, О.Г. Магакян. – № 2012100191/14, заявл. 11.01.2012, опубл. 27.05.2013. Бюл. № 15. – 10 с.

60. Макацария А.Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: Рук. для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиньшина. – М.: ООО «МИА», 2007. – 42 с.

61. Максутова Д.Ж. Качество жизни больных с лейомиомой матки после проведения малоинвазивных и неинвазивных методов лечения / Д.Ж. Максутова, Т.Е. Самойлова, Л.С. Коков и др. // Вестник РУДН (Серия «Медицина»). — 2008. — №5. — С. 240—244.

62. Максутова Д.Ж. Применение фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии (обзор литературы) // Пробл. репродукции. — 2009. — №2. — С. 30—36.

63. Максутова Д.Ж. Сравнительная клиническая эффективность и безопасность фокусированной ультразвуковой абляции и эмболизации маточных артерий при лейомиоме матки / Д.Ж. Максутова, Т.Е. Самойлова, Л.С. Коков и др.// Рос. вестн. акушера — гинеколога. — 2008. — №2. — С. 44–49.

64. Манухин И.Б. Проблема обработки маточных сосудов при лапароскопической гистерэктомии по поводу опухолей яичников / И.Б. Манухин, М.М. Высоцкий // Материалы VIII Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии // Эндоскопическая хирургия. - 2005. - №1. - С.90-91.

65. Мериакри А.В. Эпидемиология и патогенез миомы матки / А.В. Мериакри // Сиб. мед. журн. —1998. — № 2. — С. 8-13.

66. Опыт применения транексамовой кислоты при некоторых видах акушерских кровотечений / С.И. Жук, С.Б. Чечуга, Т.В. Пехньо, Н.В. Пехньо // Жіночий лікар. – 2008. - №6. — С. 22-25.

67. Патология желудочно-кишечного тракта при миоме матки (ретроспективный анализ) / В.А. Петухов, А.М. Торчинов, Е.А. Алексеева и др. // Гинекология. - 2003. - № 6. - С. 272-274.

68. Пересада О.А. Миома матки и нарушения репродуктивной функции: механизмы развития и возможности коррекции / О.А. Пересада // Медицина. - 2005. - №4. - С.19-23.

69. Прилепская В.Н. Гормональная внутриматочная рилизинг-система «Мирена» / В.Н. Прилепская, А.В. Тагиева // Контрацепция и здоровье женщины. - 2000. - №1. - С.11-19.

70. Профилактика активации синдрома системной воспалительной реакции при абдоминальном родоразрешении беременных с гестозом / А.В. Пырегов, В.А. Гурьянов, Л.В. Кречетова, Н.К. Тетруашвили // Пробл. репродукции. – 2006. - №6. - С. 108-110.

71. Пучков К.В. Лапароскопическая гистерэктомия / К.В. Пучков, Ю.Е. Андреева, А.В. Добычина // Журн. акушерства и женских болезней.- 2011. - Т.60.(спецвыпуск). – С.70-71.

72. Пучков К.В. Лапароскопические операции в гинекологии / К.В. Пучков, А.К. Политова.- М.: Медпрактика, 2005. - 212 с.

73. Пучков К.В. Патент RU № 2407467 Российская Федерация, МПК: A61B17/42. Способ лапароскопической миомэктомии / К.В. Пучков, Ю.Е. Андреева, А.Л. Мельников, Р.В. Васин. - № 2009126946/14, заявл. 13.07.2009, опубл. 27.12.2010. Бюл. № 36. – 8 с.

74. Пучков К.В. Совершенствование лапароскопической миомэктомии путем временной окклюзии внутренних подвздошных артерий / К.В. Пучков, Н.М. Подзолкова, В.В. Коренная, А.В. Добычина, К.М. Дорофеева // Гинекология. -2013. – Т.85, № 7. - С. 24-28.

75. Пучков К.В. Технология дозированного лигирующего электротермического воздействия на этапах лапароскопических операций / К.В. Пучков, В.В. Иванов. - М.: Медпрактика, 2005. – 175 с.

