

На правах рукописи

Баширов Эдуард Владимирович

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ВЫБОР ОРГАНосоХРАНяЮЩИХ
ТЕХНОЛОГИЙ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ
И ЕЕ СОЧЕТАНИЯ С АДЕНОМИОЗОМ**

14.01.01. – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Волгоград – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Куценко Ирина Игоревна

Официальные оппоненты:

Ярмолинская Мария Игоревна: доктор медицинских наук, профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О.Отта»

Коротких Ирина Николаевна: доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ермолова Наталья Викторовна: доктор медицинских наук, доцент, начальник акушерско-гинекологического отдела научно-исследовательского института акушерства и педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится ____ ____ 2019 года в 10 часов по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, на заседании диссертационного совета Д.208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ по адресу: 400131 г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1 и на сайте www.volgmed.ru

Автореферат размещен на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д.208.008.10
доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Вероятность рецидивов миомы матки (ММ), ухудшение репродуктивного здоровья и утрата фертильности после оперативного лечения наиболее распространенной доброкачественной опухоли матки (18-40%) требуют пристального внимания к выбору лечения у женщин, заинтересованных в деторождении [Lethaby A., 2017; Salama S.S., Kılıc G.S., 2013]. Традиционные устои оперативной гинекологии существенно видоизменились с появлением технологических новинок: конкуренцию радикальной гистерэктомии составляют органосохраняющие эндоскопические и эндоваскулярные вмешательства [Mas A. et al., 2017]. Подобное изобилие в отсутствие оптимальных критериев доступа и объема оперативного вмешательства стало предметом конфронтационных воззрений об эффективности технологий лечения [Parker W.H., 2007; Pundir J. et al., 2013].

Отдельные дискуссии ведутся в отношении оптимизации способов ушивания стенок матки в условиях лапароскопического доступа, сокращения интраоперационной кровопотери, что крайне важно для минимизации негативного термического воздействия на миометрий, особенно – при заинтересованности в сохранении репродуктивной функции [Einarsson, J.I. et al., 2012; Hickman L.C. et al., 2016]. Вопреки обнадеживающим результатам, сохраняется спорное мнение об условно «неагрессивных», основанных на ишемизации тканей, способах лечения ММ – эмболизации маточных артерий (ЭМА) [Naguib N.N. et al., 2012]. При высоком опыте ЭМА в практике зарубежных специалистов, данная технология лечения позиционируется как альтернатива радикальному подходу, наиболее приемлемая при технической сложности миомэктомии или неоправданной травматичности [Keller E.J. et al., 2017; Spies J.B., 2015].

Дефицит и противоречивость информации об эффективности современных методик затрудняет продуктивное использование возможностей малоинвазивной хирургии, направленных на устранение или сокращение перфузии в тканях ММ [Closon F., Tulandi T., 2016; Kahn V. et al., 2013; Stoica R.A. et al., 2014; Pundir J. et al., 2013; Torre A. et al., 2014]. Вариабельность данных о темпах и итогах сокращения размеров и объеме деваскуляризации миоматозных узлов затрудняет

оценку эффективности ЭМА и прогнозирование рецидивов опухолевого роста по сравнению с другими органосберегающими технологиями [Naguib N.N. et al., 2012]. Утверждения о высокой эффективности ЭМА при аденомиозе диссонируют с данными о менее удовлетворительной динамике регресса зон в сравнении с ММ, степени разрешения симптоматики и исходах вмешательств [Lohle P.N. et al., 2007].

Малоизученность аспектов постэмболизационного синдрома (ПЭС) определяла «сдержанное» отношение к ЭМА, особенно – при субмукозной ММ, однако накопленный опыт позволяет дифференцировать методы лечения женщин по группам риска развития осложнений с адекватным им периоперационным ведением [Ткаченко Л.В., Горюнова Т.В., 2010; Martin J. et al., 2013]. Самодостаточность изолированных интервенционных методик признается одновременно с акцентом на эффективность двухэтапной схемы лечения множественной миомы, согласно которому после ЭМА и лигирования маточной артерии (МА) выполнимы различные хирургические варианты миомэктомии – лапароскопия, лапаротомия, или лапароскопия и гистероскопия [McLucas B., 2014; McLucas B., Voorhees W.D. 3rd, 2015]. Спорные мнения об эффективности ЭМА при больших размерах миоматозных узлов базируются на высокой частоте рецидивов опухолевого роста наряду с возможностью использования технологии как этапа до лапароскопической миомэктомии [Torre A. et al., 2014; Kim M.D. et al., 2012].

Сообщения о случаях необратимого выключения функции яичников объясняют дискуссионность аспектов воздействия ЭМА на овариальную и детородную функцию женщин в сравнении с остальными вмешательствами [Healey S. et al., 2004; Lupattelli T. et al., 2007; Torre A. et al., 2014].

Ряд исследователей полагает временную лапароскопическую окклюзию маточных артерий (ЛСО МА) перспективной и не имеющей побочных эффектов технологией лечения [Holub Z. et al., 2007; Ambat S. et al., 2009]

Неоднозначность рисков реализации репродуктивной функции обусловлена данными о приоритете миомэктомии при заинтересованности женщин в беременности, как и рисках репродуктивных потерь после ЭМА [Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2011; Kaump G.R., Spies J.B., 2013; Borah B.J. et al., 2013]. По отдельным фактам, вероятность наступления беременности после абдоминальной и лапароскопической миомэктомий сопоставима (от 27,1% до 73%), ЭМА –

сомнительна, наряду с риском развития гестационных осложнений [Marret H. et al., 2012]. Превалирование «темных пятен» и контраверсий о причинах неэффективного лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом постулирует, что удаление узлов не решает проблему рецидивов миоматозного роста (от 2,5% до 23%, по разным данным) – связывают с отсутствием алгоритмизированного подхода [Radosa M.P. et al., 2014; Laios A. et al., 2014].

Степень разработанности темы. Отсутствие единой концепции патогенеза, детально раскрывающей механизмы рецидивов миоматозного роста, влияние на их развитие аденомиоза и гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ), несмотря на обилие научно-исследовательских работ, указывает на потребность комплексного исследования особенностей патологически измененных тканей матки [Markowski D.N. et al., 2014; Ciavattini A. et al., 2013]. Вопрос о предикции рецидивов миоматозного роста, особенно при сочетанных гиперпластических процессах – эндо- и миометрия остается дискуссионным – с позиций молекулярно-биологических характеристик [Styer A.K., Rueda B.R., 2015; Manta L. et al., 2016].

Сообщения о корреляции гистотипов опухолевого роста с особенностями кровоснабжения требуют изучения характерных им особенностей морфометрии сосудов и иммуногистохимии [Арютин Д.Г. и соавт., 2008]. Малочисленность данных о вариабельности экспрессии рецепторов слизистой матки к стероидным гормонам, маркеров пролиферации после ЭМА указывает на необходимость сопоставления активности молекулярно-биологических процессов в тканях матки, особенно – сочетании ММ с аденомиозом или гиперплазией эндометрия [Коган Е.А. и соавт., 2012; Сидорова И.С. и соавт., 2009; Dvorská D. et al., 2017]. Представления о морфоструктурных и иммуногистохимических особенностях ММ позволят стратифицировать контингент по группам риска с выделением «истинного» и «ложного» фенотипов миоматозного роста [Унанян А.Л. и соавт., 2012].

Актуален вопрос корреляции микробной обсемененности миоматозных узлов с генезом рецидивов «ложного» миоматозного роста, макро- и микроскопических характеристик опухоли [Трофимова Т.Н. и соавт., 2011].

Потребность в расширении объема диагностического поиска с целью оптимизации дифференцированного выбора технологии лечения ГПМ базируется

на неоднозначности данных эхографии, гистероскопии и магнито-резонансной томографии (МРТ), констатации погрешностей выявления субмукозной ММ, аденомиоза и сопутствующих заболеваний органов малого таза [Гришин Г.П. и соавт., 2015; Stoica R.A. et al., 2014]. Роль маточно-яичниковых коммуникаций в генезе неэффективности ЭМА стала обсуждаться недавно, как подтверждение целесообразности оптимизации диагностического алгоритма женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом [Антропова Е.Ю. и соавт., 2010; Гришин И.И., 2007]. Представляется перспективной комплексная оценка прогнозирования осложнений технологий лечения ММ и ее сочетании с аденомиозом на основании анализа особенностей иммунологического статуса, типа иммунореактивности, цитокинового и адаптационного профиля в периоперационном периоде [Guo S.W., 2006]. Многочисленность сообщений о генетической детерминации активного эндометриоидного роста контрастирует с отсутствием корреляции между молекулярно-биологическими маркерами заболевания и дифференцированным выбором органосохраняющих технологий лечения [Mostafavi S.S. et al., 2016; Roya R. et al., 2009]. Малодоступны данные о предикции рецидивов миоматозного роста на основании интегральной оценки качества жизни (КЖ) после вмешательств в динамике [Ситкин И.И., 2011; Katsumori T. et al., 2017].

В срезе поисков приоритетного выбора технологий лечения наряду с анализом продуктивного использования возможностей малоинвазивной хирургии необходимо оздоровление контингента, прошедшего через операционный стресс. Прогностическая значимость адаптационных реакций (АР) базируется на возможности донозологической диагностики нарушений иммунного гомеостаза и выбором патогенетически обоснованной иммунореабилитации с раннего послеоперационного периода [Гаркави Л.Х. и соавт., 1990].

Отсутствие систематизированного подхода при ведении женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом, противоречивость данных об исходах лечения в зависимости от выбора технологии и последующем КЖ оставляют открытым вопрос о долгосрочности послеоперационного результата, оптимальном объеме обследования, целесообразности реабилитационных мероприятий, следовательно, возможности сохранения фертильности [Khaund A., Lumsden M.A., 2008]. Подобная стратегия вкупе с выявлением и коррекцией факторов риска наряду с

совершенствованием оперативно-манипуляционных навыков представляется перспективной для сокращения рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом, минимизации переходов к радикальным вмешательствам.

Цель: повысить результативность лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом путем разработки и внедрения дифференцированного выбора лечебной технологии, с учетом риска рецидивирования и репродуктивных устремлений пациентки.

Задачи исследования:

1. Определить частоту рецидивов после различных видов лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом.
2. Расширить представления о патогенезе рецидивов миоматозного роста на основании изучения молекулярно-биологических маркеров и иммунного профиля.
3. Оценить эффективность лапароскопической окклюзии восходящих ветвей маточных артерий как самостоятельной технологии и как этапа перед миомэктомией.
4. Разработать алгоритм периоперационного обследования больных с миомой матки и ее сочетанием с аденомиозом.
5. Обосновать пути повышения эффективности сохранения репродуктивной функции при органосохраняющих технологиях лечения миомы и ее сочетания с аденомиозом.
6. Установить состояние репродуктивной функции после различных технологий органосберегающего лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом.
7. Выявить факторы риска ухудшения качества жизни и разработать систему реабилитационных мероприятий для их предотвращения у пациенток репродуктивного возраста.
8. Разработать алгоритм дифференцированного выбора лечебной технологии, с учетом риска рецидивирования и репродуктивных устремлений пациентки, и оценить его эффективность.

Научная новизна

Определена частота рецидивов после различных методов лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом на региональном уровне за последние пять лет.

Расширены и дополнены данные о патогенетических механизмах реализации рецидивов ММ (или роста нераспознанных при первой операции узлов) в присутствии носительства «нулевых» аллелей генов глутатион-S-трансфераз (GSTT1 (84,3%), GSTM1 (64,3%), GSTP1 «D» (81,4%)), аномальной иммунореактивности (72,8%).

Научно обоснована целесообразность комплексного обследования больных с ММ и ее сочетанием с аденомиозом (сонография с цветовым доплеровским картированием (ЦДК), МРТ, ангиография, биопсия эндометрия), позволяющего уточнить риск и характер рецидивов опухолевого роста на основании оценки биометрических характеристик, особенностей кровоснабжения узлов и наличия сосудистых коммуникаций матки.

Впервые показана возможность предикции рецидивов миоматозного роста после сосудисто-окклюзионных методов лечения на основании выделения патогенетически отличных «фенотипов» – «ложного» и «истинного». В результате комплексного обследования расширено представление о детерминации вероятности рецидивов опухолевого роста, наибольшей при умеренно-высокой экспрессии молекулярно-биологических маркеров (виментин, коллаген IV типа, рецепторы к прогестерону и эстрадиолу) в условиях иммунного дисбаланса – длительной сохранности после вмешательств избыточной продукции провоспалительных цитокинов, угнетения апоптоза, доминанты реакции хронического стресса.

Научно обоснован вклад в развитие рецидивов опухолевого роста ятрогенно «управляемых» факторов: гиподиагностики субмукозной ММ (при сонографии – в 40,2%, гистероскопии – 7,7%); ГПЭ/полипов эндометрия (гистероскопия – 30,3%), аденомиоза (сонография – 26,5%, МРТ – 1,8%); интраоперационной гиподиагностики миоматозных узлов – 34,8%.

Научно обоснована эффективность лечебно-оздоровительных мероприятий в периоперационном периоде (на основании комплексной оценки иммунного статуса, микробиома локусов генитального тракта, гистотипа опухоли).

Научно обоснована и доказана результативность дифференцированного выбора лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом с учетом репродуктивных

планов женщин на основании комплексной алгоритмизированной тактики до и после различных технологий лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан, научно обоснован и внедрен в практику здравоохранения алгоритм ведения женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом – на основании систематизации патогенетических факторов риска рецидивов опухолевого роста (биометрических) и ятрогенных (дефектов тактики на всех этапах – до и после лечения), с выделением суммы предикторов фенотипов «ложного» и «истинного» опухолевого роста.

Показана целесообразность введения в практику обследования женщин с гиперпластическими процессами матки (ГПМ) специальных методов оценки состояния эндометрия, особенностей кровоснабжения узлов и матки (сонография с ЦДК, 3D-доплерометрия, МРТ, ангиография, биопсия эндометрия).

Разработаны математические модели прогнозирования рецидивов ГПМ. Показана перспективность прогнозирования и рационального оздоровления в группах рисков рецидивов на основании выделения маркеров «истинного» и «ложного» опухолевого роста (изучение полиморфизмов генов глутатионтрансфераз, иммунореактивности, адаптационных реакций, цитокинового профиля, микробиома локусов генитального тракта и миоматозных узлов, иммуногистохимическое исследование опухолей и эндометрия).

Доказана практическая значимость лечебно-оздоровительных мероприятий в группах риска рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом, контроль их эффективности на основании оценки регуляторно-адаптивных реакций и иммунологического гомеостаза, тестирования КЖ больных по шкале UFS – QOL (Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire).

Показана высокая эффективность разработанного алгоритма дифференцированного выбора технологии лечения с реализацией оздоровительно-реабилитационных мероприятий в периоперационном периоде для сохранности фолликулярного резерва и реализации репродуктивной функции при ГПМ (в 17,4% из 26,2% заинтересованных).

Разработаны и внедрены практические рекомендации по ведению больных с ММ и ее сочетанием с аденомиозом, предусматривающие системный подход –

прогнозирование рецидивов ГПМ на основании расчета индивидуальных рисков и персонализации лечебно-восстановительного курса с выбором органосберегающих технологий лечения в соответствии с конкретными репродуктивными устремлениями.

Методология и методы исследования.

Для достижения цели диссертационной работы выполнено когортное проспективное исследование в период с 2013г. по 2018 гг. на базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Контингент исследования составили женщины репродуктивного возраста с ММ и ее сочетанием с аденомиозом (n=748), обратившиеся с целью органосберегающих технологий лечения.

В соответствии с поставленными целью и задачами разработана программа, предусматривающая: клинические; инструментальные (сонография, доплерометрия с ЦДК, тазовая ангиография, гистероскопия); лабораторные (микробиологические, морфологические, иммуногистохимические, оценка иммунореактивности, иммунологического и цитокинового профиля); генетические исследования полиморфизмов глутатионтрансфераз GSTP1, GSTT1, GSTM1; оценка КЖ по шкале UFS – QOL; математическую обработку массива полученных данных.

Стратификация женщин по группам осуществлялась проспективно по итогам комплексного клинико-инструментального обследования, позволяющего диагностировать миому матки и ее сочетание с узловым аденомиозом. Диагноз подтвержден результатами морфологического исследования гистопрепаратов удаленной ткани.

Контингент исследования: женщины с ММ (n=476), сочетанием ее с аденомиозом (n=272). Используемые лечебные технологии при ГПМ: лапаротомическая миомэктомия (ЛТМ), лапароскопическая миомэктомия (ЛСМ), ЭМА, лапароскопическая окклюзия ВВ МА изолированная (n=14) и как этап лапароскопической миомэктомии (n=59).

I Этап: Весь контингент женщин в зависимости от технологий лечения ММ стратифицирован по группам:

I – после лапаротомической миомэктомии: ММ (n=162) и ее сочетание с аденомиозом (n=105),

II – ЛСМ: ММ (n=192) и ее сочетание с аденомиозом (n=92),

III – ЭМА: ММ (n=82) и ее сочетание с аденомиозом (n=42),

IV группа – ЛСО ВВ МА: ММ (n=40) и ее сочетание с аденомиозом (n=33).

Дизайн исследования:

на первом этапе: выявляли факторы риска рецидивов миоматозного роста, изолированного и в сочетании с аденомиозом, характер сопутствующих нарушений репродуктивного здоровья.

на втором этапе: выполнена оценка информативности методов комплексного исследования, позволяющая дифференцировать лечебно-диагностические подходы в группах риска рецидивов миоматозного роста – избыточной пролиферативной активности тканей матки и с высоким инфекционным потенциалом, с учетом биометрических характеристик опухолей.

на третьем этапе: итогом диссертационного исследования стала разработка патогенетической модели рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом, алгоритма персонифицированной тактики ведения с учетом выявленных рисков повторного опухолевого роста, оценка ее эффективности.

Критерии включения в исследование: наличие субмукозных, субсерозных и субсерозно-интерстициальных миоматозных узлов размером от двух до 12 см, их сочетание с узловой формой аденомиоза, информированное согласие.

Критерии исключения: хронические экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации и обострения, острые воспалительные заболевания, злокачественные и предраковые, артериовенозная мальформация, почечная и печеночная недостаточность, аллергия на рентгенконтрастное вещество, наличие узлов больших размеров (более 12 см).

Выкопировку данных из историй болезни и амбулаторных карт проводили с помощью разработанной статистической карты (171 признак). Изучаемые параметры отражали паспортные данные, сведения об образовании, социальном статусе, наличии профессиональных вредностей, жалоб, перенесенных заболеваний (инфекционных, экстрагенитальных, гинекологических).

Комплексное дооперационное обследование предусматривало объем, уточняющий репродуктивное здоровье женщин с ГПМ: стандартное клинико-лабораторное, ультразвуковое исследование с доплерографией и ЦДК, гистероскопию, раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) по показаниям, в остальных случаях – пайпель-биопсию эндометрия, морфологическую верификацию соскоба слизистой матки, лечение хронических персистирующих воспалительных заболеваний гениталий.

ЭМА проводили по стандартной методике из типичного доступа, с предварительным ангиографическим исследованием, сонографией узлов, доплерометрией. **К выбору доступа для миомэктомии** (лапароскопия или лапаротомия) подходили индивидуально, руководствуясь как объективными, так и субъективными факторами. **Лапаротомию и лапароскопию** проводили традиционно, в условиях эндотрахеального наркоза или спинномозговой анестезии. Дополнительными этапами, предшествующими традиционным и направленными на снижение интраоперационной кровопотери и облегчение энуклеации миоматозного узла, являлись: окклюзия ВВ МА (локальный гемостаз) и гидропрепаровка раствором адреналина.

Интраоперационный выбор способа ушивания стенки матки при лапароскопической миомэктомии (n=40) определил формирование двух групп:

- в I (n=20) использовали монофиламентную синтетическую нить из полиглекапрона (Monocryl Plus 0)(накладывали отдельные Z-образные швы);
- II (n=20) - непрерывный безузловой шов (нить с зазубренным дизайном и фиксирующей петлей (V-lock 180 «0»)).

Лапароскопическая окклюзия восходящих ветвей МА является модифицированной нами методикой, направленной на гиповаскуляризацию миометрия. Рассматривали данный метод как самостоятельный (альтернатива ЭМА) и как кровосберегающий этап при ЛСМ.

II Этап: Весь контингент женщин в зависимости от наличия в послеоперационном периоде реабилитационного курса (РК) поделен на группы:

I – после лапаротомической миомэктомии с РК (n=216) и без РК (n=51),

II – лапароскопической миомэктомии с РК (n=248) и без восстановительных мероприятий (n=36),

III – ЭМА с РК (n=108) и без реабилитации (n=16),

IV – ЛСО ВВ МА с РК (n=59) и без реабилитации (n=14).

Контрольная группа – здоровые женщины (n=34)(при сравнении носительства генетических полиморфизмов).

Комплексная реабилитация после различных технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом предусматривала: профилактику спайкообразования, иммунокоррекцию, противовоспалительную терапию, противорецидивную терапию, санаторно-курортный этап.

Эффективность технологий лечения оценивали через 3, 6, 12 месяцев на основании оценки динамики жалоб, данных гинекологического осмотра, сонографического исследования с доплерометрией и ЦДК, МРТ, состояния эндометрия, вагинального биоценоза, иммунореактивности, степени тяжести состояния; профиля цитокинов и АР через один и три месяца после лечения.

Лабораторно-инструментальные методы исследования

- **Сонографию** органов малого таза с ЦДК выполняли на аппарате Voluson E 6 до операции, в процессе ЭМА, после различных технологий лечения: через 1,3,6,9 и 12 месяцев лечения. При ЦДК изучали локусы васкуляризации, особенности кровоснабжения миоматозных узлов; доплерометрии – кровотоков в артериях по периферии, внутри миоматозных узлов, в МА и яичниковых артериях.
- **МРТ-исследование** проводили в первую фазу менструального цикла с анализом T2- изображений с помощью импульсной последовательности Turbo Spin-Echo (MAGETOM Symphony Application Guide Numaris 3,5 VA11E, 2001) с TR/TE=5000-7600/96-136 мсек в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях.
- **Гистероскопию** выполняли по общепринятой методике с использованием оборудования фирмы «Storz» (Германия). Гистерорезекцию в процессе экспульсии миоматозных узлов выполняли биполярным электродом.
- Проводили **морфологическое исследование** эндометрия, полученного при раздельном диагностическом выскабливании матки и удаленных узлов.
- **Иммуногистохимическое исследование** проводили по стандартной методике (двойные антитела и мультимерную безбиотиновую систему детекции REVEAL (Spring BioScience, США) для визуализации антигена).

- **Исследование сывороточной иммунореактивности** осуществляли на основании «ЭЛИ-П-Теста» (ELISA-detected Probably of pathology, ООО «Биофарм-тест») иммуноферментного анализа количества и аффинности отдельных эмбриотропных аутоантител, взаимодействующих с белками–регуляторами эмбриогенеза: **S-100, МР-65, АСВР 14/18, ОБМ.**

- **Оценку содержания сывороточных цитокинов** в периферической крови проводили на базе отдела клинко-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Генетическое исследование: В ходе анализа аллельного полиморфизма генов системы детоксикации (GSTP1, GSTM1, GSTT1) выполнено исследование образцов ДНК.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Вероятность рецидивов миоматозного роста при сочетании с аденомиозом потенцируется генетической детерминированностью эндометриоидной инвазии и срывами иммунных адаптационных механизмов, ятрогенными аспектами тактики ведения – от неадекватного выбора органосохраняющей технологии лечения до отсутствия управляемого оздоровления в периоперационном периоде.