76. РКИ транексамовой кислоты, зарегистрированные на сайте Национального института здоровья США.

URL: ttp://clinicaltrials.gov/ct2/results?intr=TRANEXAMIC+ACID

77. Роль процессов апоптоза и пролиферации в патогенезе простой и пролиферирующей миомы матки в сочетании с аденомиозом / И. Сидорова, Е. Коган, О. Зайратьянц и др. // Врач. – 2006. – № 14. – С. 8–12.

78. Савельев В.С. «80 лекций по хирургии» / В.С. Савельев, Е.Г. Яблоков, А.И. Кириенко. - М.: Литтера, 2008. – 911 с.

79. Савельева Г.М. Лапароскопия в гинекологии / Г.М. Савельева. - М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. – 325 с.

80. Савицкий Г.А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. - СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2003. - 236 с.

81. Сазонова Е.О. Безопасность лапароскопических операций на органах малого таза женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.О. Сазонова. – М., 2008. – 48 с.

82. Самойлова Т.Е. Миома матки. Обоснование неоперативного лечения (обзор литературы) / Т.Е. Самойлова // Пробл. репродукции. - 2003. – Т.9, №4. – С. 32-36.

83. Самойлова Т.Е. Оптимизация лечения лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.Е. Самойлова. - М., 2006. – 38 с.

84. Самойлова Т.Е. Эмболизация маточных артерий – альтернатива в лечении множественной миомы матки у больных с ангиодисплазией / Т.Е. Самойлова, Л.С. Коков, И.И. Ситкин, Д.Ж. Максутова // Акушерство и гинекология. — 2008. — №1. — С. 68—69.

85. Серов В.В. Методы верификации морфологического диагноза / В.В. Серов // Врач. – 2000.– №12. – С. 22-23.

86. Сидорова И.С. Миома матки (современные аспекты этиологии, патогенеза, классификации и профилактики) / И.С. Сидорова. - М.: МИА, 2003. - 256 с.

87. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / под ред. И.С. Сидоровой. - М.: Каф. акушерства и гинекологии ФППО Московской мед. акад. им. И.М. Сеченова. - 2003. - 256 с.

88. Сидорова И.С. Профилактика фетоплацентарной недостаточности у беременных с миомой матки / И.С. Сидорова, Е.Л. Прудникова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. - 2005. - №4. - С. 25-28.

89. Сметник В.П. Эмболизация маточных артерий – малоинвазивный метод лечения больных с множественной миомой матки в сочетании с ангиодисплазией / В.П. Сметник,

Т.Е. Самойлова, Л.С. Коков и др. // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология. — 2007. — №4. — С. 111—114.

90. Степанян Л.В. Пути снижения кровопотери при лечении неразвивающейся беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Степанян. — Астрахань, 2012. – 26 с.

91. Сухих Г.Т. Опыт применения фокусированной ультразвуковой абляции при лейомиоме матки / Г.Т. Сухих, Т.Е. Самойлова, Д.Ж. Максутова и др. // Акушерство и гинекология. — 2008. — №4. — С.24—28.

92. Тарабрин О.А. Диагностика, профилактика и комплексная коррекция активации фибринолитического компонента системы гемостаза у больных с миомой матки / О.А. Тарабрин, С.Р. Галич, Д.Г. Гавриченко, А.И. Мазуренко, Е.П. Кирпичникова, Е.Н. Салех, И.А. Лёшенко // Журн. «Медицина неотложных состояний».- 2012. - №7-8. – С. 46-47.

93. Татаров А.С. Течение беременности, родов и послеродового периода у пациенток с миомой матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Татаров. - СПб., 2010. - 24 с.

94. Тетруашвили Н.К. Оценка эффективности Транексама® при начавшемся выкидыше / Н.К. Тетруашвили, В.М. Сидельникова // Журн. «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии». - 2006. – Т.5, №4, — С. 81-83.