2. Сокращение рецидивов миоматозного роста достигается дифференцированным подходом к выбору органосохраняющей технологии на основании расчёта риска рецидивирования, что возможно при дополнении стандартного алгоритма исследованием кровоснабжения матки и узлов, МРТ, биопсией эндометрия, оценкой биотопов генитального тракта, иммунным мониторингом после лечения, при высоком риске – рецепторной активности эндометрия, удаленных узлов и их инфицирования.

3. Сохранность репродуктивной функции после сосудисто-окклюзионных органосохраняющих технологий лечения гиперпластических заболеваний матки с транзиторным угнетением яичникового кровотока или прогнозируемой олигоменореей/аменореей при исходно низком фолликулярном резерве – доказывает их сопоставимость с исходами традиционной хирургии при адекватном периоперационном ведении.

4. Качество жизни и удовлетворенность исходами органосохраняющих технологий лечения ГПМ достигается при концептуально патогенетическом

«тандемном» воздействии – операция+регрессивная медикаментозная терапия, с соответствием объема реабилитации нарушениям репродуктивного здоровья в группах риска «истинного» и «ложного» миоматозного роста при управляемом ведении интраоперационного этапа.

5. Эффективность алгоритма дифференцированного выбора органосберегающей технологии лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом с прогнозированием рисков по разработанным математическим моделям, оптимальным для различных гистотипов миоматозного роста объемом лечебно-оздоровительных мероприятий, доказывает сокращение рецидивов до 6,6% (против 51,8%) и возможность реализации репродуктивной функции в 81,5% (против 18,5%).

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Материалы исследования подвергли статистической обработке с использованием методов параметрического анализа в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения.

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на мероприятиях: *Международных конгрессах* с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» Москва (2011,2013,2014,2015,2016,2017); *Всероссийском научном форуме «Мать и дитя»* Москва (2012,2013,2014,2015); *Международных конгрессах* по репродуктивной медицине Москва (VI, VII, X 2012, 2013, 2016); *Региональных научных форумах, конференциях и семинарах* (Анапа, Геленджик, Сочи, Краснодар, Ростов-на-Дону, Москва: 2011-2018 гг.).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ 26 декабря 2018 года, протокол №6. Разработанный алгоритм ведения женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом, их рецидивными формами внедрен в практическую работу Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, ПЦ ГБУЗ «ККБ №2» МЗ КК, КПЦ ГБУЗ «ДККБ» МЗ КК, ГБУЗ «Роддом г. Краснодара» МЗ КК, учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ.

Личный вклад соискателя заключается в участии во всех этапах диссертационного исследования; анализе данных современной литературы о проблеме; статистической обработке данных; интерпретации полученных результатов и внедрении их в практику; подготовке публикаций. Проведен статистический анализ результатов исследования, на основании которого сформулированы положения, выносимые на защиту, и сделаны обоснованные выводы. По материалам диссертации опубликовано 50 научных работ в отечественной и зарубежной печати, из них 17 — в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Диссертация состоит из введения, которое включает в себя методологию и методы исследования, обзора литературы, пяти глав, содержащих результаты собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, указателя литературы. Работа изложена на 300 страницах машинописного текста, иллюстрирована таблицами и рисунками. Указатель литературы содержит 304 источника, из них 101 на русском и 203 - на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение.

Анализ рецидивов ГПМ показал их наибольшую частоту после ЭМА (25,0%) и ЛСО ВВ МА (21,9%), невысокие показатели – после ЛТМ и ЛСМ (2,6% и 5,6% соответственно), с превалированием неэффективного лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом в отсутствие РК. Заключение об альтернативности ЭМА миомэктомии соответствует данным о высокой удовлетворенности исходами, при меньшей потребности в повторных вмешательствах в сравнении с литературными данными – у трети [Toor S.S. et al., 2012; Martin J. et al., 2013]. Полученные нами результаты согласуются с сообщением о неэффективном лечении при ЭМА в 32,7% [Hirst A. et al., 2008]. Очевидно, что ни миомэктомия, ни сосудисто-окклюзионные технологии лечения не способны устранить причину ГПМ, следовательно – гарантировать невозможность развития рецидивов заболеваний.

С целью расширения представлений о механизмах рецидивов миоматозного роста выполнен анализ «слабых» аспектов ведения контингента с ГПМ – на до-, интра- и послеоперационном этапах, с выделением групп риска и возможностью

коррекции выявленных нарушений репродуктивного здоровья. Анализ фоновых состояний у женщин с рецидивами ГПМ показал значимость ряда факторов, выявляемых чаще при сочетании ММ с аденомиозом:

- возраст 19-35 лет – в два раза (38,1% против 18,3%, $p < 0,05$); выкидышей в анамнезе – в 2,5 раза (31% против 13%, $p < 0,05$); суммы репродуктивных потерь – в полтора раза (71,4% против 46,9%, $p < 0,05$); доброкачественных заболеваний яичников – в 2,5 раза (52,4% против 23,5%, $p < 0,05$).

Возрастание частоты ММ в поздний репродуктивный период представляется следствием формирования «пласта» «болезней цивилизации» – ановуляции и хронической гиперэстрогении, доброкачественных образований яичников, эндокринно–обменных нарушений [Адамян Л.В. и соавт., 2015; Тихомиров А.Л., 2013].

С учетом выявленных на дооперационном этапе предикторов риска осуществляется прогноз «фенотипов» повторного миоматозного роста, «ложного» (с высоким инфекционным потенциалом). Сумма факторов инфекционно-воспалительного характера в анамнезе женщин с неэффективным лечением ГПМ:

- рецидивирующие вагиниты – при ММ и сочетании с аденомиозом – в три и четыре раза чаще (25% против 7,5%, $p < 0,05$) и (45,2% против 12,2%, $p < 0,05$); вагинозы – практически в три раза (41,7% против 14,8%, $p < 0,05$); эктопия в анамнезе более 5 лет без лечения – в 4,5 раза (19,0% против 4,4%, $p < 0,05$); ИППП более трех эпизодов – в четыре раза (19,0% против 4,8% в среднем, $p < 0,05$); хронический цервицит – в пять раз (33,3% против 6,5%, $p < 0,05$); РДВ – при ММ – однократных – в пять раз (67,9% против 12,9%, $p < 0,05$), двукратных – в четыре раза – при сочетании ММ с аденомиозом (35,7% против 8,7%, $p < 0,05$); большей частоты операций на органах малого таза – в пять раз (3,3–15,1%, $p < 0,05$).

Уточнение особенностей преморбидного фона позволяет прогнозировать ложный «фенотип» рецидивов миоматозного роста и реализовать коррекцию управляемых факторов – дисбиозов вагинального биотопа, хронических инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза.

Мультифакториальность генеза ММ с аденомиозом подтверждает преобладание в генной карте женщин с рецидивами заболеваний функционально неполноценных генотипов глутатионтрансфераз, контролирующей активность

ферментов, повышающих чувствительность клеток эндо- и миометрия к повреждению свободными радикалами [Baranov V.S. et al., 2016].

- GSTP1 D – вдвое чаще (81,4% против 38,5%), в три раза – здоровых женщин (29,4%) ($\chi^2=32,9$, критерий Пирсона – 0,4, средняя связь, $p<0,05$);
- GSTT1 регистрировали втрое чаще, чем в контроле (84,3% против 29,4%, $\chi^2=30,9$, критерий Пирсона – 0,48, относительно сильная связь, $p<0,05$);
- GSTM1 – у 64,3% в два раза (27,9%), в три – в сравнении с контролем (20,6%, $\chi^2=30,9$, критерий Пирсона – 0,4, средняя связь, $p<0,05$);
- сумма генов глутатионтрансфераз составила 91,3%, при рецидивах ММ – ниже в 1,3-3,6 раз, с наибольшей разницей в отношении GSTM1 (90,5% против 25,0%, $p<0,05$).

Особенности иммунного гомеостаза при рецидивах ГПМ: гиперреактивность отмечали у 22,4% женщин с ММ и аденомиозом – в полтора раза чаще, чем с изолированным миоматозным ростом (13,9%, $p<0,05$); гипо- – при ММ (68,8% и 81,1% соответственно, $p<0,05$). Частота нормореактивности составила 6,9%.

Пролиферативный потенциал при ГПМ определяло превалирование заболеваний эндометрия: простой ГПЭ – 14,7%, сложной – 5,9%, рецидивирующей – 14,0%, суммарно – 44,4%, полипов – 14,2%. При ММ чаще отмечали наличие полипов эндометрия – в полтора раза (16,4% против 10,3%, $p<0,05$); ее сочетании с аденомиозом – ГПЭ, совокупных случаев гиперплазии – в полтора раза (55,1% против 38,2%, $p<0,05$), простой ГПЭ – в два (14,7% против 7,8%, $p<0,05$), рецидивов заболевания – в два (20,2% против 10,5%, $p<0,05$).

Очевидно, что анализ фоновых состояний позволяет рассматривать ГПМ как изменение локального гомеостаза матки с превалированием патологической пролиферации тканей в условиях генетической предрасположенности и иммунного дисбаланса.

Определена значимость недостаточного объема диагностики среди причин неудовлетворительных исходов органосохраняющего лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом – в отсутствие комплексной оценки макро- и молекулярно-биологических особенностей опухолей матки.

Среди выявленных диагностических «упущений» ГПМ:

ограниченность сонографии в диагностике:

- небольших интерстициальных или субсерозно-интерстициальных узлов, рост которых определил потребность в повторной миомэктомии и выжидательной тактике – ввиду применения агонистов гонадотропинов до операции в 34,8%; причисление подобных случаев к «рецидивам» ГПМ полагаем необоснованным;
- субмукозной ММ – в сравнении с гистероскопией (36,7% против 30,1%), при ее большей информативности в диагностике узлов I типа (53,8% против 46,2%);
- ГПЭ в сравнении с гистероскопией: с большей чувствительностью при низкой специфичности (69,9% против 63,3%), (76,3% против 88,5%);
- узловой формы аденомиоза – ложных заключений в пользу ММ или отрицания опухолей, что убеждает в целесообразности дооперационной МРТ, с низкой частотой нераспознанных случаев аденомиоза (26,5% и 1,8%), при высокой чувствительности и специфичности (98,2% и 100,0%). Состоятельность МРТ в распознавании узловой и диффузной формы доказывают результаты других авторов – до 95% [Koesters C. et al., 2014].

дефектность лечебно-диагностической тактики – за счет нераспознанных и нелеченных случаев, отсутствия противорецидивного курса подтверждала высокая частота заболеваний эндометрия: в группе ЭМА и ЛСО ВВ МА – вдвое чаще, чем ЛТМ и ЛСМ (43,3% против 19,9% в среднем, $p < 0,05$) – за счет ПЭ в половине случаев (20,1% и 7,7% соответственно), после ЭМА: сложной ГПЭ (18,8% против 1,9%, $p < 0,05$), единичных случаев – простой формы (6,1% в среднем).

Гиподиагностика ГПЭ – в половине случаев (43,8%), в равной степени – сложной и ПЭ (по 18,8%) преобладала в группе с ЭМА, выказывая сопряженность с рецидивами ГПМ. Отсутствие противорецидивного лечения ГПЭ определено у половины женщин с сочетанием ММ и аденомиоза, трети – с изолированной опухолью матки. Предиктивность благоприятных исходов органосохраняющего лечения ГПМ морфологическим состоянием эндометрия и адекватностью коррекции выявленных патологических процессов позволяет расширить представления о механизмах развития рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом.

Стратегией сокращения рецидивов ГПМ, обусловленных гиподиагностикой ГПЭ, выступает использование диагностической пайпель-биопсии эндометрия – в

отсутствии сонографических признаков заболевания, и вакуум-аспирация слизистой матки – при соответствующих «стигмах».

недостаточный объем микробиологического исследования в группах с отягощенным анамнезом и гиподиагностика рисков инфекционно-воспалительных осложнений после лечения ГПМ – за счет высокой бактериальной обсемененности половых путей:

- бактериальный вагиноз/вагинит – в 2,5 (42,9% против 16,7%, $p < 0,05$) и 3,5 раза (40,5% против 8,7%, $p < 0,05$) чаще; цервикального канала – при ММ – в три раза чаще (25,0% против 7,6%) ($p < 0,05$), при ГПМ – в 4,5 раза (45,2% против 10,4%) ($p < 0,05$); эндометрия – в четыре (21,4% против 4,9%) и шесть раз чаще (16,7% против 2,6%);
- высокий удельный вес половых инфекций: хламидийной – половины ($p < 0,05$), уреа- и микоплазменной – 68,4% ($p < 0,05$), вируса простого герпеса II типа (ВПГ2) – 37,5% ($p < 0,05$), трихомонадной – 29,1% ($p < 0,05$) – против редкой встречаемости заболеваний (5,4%-17,6%) в группах с эффективным лечением ГПМ;
- инфектов в диагностически значимом титре в цервиксе – при ММ в сочетании с аденомиозом – энтерококка (38,1% против 4,8%, $p < 0,05$), кишечной палочки (19% против 11,3%, $p < 0,05$), стафилококка эпидермального (21,5% против 3,5%, $p < 0,05$), кандиды (33,3% против 6,1%, $p < 0,05$);
- дефицит вагинальной лактофлоры до вмешательств в 31,1%.

Оптимизация диагностического поиска факторов риска рецидивов миоматозного роста отсылает к уточнению характеристик опухолей и пролиферативного потенциала тканей матки:

- анализ корреляции особенностей кровоснабжения миоматозных узлов с морфологическим «фенотипом», в том числе – сочетания с аденомиозом, темпами редукции объема матки позволяет прогнозировать риск рецидивов ГПМ.

Выявлена возможность предикции гистотипов опухолевого роста при изучении кровоснабжения узлов:

- при «истинном» росте миоматозных узлов – наличие повышенных значений по периферии узла: КСК и ИР, больших значений при сочетании ММ с аденомиозом в сравнении с изолированной ММ:

- при 3D доплерометрии – наличие высокоскоростного интранодулярного кровотока – за счет повышенных значений VI ($7,2 \pm 0,5$) в сравнении с неизменным миометрием ($4,7 \pm 0,2$, $p < 0,05$) и «ложным» ростом узла ($0,8 \pm 0,2$, $p < 0,05$) в полтора и 9 раз соответственно и VFI ($3,0 \pm 0,6$) практически в два ($1,7 \pm 0,4$, $p < 0,05$) и 7,5 раз ($0,4 \pm 0,02$, $p < 0,05$);
 - с «ложным» ростом: определена обусловленность сниженных показателей VI и VFI периферическим типом кровоснабжения вследствие зон отека и некроза – в отличие от морфотипа с «истинным» ростом, как и с неизменным миометрием.
 - необходимость расширения алгоритма обследования в группах риска рецидивов ГПМ доказывает рецепторный профиль гиперплазированного эндометрия: повышенная экспрессия ER в эпителии желез в сравнении со стромой, наибольшая – при сочетании ММ с аденомиозом уступала активности рецепторов прогестерона при низком – в сравнении с узлами уровне маркера Ki-67.
 - подтверждением *гиподиагностики состояний*, формирующих симптоматику локальных проявлений системного воспалительного ответа после ЭМА, выступали:
 - затяжное проявление признаков ПЭС – болевого, метаболических проявлений и гематологических сдвигов – чаще в 2,5 раза ($56,2\%$, $p < 0,05$) и три раза (100% , $p < 0,05$ и $68,8\%$, $p < 0,05$) у женщин с высоким инфекционным риском, оставшихся без адекватного подготовительного курса до вмешательства;
 - инфекционно-воспалительные осложнения ЭМА при субмукозной ММ. Констатация признаков острого эндометрита имела место при инфицированности узлов и ГПЭ. Выполнены: гистерэктомия в связи с симптоматикой рождающегося узла больших размеров и кровотечения в двух случаях – через три и 11 мес.
- Предикторами осложнений экспульсии субмукозных узлов («мокрой», (Martin J. et al. 2013)), выступал недоучет значимости «локальных» факторов – инфицированности опухоли, нелеченного хронического эндометрита и рецидивирующих вагинозов/вагинитов, формирующих тканевую «несостоятельность» на фоне хронического иммунодефицита, в отсутствие адекватной предоперационной подготовки и лечебно-профилактических мероприятий.

Стратегия сокращения вероятности рецидивов ГПМ после ЭМА:

- расширение объема обследования в группах с высоким инфекционным потенциалом – с выделением женщин с риском развития ПЭС по типу синдрома системного воспалительного ответа и санацией хронических очагов инфекции.

Улучшение исходов технологий лечения ГПМ заключается в анализе «*состоятельности*» *интраоперационного этапа*, обеспечиваемого степенью обследования и лечебно-оздоровительных мероприятий до вмешательства.

Управляемым фактором риска признана гиподиагностика сосудистых аномалий матки: восстановление интранодулярного кровотока после ЭМА на фоне маточно-яичниковых коммуникаций – в трети случаев – пяти – после ЛСО ВВ МА и 9 – ЭМА; влагалищной ветви маточной артерии – в двух суммарно, что доказывает роль тазовой ангиографии для эффективности технологий [Naguib N.N. et al., 2012]. Именно неучтенные источники кровоснабжения миоматозных узлов определяют их реваскуляризацию, отсутствие регресса фиброидов при наличии маточно-яичниковых анастомозов в 56% [Scheurig-Muenkler C. et al., 2011], что подтверждает интенсивный кровоток в яичниковой артерии (за счет высоких показателей КСК и ИР, аналогично в маточных сосудах).

Динамика кровотока после ЭМА при наличии анастомозов заключалась в снижении КСК и ИР к трем месяцам – за счет «выключения» яичникового объема до нормативных значений к шести месяцам при благоприятном исходе.

Определены приоритеты ЭМА в сравнении с миомэктомией – меньшая длительность манипуляции ($p < 0,05$) и пребывания в стационаре ($p < 0,05$), отсутствие необходимости в анестезиологическом пособии, интраоперационных осложнений. Сокращение объема кровопотери наблюдали после реализации дооперационной медикаментозной терапии, в том числе – гормональной (агонисты гонадотропинов, улипристал), прогнозируемо – при меньших размерах миоматозных узлов, изолированном опухолевом росте в сравнении с сочетанием с аденомиозом. Установлено влияние ряда факторов на концентрацию гемоглобина в послеоперационном периоде: его дооперационный уровень ($r = 0,29$, $p < 0,05$), продолжительность вмешательства ($r = 0,44$, $p < 0,05$) и размеры доминантного миоматозного узла ($r = 0,36$, $p < 0,05$). Существенная частота осложнений после ЛТМ и ЭМА (гипертермии, инфильтрации швов, кровотечений) и длительного болевого синдрома указывает не столько на техническую сложность вмешательств, сколько

на отсутствие должного объема обследования в периоперационном периоде и лечебно-оздоровительных мероприятий.

Значимой составляющей стратегии снижения рецидивов ГПМ является совершенствование технологий лечения и их отдельных этапов, как и создание условий для улучшения репарации миометрия.

Реализацию условий для сохранности репродуктивного потенциала определяла коррекция тактики ведения ГПМ с выявлением управляемых факторов:

• оптимизация этапов лапароскопической миомэктомии:

Доказанные приоритеты использования системы V-lock – монофиламентного непрерывного безузлового шва:

- сокращение интраоперационной кровопотери ($56,4 \pm 34,5$ против $86,8 \pm 56,3$ мл, $p < 0,05$), времени для ушивания дефекта стенки матки ($10,9 \pm 4,3$ против $17,4 \pm 3,8$ мин., $p < 0,05$) без влияния на продолжительность ЛСМ подтверждают, и другие исследователи [Ardovino M. et al., 2013];
- отсутствие сонографических признаков несостоятельности рубцов на 3-4 сутки и через шесть месяцев, более однородное строение шва.

Эффективность этапа ЛСО ВВ МА как фактора минимизации термического воздействия на ткани при условии мануальных навыков правильной окклюзии или клипирования сосудов доказывают:

- меньшая интраоперационная кровопотеря и длительность ушивания стенок матки, частота послеоперационных осложнений – в полтора раза (5,8%, $p < 0,05$), длительной гипертермии (2,9%, $p < 0,05$) и болевого синдрома (42,8%, $p < 0,05$) – в сравнении с изолированной лапароскопией;
- данные УЗИ с доплерографией: резкое снижение кровотока с развитием транзиторной ишемии интактного миометрия, компенсаторной вазодилатации – по снижению ИР, параметров VI, FI и VFI миометрия с восстановлением показателей до нормы к трем месяцам.

ЛСО ВВ МА способствовала ишемии миоматозного узла при сохранности маточной перфузии за счет компенсаторного механизма вазорегуляции – вагинальных и яичниковых артерий как дополнительного кровоснабжения матки через нисходящую и восходящую ветви [Антропова Е.Ю. и соавт., 2010].

- эхографический мониторинг послеоперационного рубца, указывающий на оптимальность этапа ЛСО ВВ МА – на примере некоторой разницы характеристик, сглаживаемой к полугоду.

Самостоятельная значимость технологии несколько уступала результатам ЭМА, улучшающей КЖ за счет редукции объема матки, деваскуляризации миоматозных узлов и нивелирования симптоматики – болевого синдрома и мено- и метроррагий.

Преодоление технических сложностей ЭМА при субмукозной ММ достигалось механическим методом (трансервикальная миомэктомия) или гистероскопическим удалением рождающихся узлов, тканевого детрита и антибактериальной терапии как стратегии минимизации рисков гистерэктомии. Полученные нами данные только частично согласуются с мнением о большей вероятности осложнений при диаметре субмукозных узлов II типа более трех см.

Эффективность двухэтапной схемы ЭМА – как этапа до миомэктомии при технических сложностях: из-за большого размера (более 10 см) субсерозного или субмукозного миоматозных узлов или количества (более 10) образований.

Частота рецидивов роста миоматозных узлов после ЭМА как изолированного этапа и первого составила 24,2% и 0,8%.

Выявление дополнительных источников кровоснабжения матки при «недостаточном» инфаркте узлов с изменением тактики повторной ЭМА – селективной катетеризации сосудов, введении эмболов соответствующего калибра. Обусловленность локальных характеристик ММ – темпов роста и размеров пролиферативным потенциалом, сопутствующими процессами в эндо- и миометрии (ГПЭ, аденомиоз), особенностями кровоснабжения узлов подтверждают результаты комплексного исследования – гистологии, ИГХ, доплерометрии сосудов матки.

Подтверждением *патогенетической общности ММ и ее сочетания с аденомиозом на молекулярно-биологическом уровне* выступали особенности экспрессии рецепторов при ИГХ исследовании удаленных опухолей матки в группах с развитием в последующем рецидивов:

- умеренной в сравнении со «слабой» – к коллагену (66,7% против 6,7%, $p < 0,05$) и виментину (60,0% против 21,7%, $p < 0,05$).

Сопоставление гистотипов миоматозного роста показало избыточный пролиферативный потенциал «истинного» варианта за счет аномальной экспрессии рецепторов:

- высокой (6-10%) Ki-67 – при ММ в сочетании с аденомиозом (8,3% против 0); индекса пролиферации – множественной ММ – в 1,7 раза больше (1,8% против 0,24), чем впервые выявленной солитарной опухоли;

Высокая экспрессия маркера Ki-67 соответствовала рецидивам ММ при мультифокальных узлах и быстром росте опухоли, ее сочетании с аденомиозом, при значительной активности рецепторов стероидных гормонов, к виментину и коллагену.