95. Тетруашвили Н.К. Современные принципы терапии кровотечений в первом и во втором триместрах беременности / Н.К. Тетруашвили, В.М. Сидельникова // Журн. акушерства и жен. болезней. - 2007. – Т.56, №2. – С. 84-90.

96. Тихомиров А.Л. Дифференцированный подход к лечению больных миомой матки / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник

// Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2008. - Т.7, № 3. - С. 74-81.

97. Тихомиров А.Л. Алгоритм комплексного консервативного лечения больных с миомой матки / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник // Медицина. – Минск, 2003. – №4. – С.84-86.

98. Тихомиров А.Л. Алгоритм комплексного органосохраняющего лечения миомы матки. Брошюра практического гинеколога / А.Л. Тихомиров. - М., 2007. - 37 с.

99. Тихомиров А.Л. Миома матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М.: МИА, 2006. – 174 с.

100. Тихомиров А.Л. Современное органосохраняющее лечение миомы матки / А.Л. Тихомиров, Г.П. Гришин, Д.М. Лубнин // Consilium medicum. – 2008. – Т.10, №6. – С. 19-23.

101. Торубаров С.Ф. Лапароскопическая тотальная и субтотальная гистерэктомия с использованием аппарата Liga Sure / С.Ф. Торубаров // Сборник научных трудов участников конференции «Актуальные проблемы хирургии органов таза». - М., 2003. - С.86-87.

102. Уварова Е.В. Клиническое значение применения препарата Транексам для остановки маточного кровотечения в пубертатном периоде / Е.В. Уварова, И.М. Лободина, Н.М. Веселова // Репрод. здоровье детей и подростков. - 2008. - №1. - С. 8-13.

103. Фахрутдинова Э.Х. Репродуктивное здоровье женщин после консервативной миомэктомии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э.Х. Фахрутдинова. – М., 2004. – 24 с.

104. Федоров И.В. Оперативная лапароскопия / И.В. Федоров, К.Ш. Зиятдинов, Е.И.Сигал. - М.: Триада-Х, 2004. - 461 с.

105. Хабриев Р.У. Методологические основы фармакоэкономического анализа / Р.У. Хабриев, А.Ю. Куликов, Е.Е. Аринина. - М.: Медицина, 2011. - 128 с.

106. Хроническая боль как результат хирургического вмешательства: состояние проблемы, способы ее решения (аналит. обзор) / А.М. Овечкин, Ю.В. Гагарина, Д.В. Морозов, И.П. Жарков // Анестезиология и реаниматология. — 2002. - №4. - С. 34-38.

107.Шевченко Ю.Л. Кровосберегающий эффект транексамовой кислоты: клиническое значение / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин // Фарматека. – 2008. – №16. – С. 17-22.

108. Шиляев А.Ю. Лейомиома матки (в помощь начинающему врачу) / А.Ю. Шиляев // Гинекология. – 2005. – Т.7, №1. – С. 65-70.

109. Штыров С.В. Оптимизация методики лапароскопической гистерэктомии / С.В. Штыров, В.Г. Бреусенко, Р.С. Карапетян и др. // Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве / под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян.– М.: ПАНТОРИ, 2002. - С. 34-40.

110. Юдаева Л.С. Профилактика и коррекция тромбогеморрагических осложнений во время беременности и при кесаревом сечении у больных с врожденными заболеваниями соединительной ткани / Л.С. Юдаева, А.Д. Макацария // Акушерство и гинекология. - 2006. - №6. - С. 20-24.

111. Яглов В.В. Маточные кровотечения и гемостаз / В.В. Яглов // Репрод. здоровье женщины. - 2007. - Т.9, №6. - С. 54-58.

112. Ягудина Р.И. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований /

Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.А. Комаров // Фармакоэкономика. -2011. - №3. - С.3-6.

113.A case of uterine leiomyoma with intravenous leiomyomatosis--histological investigation of the pathological condition / A. Fukuyama, Y. Yokoyama, M. Futagami et al. // Pathol. Oncol. Res. – 2011. – Vol.17, №1. – P. 171-174.