- выраженной – к прогестерону – 7-8 баллов при ММ – в 4,5 раз (75,0% против 16,7%, $p < 0,05$), ММ в сочетании с аденомиозом – в два раза (63,6% против 31,8%, $p < 0,05$), при множественных опухолях – в 66,7%;

- эстрогенам (7-8 баллов)(45,5% против 22,7% – при сочетании ММ с аденомиозом) – в два раза;

- морфометрии сосудов – диаметра и площади, больших при сочетании ММ с аденомиозом – как косвенного признака о степени васкуляризации зон избыточной пролиферации миометрия, более значительной в группах с рецидивами ГПМ.

Наличие аденомиоза, невыявленной и/или нелеченной ГПЭ ускоряет вероятность повторного роста миоматозных узлов – с векторизацией дисбаланса процессов пролиферации и апоптоза, что доказывает бесосновательность рассуждений о влиянии на исход ГПМ исключительно самих технологий лечения.

Очевидна аксиоматичность доводов: «восстановление репродуктивного здоровья после органосохраняющих вмешательств невозможно при игнорировании состояния всех звеньев репродуктивной системы». Интенсивность процессов пролиферации при ММ и ее сочетании с аденомиозом определяется вовлеченностью комплекса факторов – гормональных, генетических, иммунологических, с прогрессированием инвазивного роста при высоком митогенном потенциале эндометриоидных гетеротопий [Kogan E.A. et al., 2008].

Определена целесообразность выделения *предикторов интегрального иммунного ответа* как фона избыточной пролиферации тканей матки и рецидивов ГПЭ, с учетом коррекции предрасполагающих нарушений репродуктивного здоровья.

Исследование адаптационного профиля через семь дней показало различие клеточно-гуморальных реакций организма, детерминируемое суммой факторов, с реально «управляемым» этапом дооперационного обследования и оздоровления:

- доминанту РХС вне реабилитации (78,7%) – во всех группах, за исключением ЛСО ВВ МА (28,6%, $p < 0,05$);
- избыточную напряженность иммунитета после ЛТМ – как следствие большой операционной травмы, независимо от наличия РК (88,2% против 77,2%, $p < 0,05$) в сравнении с остальными группами: ЛСМ (66,7% против 6,0%, $p < 0,05$), ЭМА (81,2% против 6,5%, $p < 0,05$);
- РСА – наибольшую после ЭМА (27,8%) – в полтора раза, чем в группах ЛСМ и ЛСО ВВ МА ($p < 0,05$) – с РК.

Анализ влияния на формирование типов АР различных технологий лечения ГПМ показал наличие на 7-е сутки РСА у каждой пятой после ЛСМ (19,4%), четверти – ЭМА (27,8%), 16,9% – ЛСО ВВ МА.

Оценка спектра иммунного реагирования через месяц выявила РХС в отсутствие РК – с наибольшей частотой после ЛТМ – в два раза (68,6%, $p < 0,05$), при меньших показателях после других технологий лечения (ЛСМ и ЛСО ВВ МА (38,7% против 18,7%, с значимыми различиями при ЛСМ, $p < 0,05$)).

Превалирование «благоприятного» нейрогуморального ответа выявляли при адекватном объеме лечебно-диагностических мероприятий периоперационно:

- позитивный нейрогуморальный ответ (РТ) чаще после ЭМА – в полтора раза;
- переход на высокий уровень гомеостаза – РСА – наиболее значительный после эндоваскулярной окклюзии МА – в сравнении как с группой без РК (41,7% против 6,2%, $p < 0,05$), так и другими технологиями лечения ГПМ – в 1,2-1,8 раза.

исходы РК в целом: достижение метаболически «удовлетворительной» зоны комфорта у 41,7% после ЭМА, 34,1% – ЛСМ и ЛСО ВВ МА.

Преобладание аномальной иммунореактивности на 7 день в 91,1% как следствие операционного стресса с векторизацией в иммунодефицит (после ЛТМ – 82,5%).

через месяц: вне РК – преобладание аномальной реактивности (75,5% в среднем), с высокой гипореактивностью после ЛТМ и ЛСО ВВ МА (68,6% и 42,9%); с реабилитацией – нормореактивность чаще после ЛСМ и ЭМА – у 56,7%, ЛСО ВВ МА – 40,7% ($p < 0,05$).

три месяца: сохранность аномальной иммунореактивности вне РК: гипо- – наибольшей после ЛТМ (78,4%)($p<0,05$) – в 3,5 раза; гиперреактивности – у четверти после ЛТМ ($p<0,05$);

- восстановление нормальной продукции эмбриотропных аутоантител прослеживалось после реабилитации (75,2% против 22,2%, $p<0,05$), других технологий лечения – в 2,5 раз больше, чем в отсутствие РК (49,4% против 19,5%);
- выявлена избыточная активность цитокинов провоспалительного блока на 7-е сутки и ее сохранность к 3-му месяцу после неэффективного лечения (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- γ) наряду со снижением Fas-L в два раза. Развитие иммуносупрессии и угнетение апоптоза определяли склонность к прогрессированию миометриальной пролиферации.
- Реализация РК определила восстановление иммунного гомеостаза через три и шесть месяцев у 84,2% и 91,7% пациенток.

Очевидно, что положительная динамика лечения ГПМ сопровождается переходом из стресса в антистрессорные реакции, затяжной характер неблагоприятных адаптационных реакций доминирует в отсутствие восстановительного курса.

Суммарный дефицит вагинальной лактофлоры до и после вмешательств 31,1% и 62,6% подтверждает целесообразность дотации лактобактерий периоперационно. Эффективность реабилитации после различных технологий лечения ГПМ доказывала меньшая частота БВ (17,1% против 71,7%)($p<0,05$).

Анализ влияния ЭМА и ЛСО ВВ МА на *овариальную функцию* через три и шесть месяцев показал: тенденцию к повышению концентрации ФСГ – транзиторную к трем месяцам и снижению – эстрадиола, в пределах нормативных значений;

- отсутствие негативного влияния ЭМА на характеристики яичникового кровотока (признаков аналога постгистерэктомическому синдрому) при условии адекватной диагностики маточно-яичниковых анастомозов;
- развитие аменореи и гипоменструального синдрома – в «возрастной» категории с прогнозируемым угасанием менструальной функции в перименопаузе. Совокупная частота аменореи составила 5,4% против 11,1% – без РК, гипоменструального синдрома: после ЛСО ВВ МА вдвое чаще вне реабилитации (14,3% против 6,8%), других технологий: в 12,7% – ЭМА и 7,8% – остальных. Развитие транзиторной аменореи – на 3-4 месяца наблюдали вдвое чаще – вне

реабилитации при ЛСО ВВ МА (35,7% против 15,3%)($p < 0,05$), у 11,8% женщин после ЭМА, единично – других технологий (2,8%); устойчивой чаще в отсутствие РК: в четыре раза (21,4% против 5,1%) – после ЛСО ВВ МА, пять (12,5% против 2,6%) – ЭМА;

- единичные случаи преждевременной менопаузы у женщин старше 45 лет после ЭМА, аналогично другим данным [Kaump G.R., Spies J.V., 2013];
- частоту и степень нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений после окклюзионных методов лечения: ЭМА – 21,8%, ЛСО ВВ МА – 26,0%, уровагинальную атрофию – у 5,6%, явления цистоуретрита – 4,1%.

Доказано прогностически неблагоприятное влияние окклюзионных методов на репродуктивную функцию при исходно низком фолликулярном запасе.

Количество женщин с хорошим фолликулярным запасом до манипуляции и через три и шесть месяцев составило: ЭМА – 94,3%, 88,7% и 91,9% соответственно; ЛСО ВВ МА – 93,1%, 87,6% и 91,8% соответственно. Установлено транзитное снижение уровня АМГ в сравнении с исходным значением – с 93,7% до 88,1% с постепенным приростом (в диапазоне до ЭМА и ЛСО ВВ МА) – в среднем, 91,8%.

Анализ предикторов благоприятных исходов лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом и факторов ухудшения КЖ базировался на оценке регресса симптоматики и объемов матки, узлов и деваскуляризации, с выявлением *неуправляемых факторов*, определяющих выбор лечения.

Влияние биометрии матки на исходы лечения ГПМ показало, что детерминантами рецидивов миоматозного роста к полугоду выступали:

- наличие множественных узлов, особенно – в сочетании с аденомиозом, *при размерах 2-5 см*: интенсивнее при ММ – на 30-40% от исходного объема; больше – после ЭМА – наполовину – только при ММ (6,5%); 40% – сочетании ГПМ.

Более 5 см – превалирование темпов редукции после ЭМА, однако большая частота регресса – на 60% вдвое чаще при изолированной опухоли матки.

Стабильный регресс узлов крупных размеров подтверждал корреляцию объема с процентным уменьшением, с вариабельностью динамики для мелких фиброидов. Выявленные закономерности указывали на отсутствие влияния объема опухоли на исходы ЭМА в отличие от топографии: сложности ведения определяло наличие шеечно-перешеечных узлов.

Изолированная ЛСО ВВ МА уступает ЭМА – по темпам редукции объемов матки и узлов миомы вне реабилитации: редукция **объема матки** в интервале «три месяца – год» состоялась в 4,4 раза после ЭМА, 3,6 – ЛСО ВВ МА; **узлов**: ЭМА с КР – в 1,7 – 2,4 – 2,8 раза; без реабилитации - в 1,5–2,4 раза – за счет рецидивов опухоли); ЛСО ВВ МА – с РК в 1,6 раза –1,2–1,3–1,2 раза, вне реабилитации — в 1,3-1,1 раза к 6 месяцам, на 3,3% – к году;

- Динамика сокращения среднего объема узлов и матки после ЭМА и ЛСО ВВ МА показала: после лечения ММ с реабилитацией – на 69,0%, в ее отсутствие – на 31,2% после ЭМА и 37,0% – ЛСО МА.

Сопоставление объемов деваскуляризации опухолей матки после ЭМА и ЛСО ВВ МА подтверждало значимость РК – как тактики минимизации осложнений и рецидивов ГПМ. В группе с ЛСО ВВ МА рецидивы определяла реваскуляризация узлов – за счет сосудистых анастомозов, сочетания с аденомиозом и в единичном случае – шеечно-перешеечного фиброида.

Констатация «частичного инфаркта» опухоли и «почти полного», прогнозируемых в отсутствие лечебно-подготовительного предоперационного этапа определяла большую вероятность рецидивов миоматозного роста:

- через три месяца – «почти полного инфаркта» – в шесть раз чаще (37,5% против 6,5%, $p<0,05$), «частичного» – в четыре раза (25,0% против 6,5%) при доминанте «полного» (более 90%) – в 2,5 раза (37,5% против 87,0%, $p<0,05$);
- через шесть месяцев – выявлен прирост варианта «почти полного» инфаркта – за счет реваскуляризации до 43,8% против 10,2% ($p<0,05$).

Менее значительная динамика регресса опухолей при ММ в сочетании с аденомиозом объяснялась инфильтрацией стенок матки при клинически активной форме, подтверждаемая другими авторами [Савельева Г.М. и соавт., 2011];

- сокращение объема матки к году при сочетании ММ с аденомиозом меньше, чем при ММ (с 26,3% до 53,3% против 37,9-69,1%, $p<0,05$), узлов – в полтора раза меньше, чем при ММ, после ЛСО ВВ МА – несколько уступали, к году – сравнялись.

Предположение о взаимосвязи начального объема ММ и процентного снижения ее объема после ЭМА с особенностями перфузии матки не подтвердилось, аналогично другим данным [Гришин Г.П., 2015], в отличие от топографии:

сложности ведения определяло наличие шеечно-перешеечных узлов [Хачатрян А.С., 2013].

Негативное влияние ГПМ отражалось в отрицательных балльных отметках по шкале UFS-QOL: «тяжесть симптомов», «обеспокоенность симптомами», «активность», «бодрость/утомляемость», «контроль», «самовосприятие», «сексуальная функция», совокупность значений параметров («всего»).

Мониторинг параметров показал:

- через *три месяца* – улучшение индекса КЖ в 1,4-1,6 раза наряду со значениями показателей шкал, с наибольшим сокращением негативных симптомов после ЭМА ($p < 0,05$), аналогично мнению отдельных исследований [Toor S.S. et al., 2012], других технологий лечения (ЛТМ, ЛСМ и ЛСО ВВ МА) – в отношении переменной «обеспокоенность»;
- *через 6 месяцев* – отмечено значимое снижение индекса тяжести: в 2,6 раза – после ЛТМ ($p < 0,05$), три – ЛСО ВВ МА ($p < 0,05$) и ЛСМ ($p < 0,05$), четыре – ЭМА ($p < 0,05$).

Регресс симптоматики при ММ и ее сочетании с аденомиозом через шесть и 12 месяцев лечения ГПМ вплоть до нормализации состояния, с наибольшей динамикой улучшения КЖ состоялся после ЭМА и ЛСМ. Усредненная балльная отметка показателей тяжести состояния составила: до лечения – 63,9 баллов, после – 20,7; прирост балльной отметки по шкалам КЖ, наибольший после ЭМА оказался выше на 54% против 41,8% после остальных технологий.

Эффективное лечение ГПМ состоялось в 75% ЭМА, с удовлетворительной экспульсией субмукозных узлов «2 типа» размером от 2 до 8 см в 15 наблюдениях через 1–6 мес., 78,1% - ЛСО ВВ МА, 95,9% - миомэктомии.

Отсутствие реабилитации определяло превалирование *рецидивов ГПМ*: в 83,5% после окклюзии сосудов (против 6,8% при ЛСО ВВ МА и 16,7% - ЭМА – с восстановительным курсом), в пять раз больше – ЭМА (16,7% против 81,2%, $p < 0,05$), в разы – других технологий: в трети – ЛСМ (30,6% против 2,0%, $p < 0,05$) и каждом десятом случае – ЛСМ (9,8% против 0,9%, $p < 0,05$).

Результативность антипролиферативной терапии ГПМ/ГПЭ, противовоспалительного и метаболического курса подтверждает низкая частота рецидивов, наибольшая после ЭМА (16,7%), вдвое реже – ЛСО ВВ МА (6,8%),

единично – миомэктомий. Очевидно, комплексная, в отличие от изолированной противорецидивной, терапия ГПМ [Patel A. et al., 2014], предусматривает адекватную периоперационную тактику, коррекцию иммунных (несбалансированность звеньев иммунного статуса) и дисметаболических нарушений.

Изучены *причины неэффективности* органосохраняющего лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом – в 16 случаях после ЛСМ, 7 – ЛТМ, 16 – ЛСО ВВ МА и 31 – ЭМА:

- прогрессирующий рост доминантного узла ММ – после ЭМА – в 32,3%;
- реваскуляризация опухоли в 100% после ЛСО ВВ МА и 67,7% – ЭМА, с неучтенными маточно-яичниковыми анастомозами в 9 случаях при ЭМА и 5 – ЛСО ВВ МА, влагалищной ветви МА – в двух случаях;
- технические сложности – ввиду шеечно-перешеечных узлов больших размеров (n=3), одностороннего ангиоспазма (n=1), особенностей ветвления МА (n=1);
- сочетании МА – в 15 случаях при ЭМА и 9 – ЛСО ВВ МА.

Медикаментозное лечение рецидивов ГПМ проводили в 0,6%, миомэктомиию после окклюзии сосудов – в 13,1% и 2,0% – других технологий. Гистерэктомиию после ЛСО ВВ МА выполняли в три раза чаще, чем ЭМА и в 0,9% – миомэктомии. Повторную ЭМА провели в 3,2%. Наличие ГПЭ определило потребность в удалении слизистой под контролем гистероскопии вдвое чаще после ЛСО ВВ МА (8,2% и 4,0%), в 1,2% – миомэктомии. Отсутствие эффекта от ЭМА определило сопоставимую частоту эндоваскулярной окклюзии МА и НАМ/гистерэктомии, при аналогичных показателях внутриматочных вмешательств и коагуляции эндометриоидных гетеротопий. Полученные нами данные согласуются с данными о частоте гистерэктомий после неэффективной ЭМА (28,8%)[Hamoda H.et al., 2015; Kahn V. et al., 2013].

Реализация репродуктивной функции состоялась у 117 из 196 планирующих женщин через год после лечения: с меньшей частотой – в группе ЭМА – у четверти из 36,6%.

- наибольшая ЧНБ отмечена после реабилитации: у трети – с ЭМА (p<0,05), ЛТМ – четверти, ЛСМ – 18,8% - в 2,5-три раза, чем без оздоровления, ЛСО – у 5,0%,

- у 13 женщин выполнен аборт по желанию, репродуктивные неудачи (НБ, ТБ, выкидыши) преобладали в отсутствие РК (7,0% против 2,7%), после ЭМА (14,2% против 7,3%) – как следствие предикции опухоли неполным регрессом узлов в сравнении с миомэктомией, аналогично другим данным [Mara M., Kubinova K., 2014; Kahn V. et al., 2013] и ЛСО ВВ МА [Chao H.T., Wang P.H., 2014].
- деторождение состоялось у 2,5% после ЛСО и 19,1% – остальных технологий, без реабилитации – только у 1,9% после ЛТМ ($p < 0,05$),
- самопроизвольные роды проведены в 3,4%, остальные – путем КС.

Анализ результатов комплексного обследования женщин с ГПМ способствовал выделению на основании факторов риска фенотипов рецидивов миоматозного роста: «ложного» и «истинного». Детерминантами фенотипов выступает срыв локального иммунного гомеостаза на фоне нарушений биоты генитального тракта – при «ложном» и активность пролиферации – «истинном».

Совокупность предикторов рецидивов «ложного» миоматозного роста:

Анамнестических: репродуктивные потери – в 7 раз (78,6% против 10,7%, $p < 0,05$), внутриматочные вмешательства – практически в два (85,7% против 46,4%, $p < 0,05$), хронический эндометрит – в пять раз (50,0% против 10,7%, $p < 0,05$).

Микробиологических характеристик: высокий индекс инфицированности отделов генитального тракта – от перенесенных ИППП до дисбиотических состояний в периоперационном периоде, нередко – рецидивирующего характера.

Дооперационно: инфицированность биотопов генитального тракта, большая при МА за счет: обсемененности цервикального канала – в 2,5 раза (71,4% против 32,1%, $p < 0,05$), рецидивов вагинозов, вагинитов – в 3,5 раза (78,6% против 21,4%, $p < 0,05$), инфицирование эндометрия – в пять раз (35,7% против 7,1%),

Инфицированность цервикального канала коррелировала с бактериально-вирусной обсемененностью миоматозных узлов (38,7% против 4,3%) ($p < 0,05$).

Особенности кровотока при деструктивных процессах на фоне воспаления, инфицированности – маркеры на дооперационном этапе: сопоставимо низкие показатели кровотока во всех зонах фиброида, как при изолированном миоматозном росте, так и его сочетании с аденомиозом.

Патоморфологические характеристики узлов:

- дистрофические изменения и лимфоидная инфильтрация ММ – при рецидивах ММ выявляли вдвое чаще, чем ее сочетании с аденомиозом (64,3% против 33,3%, $p < 0,05$), единично – при благоприятных исходах, Подобные метаморфозы объясняются действием воспалительного триггера, с чрезмерной продукцией внеклеточного матрикса лейомиоцитами [Сосин С.А., Зазерская И.Е., 2011].

- преобладание РХС – при МА (64,3% против 14,3%, $p < 0,05$).

Выявлена обусловленность рецидивов с «истинным» ростом совокупностью факторов – степенью васкуляризации, активностью синтеза стероидных рецепторов и маркера пролиферации при наличии:

- средней степени анемии при множественности узлов (62,9% против 45,1%, $p < 0,05$) и размерах 2-5 см (56,2% против 30,3%, $p < 0,05$), больше 5 см – тяжелой (57,6% против 30,3%, $p < 0,05$);

- сочетание с ГПЭ – в 44,1%, при ММ в сочетании с аденомиозом – рецидивирующей формы – в 20,2%, суммарно – 55,1%;

- высокоскоростной интранодулярный кровоток и по 3D-доплерометрии;

- клеточной ММ – 41,4% против 1,0% в среднем, митотически активной – 15,7% против 0,6%, редких форм – липолейомиомы (7,1% против 2,3%), эпителиоидной – в четыре раза (10,7% против 2,4%). Морфоструктура «высокопролиферативной» ММ, с истинным ростом узлов определялась клеточным типом, митотически активной опухолью с «агрессивной» симптоматикой маточных кровотечений, приводящих к анемизации на фоне сопутствующего ГПЭ, быстрого роста более крупного из множественных узлов.

- PR – выраженная экспрессия (72,5% против 25,4%, $p < 0,05$) – при ММ в сочетании с аденомиозом, большой диаметр сосудов ($p < 0,05$), высокая экспрессия Ki-67 (6-10%)(6,8% против 0,3%);

Доминанта PT – 67,9% против 21,4% ($p < 0,05$).

Сопоставление гистотипов ММ с особенностями васкуляризации показало корреляцию форм с высоким пролиферативным потенциалом опухоли на молекулярно-клеточном уровне (умеренной и высокой экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в сочетании с Ki-67, значительный диаметр просвета сосудов при ее высокой «клеточности» или избытка зон активных митозов) с наибольшими значениями VI и VFI. Сумма предикторов рецидивов миоматозного

роста определяет объем лечебно-оздоровительного курса – санацию и восстановление вагинального биоценоза, лечение ХВЗОМТ, противорецидивную терапию пролиферативных заболеваний матки.

Реализация возможностей прогностической модели и совершенствования лечебно-диагностических подходов способствовала благоприятным исходам технологий лечения в 90,7%, реализации репродуктивной функции – в 17,4% (при заинтересованности 26,2%), без признаков несостоятельности рубца на матке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказана состоятельность алгоритмированного подхода при ведении контингента женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом на основании построения математических моделей. Персонализация тактики ведения при ММ и ее сочетании с аденомиозом базируется на ориентации принадлежности к группам риска рецидивов заболеваний и учета репродуктивных планов – с целенаправленным объемом лечебно-оздоровительных мероприятий в периоперационном периоде.

Полученные результаты позволяют сформулировать следующие **выводы**:

1. Частота рецидивов миоматозного роста при миоме (3,7%) и сочетании ее с аденомиозом (5,6%) после органосберегающих методов лечения составляет 9,3%: ЛСМ – 5,6%, ЛТМ – 2,6%, ЭМА – 25,0%, и ЛСО ВВ МА – 21,9%. Структура рецидивов миоматозного роста после различных технологий лечения достигает 40,0% при изолированной миоме, сочетании с аденомиозом – 60,0%.

2. Молекулярно-биологическими предикторами рецидивов миоматозного роста при сочетании с аденомиозом является носительство функционально ослабленных аллелей генов детоксикации глутатионтрансфераз (GSTT1 (84,3% против 34,3% - без рецидивов), GSTM1 (64,3% против 27,9%), GSTP1 «D» 81,4% против 38,5%)), усиливающее пролиферативную активность тканей матки на фоне гиперплазии эндометрия (30%) и суммы инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза (41,4%).

Отсутствие регресса миоматозного узла или его рост после ЭМА возрастает на фоне нейрогуморального дисбаланса: после манипуляции – доминанты реакции хронического стресса, к третьему месяцу наблюдений – избыточной продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- γ) на фоне

снижения факторов апоптоза Fas-L (в два раза), полугодю – монотонно низкой продукции цитокинов Th1-звена и Fas-L; аномальной иммунореактивности – в 72,8%.

3. Клинико-патогенетические варианты рецидивов миоматозного роста характеризуются:

- «истинный» – умеренно-высокой экспрессией маркеров пролиферации (рецепторов к прогестерону, виментину, коллагену, Ki-67), избыточного метаболизма (гиперреактивность (43,7%), реакция тренировки (50,0%)) и активным внутриопухолевым кровотоком при клеточном гистотипе (41,4%) и митотически активном (15,7%).