114. Advincula A.P. Endoscopic management of leiomyomata / A.P. Advincula, A. Song// Semin. Reprod. Med.- 2004. – Vol. 22, №2. – P. 149-155.

115. Aframian D.J. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications / D.J. Aframian, R.V. Lalla, D.E. Peterson // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2007. – Vol.103, S.45. – P. 1-11.

116. Alvarez J.C. Tranexamic acid reduces blood transfusion in total knee arthroplasty even when a blood conservation program is applied / J.C. Alvarez, F.X. Santiveri, I. Ramos et al. // Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. – 2008. — Vol.55, №2. – P. 75-80.

117. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation on the risk of uterine leiomyomata / L.M. Marshall, D. Spiegelman, M.B. Goldman et al. // Fertil. Steril. – 1998. - №70. – P. 432–439.

118. Are gastroprotective drugs useful for gastric ulcer healing: re-evaluation using current ICH E9 guidelines / K. Higuchi, T. Watanabe, T. Tanigawa et al. // Inflammopharmacology. – 2007. – Vol.15, №1. – P. 18-21.

119. Astedt B. Tranexamic acid: a potent inhibitor of fibrinolysis / B. Astedt, B.L. Sheppard, H. Soma. – ADIS International: Osaka, 1991. – 30 p.

120. Baird D.D. Why is parity protective for uterine fibroids? / D.D. Baird, D.B. Dunson // Epidemiology. - 2003. - Vol.14. - P. 247–250.

121. Bajekal N. Fibroids, infertility and pregnancy wastage / N. Bajekal, T.C. Li // Hum. Reprod. Update. – 2000. – Vol.6, №6. – P. 614-620.

122. Bechstein W.O. Local and systemic hemostasis in surgery / W.O. Bechstein, C. Strey // Chirurg. – 2007. – Vol.78, №2. – PP. 95-96, 98-100.

123. Berek Jonathan S. Novak's Gynecology / Jonathan S. Berek. - New York: Williams & Wilkins, 1996. - 1359 p.

124. Brown J.R. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery / J.R. Brown, N.J. Birkmeyer, G.T. O'Connor // Circulation. – 2007. – Vol.115, №22. – PP. 2790-2792.

125. Caglar G.S. Intravenous tranexamic acid use in myomectomy: A prospective randomized double-blind placebo controlled study / G.S. Caglar, Y. Tasci, F. Kayikcioglu et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2007. – May 10; [Epub ahead of print].

126. Carpenter T.T. Pregnancy following uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: a series of 26 completed pregnancies / T.T. Carpenter, W.J. Walker // BJOG. — 2005. - Vol. 112, № 3. - P. 321-325.

127.Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma

after GnRH agonist therapy / K.N. Khan, M. Kitajima, K. Hiraki et al. // Hum. Reprod. – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 642-653.

128. Chapron C. Complications during set-up procedures for laparoscopy in gynecology: open laparoscopy does not reduce the risk of major complications / C. Chapron, L. Cravello, N. Chopin et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2003. - Vol.82, №12. – P. 1125-1129.

129. Chauhan S. A comparison of aminocaproic acid and tranexamic acid in adult cardiac surgery / S. Chauhan, P. Gharde, A. Bisoi et al. // Ann. Card. Anaesth. – 2004. – Vol.7, №1. – P. 40-43.

130. Chen C.B. Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization / C.B. Chen, G.M. Buck, N.G. Courey et al. // Amer. J. Epidemiol. - 2001. - Vol. 153, №1. - P. 20-26.

131. Clinical practice and evidence in endoscopic treatment of bleeding peptic gastroduodenal ulcer / S. Adamsen, J. Bendix, F. Kallehave et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42, №3. – P. 318-323.

132. Coppola A. Recombinant activated factor VII for hemostatic cover of orthopedic interventions in a girl with thrombocytopenia with absent radii syndrome / A. Coppola, C.D. Simone, N.M. Palmieri et al. // Blood Coagul. Fibrinolysis. - 2007. - Vol. 18, №2. - P. 199-201.