- «ложный» – доминантой реализации воспаления тканей матки (дистрофии, лимфоидной инфильтрации, отека и некроза (45,7%)) на фоне неоднократного инфицирования (35,0%) и сдвигов микробиоты локусов генитального тракта (75,0%), периферического типа кровоснабжения и «низкого» внутриопухолевого кровотока в условиях доминанты реакции хронического стресса (62,5%).

4. Частота рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом (21,9%) после изолированной лапароскопической окклюзии восходящих ветвей маточных артерий доказывает его эффективность как этапа, способствующего формированию сонографически состоятельного послеоперационного рубца с минимизацией кровопотери (в полтора раза) и длительности ушивания дефекта миометрия (в полтора раза).

5. Ятрогенные рецидивы миоматозного роста являются следствием приверженности традиционному объему обследования. Частота диагностических упущений при визуализации ГПМ составляет: субмукозной ММ – при сонографии – в 40,2% в среднем, гистероскопии – 7,7%; ГПЭ/полипов эндометрия – при гистероскопии – 30,3%, аденомиоза – при сонографии – 26,5%, МРТ – 1,8%; интраоперационной гиподиагностики миоматозных узлов – 34,8%.

Алгоритмизация подходов при ГПМ является стратегией прогнозирования гистотипов рецидивов («истинного» и «ложного») при дополнении традиционного объема обследования методами оценки топологии (МРТ) и кровоснабжения матки (доплерография, тазовая ангиография), гормонального исследования; в группах с высоким инфекционным риском – микробиоты локусов генитального тракта и

иммунного статуса (адаптационных реакций, цитокинового профиля, иммунореактивности).

6. Сохранность фолликулярного резерва и возможность реализации репродуктивной функции после органосохраняющего лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом достигается: расширением объема обследования в группах высокого риска рецидивов, дифференцированным выбором технологии с приоритетом формирования состоятельного послеоперационного рубца (система «V-lock» при ЛСМ, ЛСО ВВ МА как этап), реализацией лечебно-оздоровительного курса для минимизации осложнений в периоперационном периоде.

7. Сосудисто-окклюзионные методы лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом не оказывают отрицательного влияния на репродуктивную функцию: частота олигоменореи и транзиторного угнетения кровотока составляет: после ЭМА – 11,7% и 11,8%, ЛСО ВВ МА – вдвое чаще в отсутствие лечебно-оздоровительного курса (35,7% против 15,3%), с развитием устойчивой аменореи в 8,7%.

8. Наступление беременности после органосохраняющих методов лечения достигается в 17,4% (при заинтересованности 26,2%), чаще – с восстановительным курсом: ЛТМ – в 2,7 раз (25,9%), ЛСМ – в два раза (18,8%), ЭМА – в три раза (32,9%), ЛСО ВВ МА – в 5%; без признаков несостоятельности рубца на матке.

Частота репродуктивных потерь (НБ, ТБ, выкидышей) объясняется отсутствием реабилитационного курса (7,0% против 2,7%), наряду с неполным регрессом миоматозных узлов после ЭМА (14,2% против 7,3%).

9. Ухудшение качества жизни после ЭМА при субмукозных узлах является следствием дефектов тактики ведения в группах с высоким инфекционным риском (развитие острого эндометрита, риск гистерэктомии (в два раза чаще), затяжной симптоматики ПЭС).

Эффективность лечебно-восстановительного курса в периоперационном периоде определяет большую динамику балльного прироста параметров качества жизни: после ЛТМ – в 1,6 раза, 1,4 раза – ЛСО ВВ МА и ЛСМ, 1,9 раза – ЭМА при минимизации симптоматики к полугоду наблюдения.

10. Предикторами неудовлетворительного лечения ГПМ и качества жизни являются: низкие темпы регресса миоматозных узлов после сосудисто-

окклюзионных методов – в полтора раза (в 20,6% – частичный и почти полный инфаркты), нивелирования симптоматики мено-/метроррагий и болевого синдрома: через шесть месяцев – меньше в два и три раза (в 31,4%), год – в пять и 4,3 раза (по 39,5%), анемии – в разы (50% против 4,6%) с ЭМА и 2,4 раза (28,6%) – ЛСО ВВ МА, чаще прогнозируемые в отсутствие лечебно-восстановительного курса.

Прогностическими критериями неэффективности ЭМА и рецидивов миоматозного роста являются: реваскуляризация узла – на фоне неучтенных сосудистых анастомозов матки и технических трудностей (ветвление сосудов и ангиоспазм), прогрессирующий рост – на фоне шеечно-перешеечного фиброида, сочетания с аденомиозом.

11. Разработанный алгоритм ведения женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом после органосберегающих технологий лечения является стратегией сокращения рецидивов опухолевого роста на основании расчетов (эффективность – 89,1%), восстановления и реализации репродуктивной функции (вдвое чаще) при адекватном результатам обследования объеме лечебно-оздоровительного курса периоперационно и дифференцированном выборе вмешательства.

Практические рекомендации

Рекомендовать на дооперационном этапе:

- 1.** Расширить стандартный объем обследования (доплерометрия; оценка инфицированности цервикального канала, эндометрия; генетическое исследование; оценка иммунореактивности по ЭЛИ-П-тесту; до ЭМА – ангиография и МРТ).
- 2.** Суммировать факторы риска рецидивов миоматозного роста:
 - «ложного» – бактериальная обсемененность генитального тракта, репродуктивные потери, совокупность оперативных вмешательств на органах малого таза, иммунологические – РХС, гипореактивность;
 - «истинного» – множественные узлы, сочетание с аденомиозом, гиперплазией эндометрия, иммунологические реакции – гиперреактивность, РТ, носительство мутантных полиморфизмов генов глутатионтрансфераз (GSTT1, GSTM1, GSTP1).
- 3.** Оценить предикторы по прогностической модели рецидивов миоматозного роста (приложение).
- 4.** При высоком риске (индекс по формуле «более 0,5») – провести коррекцию управляемых факторов риска (лечение анемии; восстановление нормобиоценоза;

лечение хронических воспалительных процессов эндометрия при аномальной иммунореактивности; коррекцию аномальных адаптационных реакций, гипо/гиперреактивности, дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов; лечение гиперпластических процессов эндометрия).

5. После лечебно-оздоровительного этапа пересчитать факторы риска рецидивов миоматозного роста:

- при сохранности риска производится выбор в пользу миомэктомии и *отсутствии потребности в реализации репродуктивных планов* – в пользу лапароскопической или лапаротомической – с учетом традиционных концепций выбора (характеристики узла – размеры, топология),
- сохранности риска рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом производится выбор в пользу миомэктомии и *заинтересованности в реализации фертильности* – оптимальный выбор в пользу ЛТМ.
- при низком риске и *отсутствии потребности в реализации репродуктивных планов* – предпочтение отдают любой технологии лечения с учетом традиционных концепций выбора (характеристики узла – размеры, топология),
- при низком риске и *заинтересованности в реализации фертильности* – оценивают «ресурсность»: при низком фолликулярном резерве, тенденции к снижению Е2 и повышению ФСГ и ЛГ – показан выбор в пользу ЛТМ; достаточных гормональных параметрах – любой из технологий лечения.

Рекомендовать на интраоперационном этапе:

- 1.** Обеспечить благоприятные условия для формирования полноценного рубца на матке: минимизация термического воздействия (шов «V-lock», противоспаечная терапия); ЛСО ВВ МА как этап сокращения кровопотери и длительности операции.
- 2.** Оптимизировать технические аспекты ЭМА – при выявлении маточно-яичниковых анастомозов показано использование цилиндрических эмболов; субмукозной ММ - удаление тканевого, некротизированного детрита после миолизиса узлов под контролем гистероскопии, антибактериальная терапия.
- 3.** Проводить ЭМА или ЛСО МА – как этап предоперационной подготовки при шеечно-перешеечной локализации, больших узлах (>10 см), множественных, сочетании ММ с аденомиозом. Сроки миомэктомии лапаротомным доступом после ЭМА (II этап) различны: непосредственно после – на фоне сокращения

интраоперационной кровопотери; отсроченная энуклеация (через 6-9 месяцев) – после более чем двукратного уменьшения миоматозных узлов, возрастания соотношения массы здорового миометрия.

С целью снижения риска рецидивов на послеоперационном этапе:

после ЭМА: УЗИ с доплерометрией и ЦДК с целью мониторинга эффективности, диагностики осложнений; МРТ.

миомэктомии: оценка инфицирования узлов – ПЦР-диагностика, бактериология; ИГХ-е исследование (рецепторный профиль к стероидным гормонам, Ki-67, коллаген, виментин, морфометрия сосудов).

Универсальный объем исследований после органосберегающих технологий лечения: комплексное микробиологическое; биопсия эндометрия – при подозрении на ГПЭ и после противорецидивной терапии; исследование иммунного статуса: иммунореактивности; типов адаптационных реакций, цитокинового профиля.

2. Рассчитать риск рецидива по прогностической модели: $p > 0,5$ высокий риск, $p < 0,5$ — низкий (Приложение).

3. При высоком риске рецидивов реализовать комплекс реабилитационных мероприятий: противорецидивная терапия (агонисты ГнРГ; диеногестсодержащие препараты (гестагены, левоноргестрел ВМК), КОК; коррекция аномальной иммунореактивности, цитокинового профиля (иммуномодуляторы)); восстановительная терапия (метаболический курс, радонотерапия); прегравидарная подготовка – при заинтересованности в реализации репродуктивной функции.

Приложение. Модель прогнозирования рецидивов миомы матки и ее сочетания с аденомиозом.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}, z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n,$$

где p – вероятность наступления исхода, a_0 – константа, $x_1 \dots x_n$ – значения предикторов, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии.

Таблица – данные расчета для модели прогнозирования рецидивов миоматозного роста

Факторы	Коэффициент регрессии В
Множественные узлы	1,219
Анемия средней степени тяжести	1,989
Бактериальная обсемененность цервикального канала + рецидивирующий бактериальный вагиноз	1,328

Обсемененность цервикального канала+ инфицирование миоматозных узлов	1,393
Ki-67 – умеренная экспрессия	1,450
Экспрессия рецепторов к прогестерону – умеренная, высокая	1,640
Экспрессия рецепторов к виментину – умеренная, высокая	1,527
Экспрессия рецепторов к коллагену – умеренная, высокая	1,120
Наличие сосудистых анастомозов между маткой и яичниками/другими сосудами	1,217
Реакция хронического стресса	1,532
Реакция тренировки	1,984
Гипореактивность	1,253
Гиперреактивность	1,551
Гиперплазия эндометрия	2,170
Полиморфизм D гена GSTP1	1,314
Нулевой вариант гена GSTT1	1,923
Комплексная реабилитация	-1,578
Диаметр сосудов со стенкой (от 99,6 μ m)	2,660
Нулевой вариант гена GSTM1	1,800
Константа	-11,764

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полагаем, что более детальное изучение звеньев патогенеза и фенотипических характеристик рецидивов миоматозного роста, путей управления регуляцией пролиферативных сигнальных каскадов при ММ и ее сочетании с аденомиозом позволит расширить спектр фармакологического воздействия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Э.В.Баширов, И.И.Куценко, И.О.Князев. Оценка реализации репродуктивной функции после различных органосохраняющих вмешательств при миоме матки // Международный конгресс «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» - Москва, 2011. - С.68-69.
2. Э.В.Баширов, И.И.Куценко, В.В.Артюшков. Оценка эффективности ЭМА при миоме матки // Международный конгресс «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» - Москва, 2011. - С.69-70.
3. Баширов Э.В., Куценко И.И., Черный О.В. Фертильность после различных органосохраняющих вмешательств при миоме матки // Материалы V Регионального научного форума «Мать и дитя» - Геленджик, 2011. - С.181-182.
4. Баширов Э.В., Куценко И.И., Томина О.В. Отдаленные результаты ЭМА при миоме матки // Материалы V Регионального научного форума «Мать и дитя» - Геленджик, 2011. - С.182-183.
5. Э.В.Баширов, М.О.Карпов. Инвазивные методы лечения миомы матки и фертильность // Материалы научной конференции «Репродуктивное здоровье: современные проблемы и пути решения» - Анапа, 2011. – 1С.

6. Э.В.Баширов, М.О.Карпов. Роль ЭМА в лечении миомы матки // Материалы научной конференции «Репродуктивное здоровье: современные проблемы и пути решения» - Анапа, 2011. – 1С.

7. Э.В.Баширов, Г.С.Баширова, Т.А.Аникина. Место лапароскопической окклюзии восходящей ветви маточной артерии в лечении миомы матки // Материалы научной конференции «Репродуктивное здоровье: современные проблемы и пути решения» - Анапа, 2011. – 1С.

8. **Баширов Э.В. Эффективность альтернативных подходов при лечении миомы матки // Вестник Российского университета дружбы народов, серия медицина акушерство и гинекология. – 2011. – №6. – С.263–268.**

9. **Баширов Э.В. Репродуктивная функция женщин после различных органосохраняющих вмешательств при миоме матки // Вестник Российского университета дружбы народов, серия медицина акушерство и гинекология. – 2011. – №6. – С.269–273.**

10. Э.В.Баширов, И.И.Куценко, И.О.Князев. Факторы риска послеоперационных осложнений и рецидивов гиперпластических заболеваний матки после различных органосохраняющих вмешательств // Материалы VI Международного конгресса по репродуктивной медицине - Москва, 2012. – С.57-58.

11. Э.В.Баширов, И.И.Куценко. Вариации инвазивного лечения миомы матки с сохранением фертильности // Материалы X111 Всероссийского научного форума «Мать и дитя» - Москва, 2012. – С.230-231.

12. Э.В.Баширов, И.И.Куценко, И.О.Князев. Роль адаптационных реакций для прогнозирования рецидивов миомы матки после различных органосохраняющих вмешательств // Материалы X111 Всероссийского научного форума «Мать и дитя» - Москва, 2012. – С.231-232.

13. Э.В.Баширов, И.И.Куценко, И.О.Князев. Оценка иммунореактивности для прогнозирования послеоперационных осложнений и рецидивов миомы матки после различных органосохраняющих вмешательств // Материалы X111 Всероссийского научного форума «Мать и дитя» - Москва, 2012. – С.232-233.

14. Э.В.Баширов. Адаптационный профиль женщин после оперативных вмешательств при миоме матки // Материалы V11 Международного конгресса по репродуктивной медицине – Москва, 2013. – С.384-386.

15. Э.В.Баширов. Полиморфизм генов глутатионтрансфераз и предрасположенность к рецидивам миомы матки в сочетании с аденомиозом после хирургического лечения // Материалы V11 Международного конгресса по репродуктивной медицине – Москва, 2013. – С.386-387.

16. Баширов Э.В., Мелконьянц Т.Г., Томина О.В. Перспективы оценки качества жизни после вмешательств при миоме матки // XXVI Международный конгресс с

курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» - Москва, 2013. – С.58-59.

17. Баширов Э.В., Томина О.В., Мелконьянц Т.Г. Оценка качества жизни больных с миомой матки как предиктор минимизации ее рецидивов после органосохраняющих вмешательств с комплексной реабилитацией // XXVI Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» - Москва, 2013. – С.60-61.

18. Баширов Э.В., Куценко И.И., Хорольская А.Е., Хорольский В.А. Мониторинг пациенток после оперативных органосохраняющих вмешательств при миоме матки // Материалы кубанской региональной медицинской конференции «Перинатальные центры: вчера, сегодня, завтра» - Геленджик, 2013. – С.62-63.

19. Баширов Э.В., Куценко И.И., Аникина Т.А., Баширова Г.С. Прогнозирование риска рецидивов миомы матки в сочетании с аденомиозом после хирургического лечения // Материалы кубанской региональной медицинской конференции «Перинатальные центры: вчера, сегодня, завтра» - Геленджик, 2013. – С.64-65.

20. Баширов Э.В., Томина О.В., Мелконьянц Т.Г. Оценка нейрогуморальных реакций для прогнозирования качества жизни после вмешательств при миоме матки // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя» - Москва, 2013. – С.259-260.

21. Баширов Э.В., Мелконьянц Т.Г., Томина О.В. Оптимизация профилактики послеоперационных рецидивов миомы матки в сочетании с аденомиозом // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя» - Москва, 2013. – С.260-261.

22. Баширов Э.В., Томина О.В., Мелконьянц Т.Г. Опыт внедрения реабилитационного курса после органосохраняющих вмешательств при миоме матки // Материалы XXVII Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» - Москва, 2014. – С.139-141.

23. Баширов Э.В., Мелконьянц Т.Г., Карпов М.О. Оценка качества жизни по шкале UFS-QOL после различных методик лечения миомы матки // Материалы XXVII Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» - Москва, 2014. – С.138-139.

24. Макаренко Л.В., Крутова В.А., Кравцова Н.А., Мелконьянц Т.Г., Ефименко А.В., Кравцов И.И., Пирожник Е.Г., Черникова И.В., Титова А.Н., Баширов Э.В., Тютюнникова Н.С. Комплексный подход к хирургическому лечению бесплодных пациенток с миомой матки // Материалы XXVII Международного конгресса с

курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» - Москва, 2014. – С.153-154.

25. Баширов Э.В., Мелконьянц Т.Г., Тютюнникова Н.С. Адаптационный профиль после органосохраняющих вмешательств при миоме матки // Материалы VII Регионального научного форума «Мать и дитя» - Геленджик, 2014. – С.181-182.

26. Крутова В.А., Кравцов И.И., Мелконьянц Т.Г., Баширов Э.В., Ефименко А.В., Макаренко Л.В., Кравцова Н.А., Пирожник Е.Г., Черникова И.В., Титова А.Н., Тютюнникова Н.С. Сравнительная характеристика эффективности применения улипристала с целью предоперационной подготовки к миомэктомии // Материалы VII Регионального научного форума «Мать и дитя» - Геленджик, 2014. – С.231-232.

27. Баширов Э.В., Куценко И.И. О технике лапароскопической окклюзии маточных артерий при миоме матки // Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя» - Москва, 2014. – С.240-241.

28. **Баширов Э.В., Томина О.В., Мелконьянц Т.Г. Эффективность оценки качества жизни больных с миомой матки после органосохраняющих вмешательств // Медицинский вестник юга России. – 2014. – №2. – С.33–37.**

29. **Баширов Э.В., Хорольский В.А., Мелконьянц Т.Г. Профиль адаптационных реакций женщин с миомой матки после органосохраняющих вмешательств // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – №3. – С.24–29.**

30. **Баширов Э.В., Полина М.Л., Дуглас Н.И. Перспективы изучения реакций адаптационно-иммунного спектра после различных технологий лечения миомы матки // Якутский медицинский журнал. – 2014. – №3(47). – С.38–41.**

31. **Баширов Э.В., Куценко И.И., Полина М.Л. Информативность анализа качества жизни после различных технологий лечения миомы матки // Вестник Российского университета дружбы народов, серия медицина. – 2015. – №1. – С.77–84.**

32. Баширов Э.В., Карпов М.О. Опыт проведения миомэктомии // Материалы III региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» - Ростов-на-Дону, 2015. – С.34-35.

33. Баширов Э.В., Мелконьянц Т.Г., Карпов М.О. Миомэктомия и сохранение фертильности // Материалы XXVIII Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» - Москва, 2015. – С.157-159.

34. Баширов Э.В., Куценко И.И. Роль цитокинов в генезе рецидивов миоматозного роста после ЭМА // Материалы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя» - Москва, 2015. – С.19-20.

35. Баширов Э.В. Вариабельность цитокинового профиля при рецидивах миомы матки после ЭМА // Материалы VI Международной конференции «Развитие науки в XXI веке» - Харьков, Украина, 2015. – С.35-40.

36. Баширов Э.В., Деды Т.В., Дуглас Н.И. Исходы различного органосохраняющего лечения миомы матки // Якутский медицинский журнал. – 2015. – №4(52). – С.7–10.

37. Баширов Э.В., Авакимян В.А. Клинический опыт лапароскопической миомэктомии у нерожавших пациенток // Материалы X Юбилейного Международного конгресса по репродуктивной медицине - Москва, 2016. – С.330-331.

38. Баширов Э.В., Мелконьянц Т.Г., Кравцова Н.А. Органосохраняющее лечение миомы матки: с реабилитацией или без нее // Материалы XXIX Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» - Москва, 2016. – С.21-23.

39. Баширов Э.В., Крутова В.А., Мелконьянц Т.Г. Возможности прогнозирования исходов органосохраняющих вмешательств при миоме матки // Медицинский вестник юга России. – 2016. – №2. – С.28–32.

40. Баширов Э.В., Дуглас Н.И. Лапароскопическая окклюзия маточных артерий как этап эффективной технологии лечения миомы матки // Якутский медицинский журнал. – 2016. – №2(54). – С.77–79.

41. Баширов Э.В., Куценко И.И., Мелконьянц Т.Г. Опыт применения самофиксирующихся нитей при лапароскопической миомэктомии // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – №2(157). – С.25–28.

42. Баширов Э.В., Дуглас Н.И. Эффективность использования самофиксирующихся нитей при лапароскопической миомэктомии // Якутский медицинский журнал. – 2016. – №4(56). – С.26–28.

43. Баширов Э.В., Крутова В.А., Бабкина А.В. Опыт оптимизации миомэктомии с эхографическим мониторингом характеристик рубца на матке // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №2.

URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26300>.

44. Баширов Э.В., Чуприненко Л.М., Мелконьянц Т.Г., Ордокова А.А. Результаты исследования особенностей пролиферации миомы матки после органосохраняющих вмешательств // Материалы XXX Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» - Москва, 2017. – С.28-29.

45. Баширов Э.В., Бабкина А.В., Мелконьянц Т.Г., Наумова Н.В. Собственный опыт эхографической оценки рубца на матке после миомэктомии // Материалы

XXX Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» - Москва, 2017. – С.87-89.

46. **Баширов Э.В., Куценко И.И., Крутова В.А., Бабкина А.В. Ремоделирование рубца на матке после миомэктомии и роль доплерометрии в его оценке // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. – №4(24). – С.22–26.**

47. **Крутова В.А., Баширов Э.В., Чуприненко Л.М., Тарабанова О.В., Ордокова А.А. Опыт ведения пациенток с миомой матки и бесплодием // Доктор.Ру. – 2017. – №9(138). – С.18–22.**

48. **Баширов Э.В., Некрасов А.С., Симовоник А.Н. Исходы малоинвазивных технологий лечения миомы матки // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №6; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27337>.**

49. **Тарабанова О.В., Крутова В.А., Коваленко Я.А., Мелконьянц Т.Г., Баширов Э.В., Ордокова А.А., Титова А.Н. Опыт органосохраняющих операций у пациенток с миомой матки // Доктор.Ру. – 2017. – №13–14(142–143). – С.12–18.**

50. **Баширов Э.В., Чуприненко Л.М., Крутова В.А. Пролиферативная активность и экспрессия рецепторов стероидных гормонов как предиктор рецидива лейомиомы после органосохраняющих вмешательств // Медицинский вестник северного кавказа. – 2018. – Т.13, №1.1. – С.35–38.**

Список используемых сокращений:

ММ – миома матки

ЭМА – эмболизация маточных артерий

ЛСО ВВ МА – лапароскопическая окклюзия восходящих ветвей маточных артерий

ГПМ – гиперпластические процессы матки

ГПЭ – гиперпластические процессы эндометрия

ПЭС – постэмболизационный синдром

МРТ – магнито-резонансная томография

КЖ – качество жизни

АР – адаптационные реакции

ЦДК – цветное доплеровское картирование

ЛТМ – лапаротомическая миомэктомия

ЛСМ – лапароскопическая миомэктомия

РДВ – раздельное диагностическое выскабливание

РК – реабилитационный курс