133. Deprest J. Результаты программы belcohyst по изучению лапароскопической гистерэктомии / J. Deprest, P. Cusumano, J. Donnez, R. Koninckx // Эндоскопия в диа-

гностике и лечении патологии матки / под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М., 1997. – Т.1. - С. 263-290.

134. Differences in number and activity of peripheral natural killer cells in primary versus secondary recurrent miscarriage / K. Shakhar, S. Ben-Eliyahu, R. Loewenthal, E. Rosenne, H. Carp // Fertil. Steril. - 2003. - Vol.80. - P. 368-375.

135. Di Lieto A. Clinical response, vascular change, and angiogenesis in gonadotropin-releasing hormone analogue-treated women with uterine myomas / A. Di Lieto, M. De Falco, F. Pollio et al. // J. Soc. Gynecol. Investing. – 2005. – №12. – P. 123-128.

136. Duangrat C. Spectrofluorimetric determination of tranexamic acid in hydrogel patch formulations by derivatization with naphthalene-2,3-dicarboxaldehyde/cyanide / C. Duangrat, K. Wongsri, Y. Pongpaibul // J. Cosmet. Sci. – 2007. – Vol.58, №3. – P. 215-227.

137. Duckitt K. Medical management of perimenopausal menorrhagia: an evidence-based approach / K. Duckitt // Menopause Int. – 2007. – Vol.13, №1. – P. 14-18.

138. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis / I.Q. Molenaar, N. Warnaar, H. Groen et al. // Am. J. Transplant. – 2007. – Vol.7, №1. – P. 185-194.

139. Fernandez H. Dysfunctionnal uterin bleedings / H. Fernandez, A. Gervaise // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2007. – Jun 13. [Epub ahead of print].

140. Furst W. Comparison of structure, strength and cytocompatibility of a fibrin matrix supplemented either with tranexamic acid or aprotinin / W. Furst, A.

Banerjee, H. Redl // J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater. – 2007. – Vol.82, №1. – P. 109- 114.

141. Gai M.Y. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial / M.Y. Gai, L.F. Wu, Q.F. Su, K. Tatsumoto // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2004. — Vol.112, № 2. — P. 154–161.

142. Gohel Mayur. Efficacy of tranexamic acid in decreasing blood loss during and after caesarean section: a randomized case controlled prospective study / Gohel Mayur, Patel Purvi, Gupta Ashoo, Desai Pankaj // J. Obstet Gynecol. - India, 2007. - Vol.57, №3 – P. 227-230.

143. Gunaydin B. Recombinant activated factor VII and epsilon aminocaproic acid treatment of a patient with Glanzmann's thrombasthenia for nasal polipectomy / B. Gunaydin, Z. Ozkose, S. Pezek // J. Anesth. – 2007. – Vol.21, №1. – P. 106-107.

144. Hanif M. Does the use of topical tranexamic acid in cardiac surgery reduce the incidence of post-operative mediastinal bleeding? / M. Hanif, S.M. Nourei, J. Dunning // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2004. – Vol.3, № 4. – P. 603-605.

145. Hurskainen R.Diagnosis and treatment of menorrhagia / R. Hurskainen, S. Grenman, I. Komi et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2007. – Vol.86, №6. – P. 749-757.

146. Hurst B.S. Endoscopic ultrasound. A new instrument for laparoscopic surgery / B.S. Hurst, K.E. Tucker // J. Reprod. Med. – 1996. – Vol.41, №2. – P. 67—70.

147. Immunocytochemical characteristics of submucosal uterine myomas / A. Mladenović-Mihailović, Z. Mladenović-Bogdanović, P. Mitrović et al. // Vojnosanit. Pregl. – 2010. – Vol. 67, № 12. – P. 977-982.

148. IVIG in APS pregnancy / G. Triolo, A. Ferrante, A. Accardo-Palumbo, F. Ciccia et al. // Lupus. — 2004. — Vol.13, №9. — P. 731 —735.

149. Kagoma Y.K. Use of antifibrinolytic therapy to reduce transfusion in patients undergoing orthopedic surgery: A systematic review of randomized trials. Thrombosis research / Y.K. Kagoma, M.A. Crowther, J. Douketis et al. // Available online November 11, 2008. URL: http://www.elsevier.com/locate/thromres

150. Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss / S.Kozek-Langenecker // Minerva Anestesiol. – 2007. - №73. – P. 7-8.

151. Laparoscopic temporary clipping of uterine artery during laparoscopic myomectomy / G. Vercellino, E. Erdemoglu, A. Joe, et al. // Arch. Gynecol. Obstet. – 2012. – Vol.286, №5. – P. 1181–1186.

152. Lee B.S. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor-beta 3 (TGF beta 3) and altered response to the antiproliferative effects of TGF beta / B.S. Lee, R.A. Nowak // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2001. - №86. – P. 913–920.

153. Lefebvre G. The management of uterine leiomyomas / G. Lefebvre, G. Vilos, C. Allaire et al. // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2003. – Vol. 25, №5. – P. 396-418.

154. Letterie G.S. Ultrasound guidance during endoscopic procedure / G.S. Letterie // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. – 1999. – Vol.26, №1. – P. 63—82.

155. Levy J.H. Anti-inflammatory strategies and hemostatic agents: old drugs, new ideas / J.H. Levy // Hematol. Oncol. Clin. North Am. – 2007. – Vol.21, №1. – P. 89-101.

156. Li T.C. Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery / T.C. Li, R. Mortimer // Hum. Reprod. – 1999. – Vol.14, №7. – P. 1735—1740.

157. Lin X. Preventive treatment of intrauterine device-induced menstrual blood loss with tranexamic acid in Chinese women / X. Lin, E.S. Gao, D. Li et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2007. – Vol.86, №9. – P. 1126-1129.

158. Ludicke F. Effect of oral combined contraceptive containing 3 mg of drospirenone and 30 microg of ethinyl estradiol on the human endometrium / F. Ludicke, E. Johannison et al. // Fertil. Steril. – 2001. - №76. – P. 102–107.

159. Milsom I. The levonorgestrel-releasing intrauterine system as an alternative to hysterectomy in perimenopausal women / I. Milsom // Contraception. – 2007. – Vol.75, Suppl. 5 – P. 152-154.

160. Molenaar I.Q. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis / I.Q. Molenaar, N. Warnaar, H. Groen et al. // Amer. J. of Transplant. – 2007. - №7. – P. 185-194.

161. Molloy D.O. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: a prospective, randomised controlled trial / D.O. Molloy, H.A. Archbold, L. Ogonda et al. // J. Bone Joint. Surg. Br. – 2007. – Vol.89, № 3. – P.306-309.

162. Moore J. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis (Cochrane Review) / J. Moore, S. Kennedy, A. Prentice // In the Cochrane Library; Oxford, Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.

163. Nath S. Преимущества и риски фармакологических препаратов, используемых для лечения меноррагий / S. Nath, S. Bhattacharya // Отделение акушерства и гинекологии. Клиника Материнства Абердина, Абердин, Англия, 2006. – 37 p.

164. Papp Z. Hypogastric artery ligation for intractable pelvic haemorrhage / Z. Papp, E. Toth-Pal, C. Papp et al. // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2006. - Vol.92, №1. - P. 27–31.

165. Parker W.H. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas / W.H. Parker // Fertil. Steril. – 2007. – Vol.87, № 4. – P. 725-736.

166. Patatanian E. Hemostatic mouthwashes in anticoagulated patients undergoing dental extraction / E. Patatanian, S.E. Fugate // Ann. Pharmacother. – 2006. – Vol.40, №12. – P. 2205-2210.

167. Paul J. Fibrin deposition accelerates neurovascular damage and neuroinflammation in mouse models of Alzheimer's disease / J. Paul, S. Strickland, J.P. Melchor // J. Exp. Med. – 2007. – Vol.204, №8. – P. 1999-2008.

168. Platelet-rich plasma treatment and hemostasis in patients with hemorrhagic risk / G. Giuffrè, G. Caputo, S. Misso et al. // Minerva Stomatol. – 2006. – Vol.55, №11-12. – P. 599-609.

169. Predictors of hematoma enlargement in patients with intracerebral hemorrhage treated with rapid administration of antifibrinolytic agents and strict blood pressure control / T. Sorimachi, Y. Fujii, K. Morita et al. // J. Neurosurg. – 2007. – Vol.106, №2. – P. 250-254.

170. Preoperative uterine artery embolization (PUAE) before uterine fibroid myomectomy / E. Dumousset, P. Chabrot, B. Rabischong et al. // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2008. – Vol.31, №3. – P. 514–520.

171. Processes of apoptosis and cell proliferation in uterine myomas originating from reproductive and perimenopausal women / A. Plewka, D. Plewka, P. Madej et al. // Folia Histochem. Cytobiol. – 2011. – Vol.49, №3. – P. 398-404.

172. Rabinovici J. Pregnancies and deliveries after MR-guided focused ultrasound surgery for the conservative treatment of symptomatic uterine fibroids / J. Rabinovici. – Washington: MRgFUS. Selected scientific abstracts, 2008. - 16 p.

173. Rannikko A. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy / A. Rannikko, A. Petas, K. Taari // Urology. - 2004. – Vol.64. – P. 955–958.

174. Rau B. Laparoscopic sonography with an ultrasound endoscope / B. Rau, M. Hunerbein, P.M. Schlag // Chirurgia. – 1994. – Vol.65, №4. – P. 400—402.

175. Recombinant H2 relaxin inhibits apoptosis and induces cell proliferation in cultured leiomyoma cells without affecting those in cultured normal myometrial cells / K. Suzuki, K. Nakabayashi, A. Y. Yamada et al. // Fertil. Steril. – 2012. – Vol.97, №3. – P. 734-741.

176. Reich H. Тотальная лапароскопическая гистерэктомия: показания, методики и исходы / H. Reich // Материалы XX Международного конгресса «Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – М., 2007. - С. 109-131.

177. Sarris I. Topical use of tranexamic acid to control perioperative local bleeding in gynaecology patients with clotting disorders: two cases / I. Sarris, A. Arafa, L. Konaris et al. // Haemophilia. – 2007. – Vol.13, №1. – P. 115-116.

178. Schweppe K.W. Long-term use of progestogens-effects on endometriosis, adenomyosis and myomas / K.W. Schweppe // Gynecol. Endocrinol. – 2007. – Vol.23, Suppl.1. – P. 17-21.

179. Sekhavat L. Efficacy of tranexamic acid in reducing blood loss after cesarean section / L. Sekhavat, A. Tabatabaii, M. Dalili, T. Farajkhoda, A.D. Tafti // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2009. – Vol.22, №1. – P. 72-75.

180. Shapiro F. Tranexamic acid diminishes intraoperative blood loss and transfusion in spinal fusions for duchenne muscular dystrophy scoliosis / F. Shapiro, D. Zurakowski, N. Sethna // Spine. – 2007. – Vol.32, №20. – P. 2278-2283.

181. Sillem M. Continuous use of contraceptive containig drospirenone / M. Sillem, R. Schneidereit, R. Heithecer, A.O. Mueck // Europ. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 2003. - №8. – P. 162–169.

182. Simpson J.L. The de Wattevile Memorial Lecture: Reproductive technologies and genetic advances in obstetrics and gynecology / J.L. Simpson // Int. J. Gynecol., Obstet. - 1992. - Vol.38. - P. 261-280.

183. Single nucleotide polymorphisms in the progesterone receptor gene and association with uterine leiomyoma tumor characteristics and disease risk / S.P. Renner, R. Strick, P.A. Fasching et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol.199, №6. – P. 648.

184. Sizzi O. Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy / O. Sizzi, A. Rossetti, M. Malzoni, et al. // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2007.– Vol. 14, №4.– P.453–462.

185. Small flexible drains after cardiac surgery. Efficacy and safety of a new system / M.I. Nassar, R. Martínez, R. Llana et al. // Cir. Esp. – 2007. – Vol.81, №1. – P. 28-30.

186. Sodha N.R. Is there still a role for aprotinin in cardiac surgery? / N.R. Sodha, M. Boodhwani, F.W. Sellke // Drug. Saf. – 2007. – Vol.30, №9. – P. 731-740.

187. Stewart E.A. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery / E.A. Stewart, B. Gostout, J. Rabinovici, H.S. Kim et al.// Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol.110, №2. – P. 279-287.

188. Tengborn L. Fibrinolytic inhibitors in the management of bleeding disorders / L. Tengborn // Treatment of Hemophilia. – 2007. – №42. – P. 15.

189. The progesterone therapy of human uterine leiomyomas / A. Segaloff, J.C. Weed et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1949. – Vol.9, №12. – P. 1273-1291.

190. Thiagarajamurthy S. Does prophylactic tranexamic acid safely reduce bleeding without increasing thrombotic complications in patients undergoing cardiac surgery? / S. Thiagarajamurthy, A. Levine, J. Dunning // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2004. –Vol.3, №3. –P.489-494.

191. Tiltman A.J. Smooth muscle neoplasms of the uterus / A.J. Tiltman // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 1997. – Vol.9, №1. – P.48–51.

192.Tiltman A.J. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas / A.J. Tiltman // Int. J. Gynecol. Pathol. – 1985. – Vol.4, № 2. – P. 89-96.

193. Tinelli A. The management of fibroids based on immunohistochemical studies of their pseudocapsules / A. Tinelli, A. Malvasi, C. Cavallotti et al. // Expert. Opin. Ther. Targets. – 2011. – Vol.15, № 11. – P. 1241-1247.

194. Topical use of antifibrinolytic agents reduces postoperative bleeding: a double-blind, prospective, randomized study / D. Baric, B. Biocina, D. Unic et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2007. – Vol.31, №3. – P. 366-371.

195. Tranexamic acid-associated necrosis and intralesional thrombosis of uterine leiomyomas: a clini-

copathologic study of 147 cases emphasizing the importance of drug-induced necrosis and early infarcts in leiomyomas / P.P. Ip, K.W. Lam, C.L. Cheung et al. // Am. J. Surg. Pathol. – 2007. – Vol.31, №8. – P. 1215-1224.

196. Ultrastructural study of cultured smooth muscle cells from uterine leiomyoma and myometrium under the influence of sex steroids / K. Kawaguchi , S. Fujii, I. Konishi et al.] // Gynecol. Oncol. – 1985. – Vol.21, №1. – P. 32-41.

197. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study / F. Chiaffarino, F. Parazzini, C. La Vecchia et al. // J. Obstet. Gynaecol. – 1999. – Vol.106, №8. – P. 857-860.

198. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life-results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial / I.T. Manyonda, M. Bratby, J.S. Horst et al. // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2012. – Vol.35, №3. – P. 530–536.

199. Wattiez A. Техника гистерэктомии / A. Wattiez // Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней / под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. - М., 2000. - С. 220-234.

200. Yang H. Clinical study on the efficacy of tranexamic acid in reducing postpartum blood lose: a randomized, comparative, multicenter trial / H. Yang, S. Zheng, C. Shi // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2001. — Vol.36, № 10. — P. 590–592.

Приложение

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2482807

СПОСОБ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ МИОМЭКТОМИИ

Патентообладатель(ли): ***Магакян Саркис Геворкович (RU)***

Автор(ы): ***Магакян Саркис Геворкович (RU), Магакян Оганес Геворкович (RU)***

Заявка № **2012100191**

Приоритет изобретения **11 января 2012 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации ***27 мая 2013 г.***

Срок действия патента истекает **11 января 2032 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов