

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования Кубанский государственный медицинский университет

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

Диссертация

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
д.м.н., профессор, Куценко И.И.

Волгоград – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

	ОГЛАВЛЕНИЕ	1
	ВВЕДЕНИЕ	3
	ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ, ТЕХНОЛОГИЯХ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ И ЕЕ СОЧЕТАНИЯ С АДЕНОМИОЗОМ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВ	36
1.1	Этиология и патогенез миомы матки, ее сочетания с аденомиозом	36
1.1.2	Морфологические и иммуногистохимические особенности миоматозных узлов и эндометрия при миоме матки и ее сочетании с аденомиозом	39
1.1.3	Иммунологические аспекты регуляции миоматозного роста и ее сочетания с аденомиозом	44
1.1.4	Генетические детерминанты аденомиоза в сочетании с миомой матки (семейство глутатион-S-трансфераз M1,T1,P1)	46
1.2	Диагностика миомы матки и ее сочетания с аденомиозом	48
1.3	Эффективность различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом, рецидивы заболеваний	49
1.4	Качество жизни после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом	61
1.5	Фертильность после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом	63
	ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН	66
	ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ МИОМЫ МАТКИ И ЕЕ СОЧЕТАНИЯ С АДЕНОМИОЗОМ	83
3.1	Результаты лабораторных исследований	84
3.2	Сравнительный анализ результатов сонографии, гистероскопии и МРТ	86
3.3	Результаты комплексного микробиологического исследования	91
3.4	Результаты гистологического исследования биоптатов миоматозных узлов	94
3.5	Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов миоматозных узлов	98
3.6	Анализ факторов риска рецидивов миоматозного роста различного генеза – истинного и «ложного»	111
	ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА В ИСХОДЕ РАЗЛИЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	117

	ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ И ЕЕ СОЧЕТАНИЯ С АДЕНОМИОЗОМ	
4.1	Результаты исследований реакций адаптационного профиля после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом	117
4.2	Результаты оценки иммунореактивности до и после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом	122
4.3	Результаты оценки уровня цитокинов до и после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом	135
4.4	Результаты оценки вагинального биоценоза до и после различных технологий лечения	137
4.5	Результаты исследования генов глутатионтрансфераз в выборке с миомой матки и ее сочетанием с аденомиозом	138
	ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ И ЕЕ СОЧЕТАНИЯ С АДЕНОМИОЗОМ	142
5.1	Особенности ведения интра- и раннего послеоперационного периода после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом	142
5.2	Особенности тактики ведения после эмболизации маточных артерий	150
5.3	Анализ исходов различных технологий дифференцированного выбора лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом с выявлением дефектов тактики ведения	154
5.4	Анализ отдаленных исходов дифференцированного выбора органосохраняющих методов лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом	187
5.5	Качество жизни после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом	198
5.6	Результаты реализации репродуктивной функции после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом	209
	ГЛАВА 6. НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВОВ МИОМАТОЗНОГО РОСТА И ЕГО СОЧЕТАНИЯ С АДЕНОМИОЗОМ	211
6.1.	Факторы риска рецидивов миомы матки и ее сочетания с аденомиозом	211
6.2	Модель прогнозирования рецидивов миомы матки и ее сочетания с аденомиозом и оценка ее эффективности	213
	ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	217
	ВЫВОДЫ	255
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	259
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	265
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	267

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность 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 [243,254]. Традиционные устои оперативной гинекологии существенно видоизменились с появлением технологических новинок: конкуренцию радикальной гистерэктомии составляют органосохраняющие малоинвазивные эндоскопические и эндоваскулярные вмешательства [278].

Подобное изобилие в отсутствие оптимальных критериев доступа и объема оперативного вмешательства стало предметом конфронтационных воззрений об эффективности каждой технологии лечения [242,248].

Приоритетности лапароскопических миомэктомий при субсерозной ММ противостоят устойчиво высокие показатели разрывов матки в родах по рубцу, указывая на необходимость стратификации выбора технологии лечения с учетом репродуктивных планов [247,261]. По определению, таковой выбор базируется на ряде факторов: симптомы, размеры и локализация опухоли, количество миоматозных узлов, желание пациентки сохранить матку и репродуктивную функцию. 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 [160,296]. К неблагоприятным аспектам лапароскопической миомэктомии (ЛСМ) относят риск диагностических «упущений»: невозможность удаления невизуализируемых миоматозных узлов сопряжена с прогрессирующим в дальнейшем ростом – в сравнении с лапаротомией.

Вопреки обнадеживающим результатам, сохраняется спорное мнение об условно «неагрессивных», основанных на ишемизации тканей, способах лечения ММ – эмболизации маточных артерий (ЭМА) [249]. 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 [259,260].

Дефицит и противоречивость информации о безопасности и эффективности современных методик делает затруднительным продуктивное использование возможностей малоинвазивной хирургии, требует детального анализа принципов, преимуществ, недостатков и рисков технологий, направленных на устранение или сокращение перфузии в тканях миомы матки [141,197,200,248,280]. Совершенствование стратегии ЭМА свело риск осложнений к минимуму, однако мнения об отдаленных исходах ее противоречивы [239].

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 [249]. Предложения об альтернативных ЭМА методах при неудовлетворительном уменьшении объема матки и рецидивах ММ инициированы сообщениями о риске перфорации артерий, эндометрите, сепсисе при субмукозных узлах [276].

Предметом недостаточного освещения остаются эффективность и безопасность ЭМА при подслизистой и субсерозной локализации узлов миомы, как и ее альтернативность гистерорезекции или ЛСМ [230,233,237,264,265,289]. 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 [281].

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 [84,148].

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 [217,220]. 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 [280,284].

Сообщения о случаях необратимого исключения функции яичников объясняют дискуссионность аспектов воздействия ЭМА на овариальную и детородную функцию женщин в сравнении с остальными вмешательствами [240,275,280].

Ряд исследователей полагает временную лапароскопическую окклюзию маточных артерий (ЛСО МА) перспективной и не имеющей побочных эффектов технологией лечения [178,285]. Преимуществом ее считают большую деваскуляризацию и сокращение объема опухоли в сравнении с ЭМА, которой при низкой частоте рецидивов миоматозного роста приписывают выраженный болевой синдром в постинвазивном периоде [285].

Неоднозначность рисков реализации репродуктивной функции обусловлена данными о приоритете миомэктомии при заинтересованности женщин в беременности, как и рисках репродуктивных потерь после ЭМА [10,193,270]. 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 [272].

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 [214,282].

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 [294,295]. Вопрос о предикции рецидивов миоматозного роста, особенно при сочетанных гиперпластических процессах – эндо- и миометрия остается дискуссионным – с позиций молекулярно-биологических характеристик [263,269].

Сообщения о корреляции гистотипов опухолевого роста с особенностями кровоснабжения требуют изучения характерных им особенностей морфометрии сосудов и иммуногистохимии (ИГХ)[101]. Малочисленность данных о вариабельности экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в строме и эпителии эндометрия, маркеров пролиферации после ЭМА указывает на необходимость сопоставления активности молекулярно-биологических процессов в тканях матки, особенно – сочетании ММ с аденомиозом или гиперплазией эндометрия [68,72,226]. Представления о морфоструктурных и иммуногистохимических особенностях ММ позволят стратифицировать контингент по группам риска с выделением «истинного» и «ложного» фенотипов миоматозного роста [88]. Актуален вопрос корреляции микробной обсемененности миоматозных узлов с генезом рецидивов «ложного» миоматозного роста, макро- и микроскопических характеристик опухоли [86].

Анализ рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом после органосберегающих технологий лечения представляется эффективным при учете всех факторов риска – от молекулярно-биологических особенностей опухоли и состояния тканей матки до аспектов лечебно-диагностического характера, с управляемой коррекцией на всех этапах периоперационного периода. Потребность в расширении объема диагностического поиска с целью оптимизации дифференцированного выбора технологии лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом базируется на неоднозначности данных эхографии, гистероскопии и магнито-резонансной томографии (МРТ), констатации погрешностей выявления субмукозной ММ, аденомиоза и сопутствующих заболеваний органов малого таза [20,200].

Обсуждается прогностическая значимость влияния ЭМА на миометриальную и миоматозную перфузию, оцениваемую по доинтервенционной МРТ с расчетом объема вероятной редукции опухоли, наряду с обусловленностью исходов спектральными характеристиками маточного кровотока и наличием сосудистых аномалий матки [228,290].

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 [7,21].

Мнения о влиянии ЭМА на состояние эндометрия неоднозначны – с позиций вероятности рисков рецидивов и возможности последующей реализации фертильности – от целесообразности удлинения догестационных сроков с целью реабилитации после агрессивного воздействия – до сохранения его интактности [133,295,301]. Представляется перспективной комплексная оценка прогнозирования осложнений различных технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом на основании анализа особенностей иммунологического статуса, типа иммунореактивности, цитокинового и адаптационного профиля в периоперационном периоде [174].

Многочисленность сообщений о генетической детерминации активного эндометриоидного роста контрастирует с отсутствием корреляции между молекулярно-биологическими маркерами заболевания и дифференцированным выбором органосохраняющих технологий лечения [174,184,251].

Малодоступны данные о предикции рецидивов миоматозного роста на основании интегральной оценки качества жизни (КЖ) после различных вмешательств в динамике [74,192].

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 [17].

Отсутствие систематизированного подхода при ведении женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом, противоречивые данные об исходах лечения в зависимости от дифференцированного выбора технологии, последующем КЖ оставляют открытым вопрос о долгосрочности послеоперационного результата, оптимальном объеме до и послеоперационного обследования, целесообразности реабилитационных мероприятий, следовательно, возможности сохранения фертильности [195].

Оптимизация лечебно-диагностических подходов при ММ и ее сочетании с аденомиозом представляется перспективной стратегией сокращения их рецидивов, минимизации перехода к радикальным вмешательствам – с позиций выявления и коррекции факторов риска наряду с совершенствованием оперативно-манипуляционных навыков.

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 диагностики 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 с 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 персонификации 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, в том числе структурном подразделении ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России – Клинике.

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

Стратификация женщин по группам осуществлялась проспективно по итогам комплексного клинико-инструментального обследования, позволяющего диагностировать «Лейомиому 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:

- Лапаротомическая миомэктомия (ЛТМ)(n=267)
- Лапароскопическая миомэктомия (ЛСМ) (n=284);
- ЭМА (n=124);
- Лапароскопическая окклюзия ВВ МА (n=73), 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).

Выявляли факторы риска рецидивов миоматозного роста, изолированного и в сочетании с аденомиозом, характер сопутствующих нарушений репродуктивного здоровья, предикторы неблагоприятных исходов различных технологий лечения. Дифференциация лечебно-диагностических подходов проводилась на основании алгоритмированного комплексного обследования с выделением групп риска рецидивов миоматозного роста – избыточной пролиферативной активности тканей матки и с высоким инфекционным потенциалом, учетом биометрических характеристик опухолей.

Итогом диссертационного исследования стала разработка патогенетической модели рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом, алгоритма персонализации лечебно-диагностических подходов на основании стратификации по группам риска, 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 на участие в исследовании.

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

Научно-статистическая программа исследования включала в себя сбор статистического материала и регистрацию данных медицинской документации, разработку критериев включения и исключения из исследования, математико-статистическую обработку полученных данных, анализ и обобщение полученных результатов.

В соответствии с поставленными целью и задачами разработана программа, предусматривающая:

- клинические, инструментальные (сонография, доплерометрия с ЦДК, тазовая ангиография, гистероскопия),
- лабораторные: микробиологические, морфологические, иммуногистохимические, оценка иммунологического профиля (адаптационных реакций – реакций хронического стресса (РХС), тренировки (РТ), спокойной активации (РСА) и повышенной (РПА), иммунореактивности и цитокинового профиля (интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-2 (ИЛ-2), Fas-L (Fas-лиганд) и интерферона- γ (ИНФ- γ)),
- генетические исследования полиморфизмов глутатионтрансфераз GSTP1, GSTT1, GSTM1,
- оценка КЖ по шкале UFS – QOL,
- математическую обработку массива полученных данных (таблица 1).

Таблица 1 – Методики исследования в выборке женщин с гиперпластическими заболеваниями матки до и после различных технологий лечения

Методы исследования	N
Клинико-статистический анализ	748
Гормональное исследование (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, АМГ) – после ЛСО ВВ МА и ЭМА	124+73
Кольпоскопия расширенная	748
Сонографическое исследование органов малого таза, цветное доплеровское картирование (ЦДК), 3 D доплерометрия	748
Тазовая ангиография	74
Гистероскопия	332
Комплексное микробиологическое исследование (флора+биоценоз влагалища;	748

бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала, эндометрия)	
Гистологическое исследование биоптатов эндометрия, удаленных миоматозных и аденомиозных узлов	748
Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам коллагену, виментину, Ki-67 в миоматозных узлах, морфометрия сосудов узлов, морфометрия сосудов Исследование экспрессии рецепторов к гормонам в строме и железах эндометрия неизмененном миометрии (ER, PR, Ki-67)	220
Исследование полиморфизмов GSTP1, GSTT1, GSTM1 (рецидивы миомы матки и ее сочетанием с аденомиозом)	70
Иммунологический блок: Оценка иммунореактивности - содержания эмбриотропных аутоантител — «Эли-П-тест»	220
Оценка адаптационных реакций (РСА, РПА, РТ, РХС)	748
Исследование цитокинового профиля (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- γ , Fas-L)	220
Оценка качества жизни по опроснику UFS – QOL	748

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общеклинические

Согласно пунктам разработанного опросника для женщин с ГПМ, выясняли данные анамнеза: социальный статус, наследственность, возраст менархе, особенности менструальной функции, совокупность перенесенных заболеваний (инфекционных, экстрагенитальных, гинекологических), оперативных вмешательств на органах малого таза и экстрагенитального порядка, контрацептивное поведение, паритет и исходы беременностей, характер гинекологических заболеваний.

Анамнез: выясняли жалобы и предполагаемую длительность заболеваний, лечение (консервативное или оперативное) и его эффективность.

Общий осмотр включал оценку типа телосложения, оволосения гормональнозависимых областей, антропометрических данных, состояния кожного покрова и слизистых.

Антропометрический профиль оценивали с помощью индекса массы тела (ИМТ) по Кетле (кг/рост, м²):

ИМТ <25,0 — нормальная масса тела;

25,0-30,0 — избыточная масса тела;

30,0-34,9 — ожирение I степени,

35,0-39,9 — ожирение II степени,
>40,0 кг/м² — ожирение III степени.

Гинекологическое исследование проводили по стандартной методике, по показаниям — ректовагинальное.

2.2.2. Специальные методы исследования

Объем предоперационного обследования соответствовал акушерско-гинекологическим стандартам и предполагал: клинико-лабораторное, консультации терапевта, анестезиолога, по показаниям — других специалистов.

Экстрагенитальную заболеваемость в выборке женщин анализировали по данным медицинской документации (выписки из амбулаторных карт, историй болезни, эпикризов, заключений лабораторно-инструментальных исследований).

Комплексное дооперационное обследование предусматривало объем, уточняющий репродуктивное здоровье женщин с ГПМ: стандартное клинико-лабораторное, ультразвуковое исследование с доплерографией и ЦДК, гистероскопию, раздельное диагностическое выскабливание по показаниям, в остальных случаях — пайпель-биопсию эндометрия, морфологическую верификацию соскоба слизистой матки, лечение хронических персистирующих воспалительных заболеваний гениталий, по показаниям (обострение хронического воспалительного процесса гениталий с выделением инфектов с диагностически значимым титром) — антимикробную терапию.

Показания для оперативного лечения:

рост ММ, сочетание с ММ аденомиоза, сочетание с ММ бесплодия и невынашивания беременности, мено- и метроррагии, отсутствие эффекта от консервативной терапии.

Объем оперативного вмешательства определялся возрастом пациентки, характером опухолевых образований матки, наличием изменений шейки матки и придатков.

Показания к ЭМА: симптомная миома матки; наличие миоматозных узлов субмукозной, субсерозной и субсерозно-интрамуральной локализации, изолированных и множественных, при размерах матки от 7 до 14 недель беременности; технические сложности и неоправданная травматичность миомэктомии; выбор женщины.

- ЭМА проводили по стандартной методике из типичного доступа, с предварительным ангиографическим исследованием, сонографией узлов, доплерометрией; в качестве эмболов использовали частицы поливинилалкоголя (ПВА) размерами от 350 до 900 или гидрогеля (ААА-Компани, Россия). Блок ангиографических исследований для уточнения особенностей кровоснабжения матки проводили в рентгеноперационной: аортографию субренального отдела брюшной аорты (состояние яичниковых артерий), тазовую аортографию (состояние подвздошных артерий и матки). Технология двустороннего эндоваскулярного вмешательства: чрескожную пункцию и катеризацию бедренной артерии осуществляли через правый односторонний доступ. Дальнейшие этапы: введение в МА и установка катетера дистальнее влагалищной ветви МА, перемещение в субренальный отдел аорты с целью эмболизации контрлатеральной МА.

Контроль эффективности процедуры ЭМА – повторная ангиография.

При наличии сосудистых маточно-яичниковых анастомозов выполняли: дискретное введение эмболов (цилиндрических) диаметром 700-900 нм с целью их попадания в проксимальный отдел анастомоза, в отдельных случаях – аортографию и селективную микрокатетеризацию осуществляли через яичниковые артерии.

К выбору доступа для миомэктомии (лапароскопия или лапаротомия) подходили индивидуально, руководствуясь как объективными, так и субъективными факторами. Центрипитальный рост узла, интерстициальная или перешеечная локализация, близость к сосудистым пучкам, множественный рост и большие размеры, а также общепринятые противопоказания для лапароскопии – предполагали традиционное

чревосечение. Единичные миоматозные узлы, субсерозные узлы независимо от их размеров, преобладание субсерозного компонента над интерстициальным при множественных комбинированных узлах – послужили поводом выбора эндоскопической хирургии. В спорных случаях при сочетанных критериях решающими факторами являлась заинтересованность женщины в сохранении репродуктивной функции.

- **Лапаротомию и лапароскопию** проводили традиционно, в условиях эндотрахеального наркоза или спинномозговой анестезии. Техника миомэктомии существенно не отличалась в зависимости от доступа и включала следующие этапы: рассечение серозы и миометрия над узлом в наиболее выступающей его части и по возможности максимально отдаленно от придатков и сосудистых пучков; вылушивание миоматозного узла без псевдокапсулы путем жесткой фиксации и тракций узла десяти миллиметровыми пулевыми щипцами с постепенным «снятием» с него миометрия. Далее осуществляли точечную коагуляцию кровоточащих сосудов с помощью биполярной коагуляции; ушивание послеоперационного дефекта отдельными серозно-мышечными швами с захватыванием дна раны для профилактики гематом в миометрии и формирования полноценного рубца, экстракорпоральным завязыванием узлов; извлечение удаленной опухоли из брюшной полости путем морцелляции в герметичном контейнере.

Отличительными особенностями при удалении узлов аденомиоза являлись отсутствие псевдокапсулы и невозможность четкой дифференцировки тканей - иссечение проводилось в пределах здоровых тканей, тем не менее зачастую окончательный диагноз (узловая форма аденомиоза) устанавливался только после патоморфологического исследования.

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 (предварительная аквапрепаровка узла от псевдокапсулы).

Для гидропрепаровки использовали упрощенную и адаптированную для гинекологии версию раствора Кляйна (в оригинальной версии используют в пластической хирургии): адреналин гидрохлорид в минимальной концентрации на физиологическом растворе (обеспечивает снижение кровопотери и вероятности образования остаточных гематом; аквапрепаровку – расслоение псевдокапсулы и миоматозного узла за счет физиологического раствора, как следствие – облегчение энуклеации). Введение – веерообразное, через несколько вколов, с помощью эндоскопической пункционной иглы, частично – в область основания узла.

Интраоперационно перед миомэктомией осуществляли адгезиолизис, сальпингостомию, деструкцию эндометриоидных гетеротопий на тазовой брюшине и яичниках, проверку проходимости маточных труб, мобилизацию и восстановление нормальной анатомии органов малого таза.

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 лигирования маточных артерий, направленной на гиповаскуляризацию миометрия. Рассматривали данный метод как самостоятельный (альтернатива ЭМА) и как кровосберегающий этап при лапароскопической миомэктомии. К преимуществам собственной методики относятся простота исполнения, быстрота (длительность в среднем 3-5 минут) и безопасность (в отличие от окклюзии внутренних подвздошных или маточных артерий, в данном случае риск кровотечения или ранения мочеточников сведен к минимуму).

Процедуру с обеих сторон проводили путем формирования «окна» в бессосудистой зоне широкой связки матки на 1-1,5 см выше предполагаемого деления маточной артерии на восходящую и нисходящую ветви, мобилизации сосудов с последующей их коагуляцией или клипированием. Процедура позволяет сократить, но не полностью ограничить приток крови к телу матки, что подтвердилось при проведении ультразвукового исследования с ЦДК в послеоперационном периоде.

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

I – после лапаротомической миомэктомии (ЛТМ)((n=216) и РК,

II – ЛТМ и без РК (n=51),

III – лапароскопической миомэктомии (ЛСМ) и РК (n=248),

IV – ЛСМ и без восстановительных мероприятий (n=36),

V – ЭМА и РК (n=108),

VI – ЭМА без реабилитации (n=16).

VII – ЛСО ВВ МА и РК (n=59),

VIII – ЛСО ВВ МА без реабилитации (n=14).

Комплексная реабилитация после различных технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом предусматривала:

- профилактику спайкообразования (лонгидаза 3000 МЕ в суппозиториях или внутримышечно №10),
- иммунокоррекцию (в зависимости от характера нарушения неспецифической резистентности применяли индукторы эндогенного интерферона – Галавит, Генферон (1 млн ЕД в прямую кишку № 20), УФО аутокрови №7-10),
- антиоксиданты (токоферола ацетат 200 мг ежедневно в течение месяца), гепатопротекторы (эссенциале 2 капсулы три раза в день – три недели),
- дезагреганты (курантил 75 мг 2 раза в день в течение трех недель),

- патогенетическое лечение заболеваний эндометрия (противорецидивное, курсы противовоспалительной терапии при ХВЗОМТ),
- восстановление вагинального нормоценоза (гинофлор Э, нормофлорины, примадофилус, Нарине-форте);
- озонотерапия (внутривенное капельное введение озонированного физиологического раствора 200 мл, с концентрацией озона 1,2–1,4 мг/л № 3-6);
- крайне высокочастотная терапия (КВЧ) в проекции матки и придатков, 30 мин сеанс, №10, в сочетании с интерференционными токами и магнитотерапией.

Для профилактики рецидива роста миоматозных узлов/и аденомиоза назначали:

- с учетом сопутствующих дисгормональных заболеваний гормонозависимых органов и заинтересованности в реализации репродуктивной функции агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ) (гозерилин, трипторилин) в течение 3-6 месяцев,
- внутриматочную левоноргестрелвыделяющую депо-систему «Мирена»,
- низкодозированные гормональные контрацептивы и диеногестсодержащие препараты (Жанин, Визанна).

На санаторно-курортном этапе медицинской реабилитации на базе федеральных и внутренних курортов применяли:

- процедуры климатотерапии в щадяще-тренирующем режиме (аэро- и гелиотерапия), морские купания (на базе здравниц Черноморского побережья Кавказа);
- дифференцированную в зависимости от гормонального фона и сопутствующих заболеваний бальнеотерапию (сероводородную или йодобромную) в виде общих ванн и влагилицных орошений;
- индивидуально подобранные режимы приема лечебных минеральных вод;

- аппаратную физиотерапию (КВЧ- и лазеротерапия, сочетанное физиотерапевтическое воздействие).

С целью коррекции гиперэстрогении после миомэктомии рекомендовали санаторно-курортное лечение в здравницах Краснодарского края:

- на курорте «Горячий ключ» – йодобромные минеральные воды (скважина № 103/2);
- курорт Ейск – высокоминерализованные хлоридно-натриевые йодобромные воды;
- курорт Хадыженск и санатории Апшеронского района – минеральные воды средней и малой минерализации, гидрокарбонатно-хлоридные натриевые, слабощелочные, йодные, борные.

Оценка эффективности технологий лечения через 3, 6, 9, 12 месяцев:

Изучали: динамику жалоб (анкетирование с учетом симптоматики, характеристик менструальной функции, наступления аменореи – транзиторной или вследствие перименопаузальных изменений, возможности их коррекции), данных гинекологического осмотра, сонографического исследования с доплерометрией и ЦДК, МРТ.

Состояние эндометрия оценивали при гистероскопии и пайпель-биопсии, визуализации патологических зон – аспирации слизистой матки с гистологическим исследованием удаленного материала.

Для ЭМА и ЛСО ВВ МА дополнительно уточняли объем деваскуляризации в миоматозных узлах и очагах аденомиоза.

Используемые в динамике методы наблюдения после различных технологий лечения ГПМ:

- сонография органов малого таза с доплерометрией и ЦДК, магнитно-резонансная томография; особенно – после ЭМА и ЛСО ВВ МА как изолированному этапу – в динамике наблюдения,
- оценка вагинального биоценоза – через месяц,
- сывороточной иммунореактивности по ЭЛИ-П-тесту, профиля цитокинов и адаптационных реакций через один и 3 месяца,

- степени тяжести состояния по модифицированному американской ассоциацией акушеров-гинекологов опроснику качества жизни UFS – QOL больных ММ – через три, шесть и 12 месяцев после лечения.

2.2. Лабораторно-инструментальные методы исследования

- Кольпоскопия – простая и расширенная (кольпоскоп Olympus), цитологическое исследование (Пап-тест).

- Комплексное микробиологическое исследование (микроскопия вагинального мазка на флору (окраска по Грамму), посев цервикального отделяемого на флору+чувствительность к антибиотикам), полимеразная цепная реакция (ПЦР-исследование) на предмет наличия инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), набор реагентов «ДНК-технологии» (Москва). Биоценоз влагалища оценивали с учетом критериев R. Amsel et al. (1983). Показанием для назначения элиминационной терапии считали титр условно-патогенных инфектов более 10^4 степени (КОЕ/мл).

Микробиологическое исследование биоптата эндометрия проводили в аэро/ анаэробных условиях культивирования с определением чувствительности к антибиотикам.

Забор биоптатов миоматозных узлов площадью до 0,5 см в диаметре проводили интраоперационно, помещали в пробирки типа Эппендорф с 1 мл тиогликолевого буфера, с последующей немедленной доставкой для оценки их инфицирования (*Ureaplasma urealyticum*, *Chlamidia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*).

- Гормональное исследование (до и после ЭМА) – уровень ФСГ, ЛГ, эстрадиола (Е2). Диагностика осуществлялась методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих диагностических наборов и анализаторе «Амерлайт» (Амеркард, Россия).

- **Сонографическое исследование** органов малого таза с ЦДК – выполняли на аппарате Voluson E 6 с применением конвексных датчиков 3,5-5,0 МГц и вагинальных 5,0–7,5 МГц – до операции, в процессе ЭМА, после различных технологий лечения: через 1,3,6,9 и 12 месяцев лечения.

Объем обследования: положение, размеры матки, состояние эндо- (эхогенность, структура, толщина (М-эхо)) и миометрия, оценка толщины стенок матки, количества и локализации миоматозных узлов, наличия очагов аденомиоза; состояния яичников (размеры и структура, объем, толщина капсулы, фолликулярный аппарат).

Объем тела матки и миоматозных узлов вычисляли по формуле: $0,523 \times (A \times B \times C)$, где А — продольный, В — переднезадний, С — поперечный размеры (функция Volumen в режиме двойного окна).

Ультразвуковое (УЗИ) исследование использовали интраоперационно с целью контроля состояния стенок матки при электрохирургической энуклеации субмукозных узлов 2 типа, особенно – в дне матки.

При ЦДК изучали локусы васкуляризации, особенности кровоснабжения миоматозных узлов (интра- и перинодулярный – внутри и в капсуле соответственно), доплерометрии – фиксировали показатели кровотока в артериях по периферии, внутри миоматозных узлов, в МА и яичниковых артериях.

Количественно определяли: максимальную скорость кровотока ($V_{\max}$), минимальную ($V_{\min}$), индекс резистентности (IR), пульсационный индекс (PI), систоло-диастолическое отношение (СДО) – в первую фазу м.ц.

Ультразвуковой мониторинг рубца на матке с ЦДК и доплерометрией осуществляли при помощи сканеров высокого и экспертного класса с использованием трансабдоминального и трансвагинального датчиков с частотой 3,5 и 7 МГц через три и шесть месяцев после оперативного лечения на 10-12 день менструального цикла. Общее усиление эхосигнала при ультразвуковом исследовании позволило повысить информативность исследования, более точно оценить контур матки, особенно в проекции послеоперационного рубца.

• **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) - жестких гистероскопов типа Hamou I (30°) и Hopkins II (30°) (Karl Storz GmbH & Co, ФРГ) с наружным диаметром 5 мм. Раствор подавали с помощью помпы Hamou Endomat (Karl Storz GmbH&Co, Германия).

Оценивали: структурные особенности полости матки, цвет, толщину, складчатость, гиперплазию и полипы эндометрия (ПЭ), подслизистые миоматозные узлы, эндометриоидные очаги (по гистероскопической классификации Г.М. Савельевой (2001)).

С целью исключения эндометриальной патологии выполняли раздельное диагностическое выскабливание стенок матки с последующим морфологическим исследованием.

Гистерорезекцию в процессе экспульсии миоматозных узлов выполняли биполярным электродом («Versopoint», США) и гистерорезектора фирмы «Storz» (Германия).

- Проводили **морфологическое исследование** эндометрия, полученного при раздельном диагностическом выскабливании матки и удаленных миоматозных и/или аденомиозных узлов. После миомэктомии с целью оценки состояния эндометрия через 6 месяцев выполняли пайпель-биопсию (в зависимости от результатов сонографического исследования – на 7-9 день или 20-22 день менструального цикла).

Операционный материал изучали макроскопически: диаметр удаленного узла (узлов), консистенцию, цвет новообразования. Проводили вырезку кусочков ткани: из узлов диаметром до 2 см брали 1 фрагмент ткани, более 2 см по 1 кусочку на каждый сантиметр диаметра из центральных и периферических отделов образования. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина 24 часа. В гистопроцессоре карусельного типа осуществляли дегидратацию и пропитывание парафином тканей в течение 8

часов. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 5 мкм, окрашивали гематоксилином Майера и 1% раствором эозина, пикрофуксином по Ван-Гизон с последующей световой микроскопией.

Определяли гистологический тип новообразования, проводили подсчет зоны гиалиноза (фиброза) в % от общей площади среза. Исследование гистологических препаратов выполняли на световом микроскопе Axio Scope A.1. Karl Zeiss (Германия) при увеличении от x50 до x1000.

• **Иммуногистохимическое исследование** проводили по стандартной методике с учетом рекомендаций производителей (двойные антитела и мультимерную безбиотиную систему детекции REVEAL (Spring BioScience, США) для визуализации антигена). Срезы ткани толщиной 3 мкм монтировали на предметные стекла, покрытые поли-L-лизин (Sigma), затем депарафинизировали и демаскировали в РТ-модуле (PT Module Thermo Scientific) с 0,01 М-цитратным буфером pH 6,0 в течение 15 минут при 97°C. Для ИГХ-й реакции ручным методом использовали разведенные, готовые к применению моноклональные антитела к рецепторам эстрогенов (ER- α , clon SP-1), прогестерона (PR, clon SP-2), белку Ki-67 (Ki-67 clon SP-6), виментину (Vimentin, clon SP20), коллагену IV типа (collagen type IV) Spring BioScience (США). Позитивный контроль ставили с помощью гистологических препаратов с известной положительной реакцией указанных антител, негативный контроль - исключая первичные антитела. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 1 мин.

Пролиферативную активность удаленных узлов ММ оценивали путем подсчета числа митозов в гладкомышечных клетках (при окрашивании гематоксилином и эозином) и вычисления процента ядер, позитивно окрашенных антителами к белку Ki-67. Для вычисления индекса Ki-67 использовали иммерсионную систему микроскопа (увеличение x1000). В 10 полях зрения с учетом фокусов пролиферации опухоли («горячие точки»), подсчитывали количество окрашенных ядер в мышечных клетках, принимая за среднее количество всех клеток в поле зрения - 200. Конечный результат

выражали в процентах. Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли на микроскопе Axio Scope A.1, используя цифровую камеру AxioCam ERc5s (CarlZeiss, Германия).

Оценку сосудистого русла в удаленных узлах миомы проводили с помощью модульного программного обеспечения Zen 2012 (blue edition). Интерактивные измерения проводили в базовой программе. Измеряли: площадь просвета сосудов, периметр, толщину стенок. Полученные значения суммировали в таблицах, данных и обрабатывали с помощью программ табличных расчетов.

• **Исследование сывороточной иммунореактивности** осуществляли на основании «ЭЛИ-П-Теста» (ELISA-detected Probably of pathology) иммуноферментного анализа количества и аффинности отдельных эмбриотропных аутоантител, взаимодействующих с белками–регуляторами эмбриогенеза (S100, MP – 65, ACBP и ОБМ).

Определяли антитела к антигенам (белки):

S-100 (регуляция миграции нейробластов головного и спинного мозга и их функциональной дифференцировки),

MP-65 (мембранный интегриновый белок регуляции межклеточной адгезии),

ACBP 14/18 (кислый белок, связан с хроматином, участвует в регуляции экспрессии генов),

ОБМ (основной белок миелина, обеспечивает регуляцию созревания нервных волокон и гемопоэтических клеток).

Диагностическое обеспечение: наборы «ЭЛИП-П-Тест» (ООО «Биофарм-тест»). Используемые критерии:

- нормореактивность – при интенсивности реакции сыворотки с любым из изучаемых белков-антигенов в 5-40% от интенсивности эталона;
- гиперреактивность – 41% и более;
- гипореактивность – нижние значения нормы реакции.

Постановка реакций:

- к сорбированным в лунках планшета антигенам 1, 2, 3 и 4, после добавления разведенных контрольной сыворотки и анализируемых проб сыворотки крови и их инкубации устанавливается равновесие между связанными и свободными антителами к соответствующим антигенам;
- после удаления содержимого лунок и внесения в них раствора конъюгата кроличьих антител к IgG человека с пероксидазой хрена на связанных антителах происходит сорбция молекул конъюгата в количестве, прямо пропорциональном количеству связавшихся антител;
- после удаления избытка несвязанного конъюгата выполняют ферментативную реакцию для определения активности пероксидазы (в составе конъюгата). Оценка проводится фотометрически при длине волны 492 нм, рассчитывается иммунореактивность АТ в пробах (%).
- Оценку содержания сывороточных цитокинов проводили на базе отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии ЦНИЛ ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Твердофазным иммуноферментным методом с использованием тест-наборов «ЗАО Вектор-Бест» (Новосибирск) на иммуноферментном анализаторе ASCENT (Финляндия) оценивали содержание в периферической крови интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-2 (ИЛ-2), Fas-L и ИНФ- γ .

В основу указанного метода положен принцип «сэндвич-варианта», для реализации которого используются два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-2, ИЛ-10, РАИЛ. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренней поверхности лунок) для взаимодействия с исследуемым цитокином, второе имеет на своей поверхности антитела, меченные при добавлении к раствору конъюгата, и специфично связываются с ним. Количество связавшегося конъюгата, определяющего интенсивность развития окраски в каждой лунке, было пропорционально количеству определяемого цитокина в исследуемых образцах. Первые антитела вносились в каждую лунку по 200 мкл с

последующей инкубацией в шейкере при 37°C в течение 2 часов. Далее вносили блокирующий буфер с последующей промывкой. Сыворотку новорожденных вносили в лунки в объеме 200 мкл, и далее инкубировали в шейкере 2-2,5 часа с последующим промыванием. Раствор вторых антител вносили в лунки по 200 мкл с инкубацией в шейкере при комнатной температуре с последующим промыванием и внесением конъюгата в том же количестве. Далее добавляли субстратную смесь (ортофенилендиамина) с последующей инкубацией и внесением стоп-реагента в количестве 50 мкл на лунку. Измеряли оптическую плотность в лунках при длине волны 492 нм.

• **Генетическое исследование:** В ходе анализа аллельного полиморфизма генов системы детоксикации (GSTP1, GSTM1, GSTT1) выполнено исследование биообразцов ДНК. Для получения ДНК-матрицы из периферической крови 200 мкл крови добавляли в пробирку, содержащую 50 мкл 50 мМ раствора Na-ЭДТА (pH 8,0). В таком виде кровь хранили 35–45 суток в бытовом морозильнике (около -12° C). В микропробирку к 250 мкл смеси крови и раствора Na-ЭДТА (pH 8,0) добавляли 6 мл гемолитика, перемешивали 5-6 раз, оставляли на 20 мин при комнатной температуре. Полученную смесь центрифугировали 11 мин на 3000 об/мин при комнатной температуре. Супернатант отбрасывали. При недостаточном лизисе эритроцитов (осадок коричневый) добавляли к осадку еще раз 4 мл гемолитика, перемешивали и выдерживали еще 20 мин при комнатной температуре. Полученную смесь центрифугировали 10-11 мин при 3000 тыс. об/мин. при комнатной температуре. Супернатант отбрасывали. Держали пробирки в вортексе 15 с, чтобы осадок соскочил и разбился. Добавляли 2 мл Nuclei Lysis и еще раз перемешивали на вортексе, чтобы осадок разошелся. Переставляли пробирки в термостат на 30 мин при 37°C, после оставшийся прозрачный раствор охлаждали несколько минут в холодильнике. Далее добавляли 700 мкл Protein Precipitation, энергично встряхивали 15-20 до образования мутной взвеси. Немедленно центрифугировали 11 мин при 3000 об/мин и комнатной температуре. Надфильтрат сразу переливали в новые

пробирки. По стенке пробирки осторожно добавляли 2 мл изопропанола, чтобы получилось две фракции. Далее перемешивали жидкости, осторожно переворачивая пробирку 5-6 раз до образования белой сеточки ДНК.

Полученный субстрат центрифугировали 4 мин при 3000 об/мин при комнатной температуре. Осторожно сливали изопропанол, к осадку добавляли 2 мл 70% этилового спирта. Осторожно перемешивали, два раза перевернув пробирку. Полученную смесь центрифугировали 4 мин при 3000 об/мин, по окончании сразу же сливая этиловый спирт. Пробирки оставляли сушиться открытыми при комнатной температуре в течение 10-14 ч. Разводили в 0,5 мл TE (x1) и инкубировали 1,5–2 ч при 65°C в термостате. Хранили в замороженном виде при температуре -20°C, для использования разводили в 10 раз.

ПЦР проводили с использованием многоканального амплификатора ДНК МС-2 “Терцик” (Россия). Для усиления специфичности ПЦР использовали специальный режим с внутренними праймерами – NESTED ПЦР.

Амплификацию осуществляли в 25 мкл реакционной смеси, содержащей 66 mM Tris-HCl pH 8,8; 16,6 mM (NH₄)₂SO₄; 2,5 mM MgCl₂; 0,1 мг/мл желатина, 250 мкМ каждого дезоксинуклеотидтрифосфата, по 10 пмоль каждого праймера и 2 ед. Taq-полимеразы ("Promega" США) при следующем температурном профиле: денатурация 94°C – 30 с, отжиг 58°C – 10 с, синтез 72°C – 20 с в течение 35 циклов. Дефосфорилирование 5'-концевых фосфатных групп dNTP в прошедшей амплификации реакционной смеси проводили в ходе инкубации с 0,5 ЕД щелочной фосфатазы арктических креветок (Shrimp Alkaline Phosphatase (Fermentas, Литва) в течение 20 мин при 37° С и последующей инактивации фермента прогреванием в течении 10 мин при 85°C.

Для идентификации точечных однонуклеотидных замен в гене использовали олигонуклеотидные зонды и подходящие смеси дезокси- и дидезоксинуклеотидтрифосфатов (dNTP и ddNTP). Реакцию термоциклического минисеквенирования проводили в 10 мкл реакционной

смеси: 66 мМ Tris-HCl pH 9.0; 16.6 мМ (NH₄)₂SO₄; 2.5 мМ MgCl₂; по 20 пмоль каждого зонда, по 2 наномоль смеси дезокси- и дидезоксинуклеотида и 2 единицы TermiPol DNA Polymerase (Solis Biodyne, Эстония), используя в качестве матрицы амплифицированный фрагмент соответствующих генов. Нарботку продуктов минисеквенирования осуществляли по профилю: 94° С – 20 с, 58° С – 20 с, 72° С – 15 с, 70 циклов.

Очистку продуктов реакции минисеквенирования и секвенирования проводили с помощью SpectroCLEAN Kit (Sequenom, США) согласно инструкции фирмы-производителя. Входящий в состав набора сорбент в количестве 8 мг растворяли в 15 мкл ультрачистой воды (Merck, Германия), после чего полученную суспензию вносили в пробирку с продуктами реакции минисеквенирования. Содержимое пробирки тщательно перемешивали и инкубировали при комнатной температуре 15 мин. Сорбент осаждали центрифугированием в течение 5 мин при 1000 об/мин. Супернатант использовали для масс-спектрометрического анализа.

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 органосберегающей технологии лечения до отсутствия управляемого оздоровления в периперационном 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 органособерегающих 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 органособерегающих 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 органособерегающей 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 работы.

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 (использовали критерий Шапиро-Уилка, рекомендуемый при числе исследуемых более 60).

Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) — для признаков, имеющих непрерывное распределение; частоту признаков

с дискретными значениями. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным «0,05». Связь между изучаемыми параметрами определяли с помощью корреляционного анализа Пирсона (r) с последующим установлением его значимости по критерию t (умеренная зависимость – коэффициент корреляции от 0,3 до 0,7; сильной - более 0,7).

В качестве количественной меры эффекта фактора риска использовали показатель отношения шансов (ОШ) - отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в другой группе.

С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывали границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Значимость фактора считали доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Построение прогностической модели для расчета риска возникновения определенной патологии выполняли при помощи метода бинарной логистической регрессии по формуле:

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

$$z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n,$$

где p – вероятность наступления исхода, $x_1 \dots x_n$ – значения предикторов, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале, a_0 – константа, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии.

Отбор независимых переменных производили методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Статистическую значимость модели определяли с помощью критерия χ^2 . Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая

может быть объяснена с помощью логистической регрессии, является показатель Наделькеркеса.

Для каждой прогностической модели определяли показатели диагностической эффективности (доля правильно предсказанных случаев наличия и отсутствия изучаемой патологии), чувствительности (доля правильно предсказанных случаев наличия патологии), специфичности (доля правильно предсказанных случаев отсутствия патологии). Определение порогового уровня логистической функции, соответствующего наилучшему сочетанию чувствительности и специфичности прогностической модели, выполняли с помощью метода ROC-анализа (receiver operating characteristic).

Данная работа проведена в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ «Пути сохранения репродуктивного здоровья при наиболее значимой акушерско-гинекологической патологии».

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 «Мать и дитя» (V, VI, VII, Геленджик 2011; Ростов-на-Дону, 2012; Геленджик, 2014);

Региональных конференциях:

«Репродуктивное здоровье: современные проблемы и пути решения», Анапа 2011; «Перинатальные центры: вчера, сегодня, завтра», Геленджик, 2013;

«Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения», Ростов-на-Дону, 2015; «Актуальные вопросы сохранения

репродуктивного здоровья», Краснодар, 2015; «Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья женского населения», Краснодар, 2016; образовательной Школе «Сложные вопросы репродуктивной медицины: новые взгляды, новые возможности», Ростов-на-Дону, 2016; «Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья женского населения», Краснодар, 2018;

Научно-практических семинарах: «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», Сочи, 2014; Ростов-на-Дону, 2015; Москва, 2016; Сочи, 2017; Ростов-на-Дону, 2017.

Разработанный алгоритм ведения женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом, их рецидивными формами внедрен в практическую работу гинекологического отделения Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, 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.

ГЛАВА I

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ, ТЕХНОЛОГИЯХ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ И ЕЕ СОЧЕТАНИЯ С АДЕНОМИОЗОМ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

1.1 Этиология и патогенез миомы матки, ее сочетания с аденомиозом

Масштаб распространенности ММ – первопричины радикальных операций – составляет до 80% плановых хирургических вмешательств, что всерьез тревожит не только медицинскую общественность, но и аналитиков, изучающих факторы ухудшения репродуктивного потенциала страны [1,3,169]. Очевиден стремительный рост заболевания: в начале прошлого века ее обнаруживали лишь у 4–6% женщин, к середине XX столетия показатель приблизился к 20-27%, в выборке женщин старше 35 лет достиг 35–45%, по результатам послеоперационной аутопсии новообразования – до 75% [64,224]. Вариабельность истинной частоты ММ объясняется учетом только гистологически верифицированных случаев при наличии бессимптомных и невыявленных форм. Негативное влияние ММ на репродуктивные исходы доказывает статистика: бесплодие у 30–40% женщин, самопроизвольный аборт при единичном узле у 9 % беременных, множественных – 15% [243]. Рост ММ связывают с возрастанием в популяции частоты инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), воспалительных заболеваний органов малого таза, широкой и не всегда оправданной приверженности «агрессивным» внутриматочным манипуляциям [3].

Частота аденомиоза у женщин репродуктивного возраста составляет 12-40,0%, удельный вес среди форм генитального эндометриоза – 70-90%, с наибольшей вероятностью развития в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте [88]. Разброс данных (от 5 до 70%) обусловлен малым диапазоном прежнего алгоритма диагностики, констатацией заболевания по результатам патоморфологии удаленной матки [165,245,258].

Сочетание ММ и аденомиоза диагностируют в 50-85%, при симптоматике мено- или менометроррагий, анемии, тазовых болей и диспареунии на фоне синдрома сдавления соседних органов [245,258].

Основным методом лечения ММ и сочетания ее с аденомиозом считается хирургический – гистерэктомия или миомэктомия различными доступами с последующей медикаментозной гормональной терапией. Статистика указывает на соотношение органосохраняющих к органосохраняющим операциям как 95:5 (!)[64,209]. По другим данным, хирургическому удалению ММ подвергаются от 50 до 70% больных, гистерэктомию проводят в 81-92%, реконструктивно-пластические операции – только 8-19%. По оценкам экспертов, даже в США количество органосохраняющих миомэктомий не превышает 10% среди гистерэктомий (70%) [170,222].

Радикальные операции устраняют симптомы, связанные с ММ, но не решают проблемы фертильности, актуальной с позиций доминации «позднего» материнства российских женщин, контроля и коррекции пролиферативных процессов в других гормонально-зависимых органах репродуктивной системы [13,56,226].

Современные представления об этиологии и патогенезе ГПМ базируются на детализации достижений цитогенетики, молекулярной биологии, эндокринологии, иммунологии, сферы межклеточных взаимодействий, однако при всей многочисленности публикаций имеют ряд фрагментарно или неоднозначно освещенных аспектов [13,56,221,222].

В целом ни одна из патогенетических теорий развития ММ не является полностью изученной, несмотря на выявленные факторы риска и прогрессии. Семейная предрасположенность, большая склонность к развитию опухолей у женщин негроидной расы, монозиготных близнецов позволяют утверждать о значимости в генезе матки генетического компонента [104,216,294].

Дискуссионность мнений о концепциях пато- и морфогенеза ММ определяет неоднозначность данных о молекулярно-биологических особенностях процессов, обусловленных сложным взаимодействием в миометрии и опухоли

стероидных гормонов и их рецепторов, влиянием на развитие опухолевого процесса эндометрия клеточной пролиферации при угнетении процессов апоптоза [4,36,132,161]. Результаты последних исследований позволяют опровергнуть представление о развитии опухоли в результате наследственных мутаций клеток миометрия, экспансии клетки-предшественницы с генетической поломкой [3].

Теория о ключевой в генезе ММ роли эстрогенов оказалась несостоятельной, поскольку накоплена доказательная база о комплементарном (взаимодополняющем) действии эстрогена и прогестерона, реализующих пролиферативный эффект через специфические рецепторы [297]. Роль прогестерона связывают с инициацией каскада молекулярно-генетических изменений, нарушением «физиологической» регуляции пролиферации клеток (совместно с эстрадиолом), однако имеются указания о его двойном действии на клетки опухоли – стимулирующем и ингибирующем [29]. Несомненное значение в патогенезе ММ имеет активация продукции факторов роста (фибробластов, сосудисто-эндотелиального, инсулиноподобного), провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей, интерлейкин–1, –2, –6) и неоангиогенеза на фоне угнетения процессов апоптоза в клетках миометрия [11,293].

Полагают, что динамика роста ММ зависит от концентрации цитозольных рецепторов и механизмов их взаимодействия с гормонами – прямого воздействия на клетки миометрия за счет сбалансированной экспрессии двух типов рецепторов прогестерона (А и В) или опосредованного – факторов роста [12,112]. Причины тенденции к регрессу опухоли в менопаузе обсуждают с позиций уменьшения количества рецепторов или уровня эстрогенов, гестагенов и андрогенов, активации процесса апоптоза, посредством которого осуществляется элиминация избыточных гладкомышечных клеток [3].

Аденомиоз – медленно прогрессирующее поражение тела матки, интерстициального отдела маточных труб и перешейка гиперпластического

типа, с разрастанием эндометриоидных гетеротопий, гиперплазией и гипертрофией гладкомышечной ткани [22,111,244].

Существует теория пенетрации компонентов базального слоя эндометрия в миометрий с повреждением зоны гистобиологического барьера через межфасцикулярные пространства соединительной ткани миометрия между пучками гипертрофированных гладкомышечных клеток [111].

По данным литературы, нейродистрофические и десмолитические процессы в зоне гистобиологического барьера в исходе повреждения (механическая травма, воспалительный процесс) под влиянием различных факторов – гормональных, генетических, иммунологических, паракринных – сопровождаются инвагинацией базального слоя эндометрия, имеющего в составе плюрипотентные стволовые клетки, в подлежащие отделы миометрия [96,130]. Способность к инвазивному росту, высокий пролиферативный и ангиогенный потенциал, низкий уровень апоптоза элементов эндометриоидных гетеротопий определяет дальнейшее прогрессирование процесса и распространение в глубокие отделы миометрия [211].

Теория о роли эндометриальных стволовых прогениторных клеток в генезе патологической пролиферации при эндометриозе допускает факт метаплазии СК эндометрия в клетки мезенхимы, доля которых в зоне контакта с миометрием – не более 1%, однако молекулярные механизмы дальнейшей опухолевой трансформации этих клеток не уточнены [122].

Рассматривают концепцию развития аденомиоза на фоне локальной несостоятельности соединительной ткани, нарушений нейроэндокринного и иммунного статуса, либо локальной гипергормонемии [88]. Описана общность молекулярно-биологических особенностей патогенеза и морфологических признаков: патологические изменения в субэндометриоидном миометрии приводят к развитию интрамурального фиброза [88,135].

1.1.2 Морфологические и иммуногистохимические особенности миоматозных узлов и эндометрия при ММ и ее сочетании с аденомиозом

Представления о молекулярно-биологических характеристиках типов ММ базируются на особенностях неоангиогенеза, экспрессии факторов роста, отражающих ремоделирование стромы миометрия, механизмы комплексного ауто-паракринного взаимодействия которых дискутируются [72,262]. Детальному изучению подлежит совокупность факторов – генетических, гормональных, паракринных, иммунологических, способствующих появлению и развитию эндометриоидных гетеротопий в толще миометрия [125].

Обсуждают морфогенез ММ: простую – доброкачественную, неактивную и медленно растущую опухоль с преобладанием соединительнотканых элементов, трансформацией миоцитов и снижением кровотока в миометрии и миоматозных узлах связывают с длительным бессимптомным течением и регрессом в постменопаузе [130]. Вариант быстрорастущей пролиферирующей опухоли полагают более свойственным молодым женщинам – с выраженной симптоматикой (кровотечения, анемия, болевой синдром), сочетанием с гиперпластическими процессами эндо- и миометрия, возможным ростом в менопаузе [135]. Сообщается, что пролиферативному миоматозному росту характерно наличие множественных узлов, преобладание межмышечной локализации с центрипетальным ростом, возрастание экспрессии факторов роста, неоангиогенеза и угнетение процесса апоптоза [86,130].

Детальный анализ механизмов быстрого роста ММ способствовал уточнению его особенностей: при истинно растущей – за счет количественного увеличения мышечной массы миометрия – нарастания размеров миоцитов и их ядер, разрастания стромы, полнокровия и увеличения числа капилляров на единицу площади [25].

Строению активной опухоли – с участками пролиферации вокруг сосудов – по периферии узла и в толще соответствует большое количество зон роста, однако без клеточного полиморфизма и патологических митозов.

Сообщения о развитии «ложного» миоматозного роста вокруг воспалительных инфильтратов и эндометриоидных эксплантатов в миометрии, на фоне отека и нарушения кровообращения соответствуют инфекционной теории ММ [78,86].

Пролиферативный потенциал рецидивов миоматозного роста определяют молекулярно-биологические характеристики опухоли, неоднородность заключений которых объяснима различием выборок пациенток и используемых методик [53,132]. Объективные трудности результирующих комментариев сопряжены с необходимостью длительного наблюдения, невозможностью сопоставления патогистологических результатов разных учреждений. Дискуссионность работ в области патогенеза ММ объясняет интерес к уточнению особенностей экспрессии маркеров индукции миоматозного роста с целью прогнозирования неэффективности органосохраняющего лечения [52].

Данные о вовлеченности в генез миоматозного роста и его сочетания с аденомиозом молекулярно-биологических факторов роста, ингибиторов и активаторов апоптоза, пролиферации; процессов неоангиогенеза и рецепторов половых гормонов (эстрадиола и прогестерона) обосновывают возможность изучения их содержания с целью прогнозирования результативности редукции миоматозного роста [54,102,132,258,269].

Наибольший интерес представляет корреляция трофических изменений после ЭМА – гиалиноза и склероза стромы опухоли, сосудистой стенки, дистрофии лейомиоцитов – с уровнем экспрессии молекулярно-биологических маркеров опухолевого роста, дисрегуляции гормональной рецепции [133].

В отсутствие данных о прогностической ценности ряда ИГХ-х маркеров представляются значимыми указания на возрастание значений индуктора пролиферации Ki-67 в выборке от простой ММ до митотически активной в сравнении с неизмененным миометрием [31].

Согласно фактам, отличием опухолей больших размеров и пролиферирующих Ki-67 является возрастание факторов сигнального пути индукции роста и

пролиферации клеток миоматозных узлов [88]. Приведены данные о возрастании экспрессии Ki-67 в эктопических очагах эндометрия, узлах аденомиоза, наряду с фактами более значительного содержания маркера в эутопическом эндометрии – в сравнении со здоровыми женщинами [114].

Уточнение содержания маркера в опухолевой ткани как предиктора исходов лечения ценно с позиций фактов его прогностической значимости в оценке состояния эндометрия (риска формирования ГПЭ после ЭМА).

ИГХ-я диагностика экспрессии виментина в эпителии эндометриоидных гетеротопий и в эутопическом эндометрии при аденомиозе подтверждала его значимость в эпителиально-мезенхимальной трансформации клеток базального эндометрия вглубь миометрия [78].

Доказано, что рост ММ происходит с накоплением биологически активных субстанций, выступающих резервуаром для факторов роста и цитокинов, однако данные о вариабельности экспрессии коллагена и виментина при различных типах миоматозного роста, его сочетания с аденомиозом [31]. Данные о содержании рецепторов эстрадиола (РЭ) и прогестерона (РП) при ГПЭ противоречивы, однако большинство работ постулирует о возрастании уровня РЭ и индекса РЭ/РП при атипии эндометрия [49]. Сложности прогнозирования рецидивов миоматозного роста объясняются отрицанием закономерности экспрессии стероидных рецепторов при различных вариантах ГПЭ [24,68].

Обоснованность научного поиска корреляций рецидивов ГПМ предваряют данные о более значительной экспрессии факторов роста через пара- и аутокринные механизмы при пролиферирующей ММ – за счет гипертрофии и пролиферации, наряду с «утолщением» неизмененного миометрия, нередкой «вовлеченностью» в пролиферативный процесс эндометрия [295]. Интерес к изучению РЭ и РП в ткани ММ продиктован анализом чувствительности опухоли к гормональной терапии, однако данные о характере их экспрессии разнятся. Сообщают о высоком содержании рецепторов в узлах в сравнении с интактным миометрием, однако ниже, чем в эндометрии; вариабельности – в

узлах ММ на фоне превалирования РП – в соответствии с фазами менструального цикла здоровых женщин в перименопаузе [19].

Предикция рецидивов ММ активностью рецепции стероидных гормонов базируется на концепции «прогестеронового» генеза миоматозного роста, реализованной при угнетении апоптоза, пиковом – в лютеиновую фазу [86]. Однако сообщения об избыточности экспрессии рецепторов прогестерона PR-A и PR-B в тканях ММ не отменяют противоречия данных об уровне синтеза изоформ в зависимости от опухолевого фенотипа [31,32]. Данные о рецепторном статусе очагов аденомиоза также противоречивы: от отсутствия гормональной активности гетеротопий (РЭ и РП) до низкой экспрессии РП типа В – не только в узлах опухоли, но и в базальном слое, эктопическом эндометрии, наряду с возрастанием уровня ER β [133].

Дефицит исследований и противоречивость имеющихся в области неоангиогенеза, соотношения факторов роста, активаторов пролиферации затрудняют формирование представлений о рисках рецидивов ГПМ. Упоминания о возможном патогенетическом сходстве аденомиоза и ММ, тождественности молекулярно-биологических механизмов опухолевого роста открывают возможности изучения кофакторного взаимодействия предикторов трансформации клеток миометрия [31].

Данные о высокой плотности микрососудов в миоматозных узлах на фоне повышения уровней факторов роста, индуцирующих ангиогенез, указывают на целесообразность уточнения соотношения и продолжительности воздействия половых стероидов, состояния специфических рецепторов клеток–мишеней. И.С. Сидоровой и соавт. при пролиферирующих миоматозных узлах выявлено усиление неоангиогенеза с неправильным формированием сосудов и низкорезистентным кровотоком [72]. В исследованиях В.А. Бурлева [11] установлено, что высокая плотность микрососудов в миоматозных узлах происходит на фоне повышения концентрации в сыворотке крови сосудисто-эндотелиального фактора роста А и регуляции активации ангиогенеза. Исследования экспрессии маркера

эндотелиоцитов CD-31 показали соответствие невысокой активности периваскулярных зон роста и процессов неоангиогенеза простому типу ММ. Установлено, что имплантация эутопического эндометрия происходит в условиях избыточного ангиогенеза [88]. При аденомиозе наблюдают увеличение васкуляризации эндометрия: общая площадь поверхности капилляров в 11,6 раза превышала таковую в пролиферативной фазе менструального цикла.

1.1.3 Иммунологические аспекты регуляции миоматозного роста и ее сочетания с аденомиозом

Патобиология нарушений иммунного статуса при ММ и обусловленность молекулярно-биологических особенностей на фоне векторизации сдвигов клеточного и гуморального иммунитета выступает предметом активных научных исследований. Уточнение молекулярно-биологических детерминант миоматозного роста предполагает оценку вовлеченности в регуляцию пролиферативных каскадов местных межклеточных регуляторных структур и иммунных изменений, дополняющих локальные гормональные сдвиги [183]. Определена существенная роль цитокинов и их рецепторов в процессах трансформации клеток: пролиферации, дифференцировки, функциональной активности и апоптоза [73]. Установлено, что эстрогены подавляют реакцию Т-лимфоцитов на действие фитогемагглютинаина, активность естественных киллеров, синтез Т-хелперов и продукцию IgM, обуславливая снижение противоопухолевой защиты и прогрессирование роста ММ. По другим данным, при истинном росте ММ имеется угнетение звеньев иммунной защиты: снижение количества лейкоцитов, фагоцитов, активности ЕК-клеток, сдвиг иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) в сторону увеличения Т-супрессоров за счет снижения Т-хелперов. Доказано, что развитие эндометриоза происходит на фоне изменения состава мононуклеаров периферической крови: активации В-клеток на фоне снижения активности Т-клеточного иммунитета, подавления функции естественных киллеров (CD16+, CD56+)[78].

Биологическая многогранность провоспалительного цитокина ФНО- α , способного повышать прокоагулянтные свойства эндотелия, активировать адгезию нейтрофилов на фоне индукции других молекул определяет его способность к стимуляции апоптоза в клетках миометрия [73]. Подобные свойства соответствуют данным о прогрессировании опухолевого роста тканей матки в условиях иммуносупрессии и неспособности клеток к апоптозу [18]. Приведены наблюдения, что экспрессия ФНО- α в ткани ММ превосходит показатели в окружающем миометрии с пиковыми значениями в пролиферативной фазе. Экспрессия провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ФНО- α и хемокина ИЛ-8 усиливается при ММ, аденомиозе – ИЛ-8, причем не только в опухолевых образованиях матки, но и в системном кровотоке [16].

Обусловленность прогрессирования ММ влиянием факторов роста и цитокинов, продуцируемых гладкомышечными клетками и фибробластами, вовлеченными в регуляцию процессов пролиферации, апоптоза и ангиогенеза, объясняет интерес к уточнению соотношения цитокинов обоих блоков Th1-типа (клеточного) и Th-2 (гуморального)[16]. Имеются сообщения об изменениях функций клеток обоих кластеров, угнетении апоптоза – с ростом опухоли ввиду кофакторной значимости цитокинов в неконтролируемой пролиферации миоцитов и коллагена [76].

В срезе поисков приоритетного выбора технологии лечения необходим анализ продуктивного использования возможностей малоинвазивных вмешательств и оздоровления контингента, прошедшего через операционный стресс. Изменения, определяемые влиянием различного воздействия на организм и ткани матки в ходе органосохраняющих вмешательств различного характера, с патофизиологических позиций в научной литературе освещены фрагментарно. Суть восстановительной терапии после различных технологий лечения ММ сводится к созданию оптимальных условий для регенерации травмированных тканей матки и профилактике рецидивов миоматозного роста, сохранности фертильности.

Исследование предиктивной значимости типов АР для совокупной оценки состояния гинекологических больных после лапаротомных вмешательств базировалось на данных динамики лейкограмм [17]. Ориентация на возможность прогнозирования течения послеоперационного периода вызывает интерес к анализу адаптационной изменчивости организма в зависимости от технологии лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом с учетом наличия и объема РК.

Представляется, что распознавание многообразия неспецифических АР организма, присущих сложной многоуровневой, постоянно изменчивой системе на всех иерархических уровнях позволило бы детерминировать ближайшие и отдаленные осложнения заболеваний, вплоть до рецидивов. Отсутствие исследований спектра компенсаторных возможностей организма с целью устранения последствий операционного стресса при различных доступах органосохраняющих операций побуждает к проведению собственного анализа.

1.1.4 Генетические детерминанты аденомиоза в сочетании с миомой матки (семейство глутатион-S-трансфераз M1, T1, P1)

Неуклонно возрастающее количество докладов о генетической предрасположенности к заболеваниям на основании носительства низкопенетрантных полиморфизмов определило возможность оценки индивидуальной восприимчивости к болезням репродуктивной сферы. Суммация итогов молекулярно-генетических исследований эндометриоза и ММ с позиций реализации наследственной информации на всех уровнях организации – от экспрессии генов до синтеза белков и формирования патологического фенотипа позволяет утверждать о наличии генных сетей заболеваний [104]. Согласно современным доказательствам развития эндометриоза и ММ из мезенхимных СК, их объединяет сходство генных сетей, подтверждая общность молекулярно-генетических механизмов патогенеза [31]. Важным аргументом в пользу патогенетического сходства является наличие общего места возникновения [231].

Синтропность заболеваний вызывает интерес к возможности экстраполяции фактов детерминированности эндометриоза наличием функционально несостоятельных аллелей генов детоксикации на генез ММ [216]. Предметом детальных исследований выступает роль эффектов ксенобиотиков, интерпретируемых как эндокринные «возмутители» с гормоноподобными свойствами, эстрогенными и антиандрогенными. Влияние их на репродуктивную систему многоаспектно и не ограничивается изменением митотической активности в органах репродуктивной системы, являясь причиной развития оксидативного стресса [171]. Существует мнение, что образующиеся в исходе гормональные метаболиты и экотоксиканты участвуют в подавлении апоптоза в эстрогенчувствительных клетках [171,174]. Контраргументом генетической составляющей в генезе эндометриоза выступает отсутствие доказательств ассоциации заболевания с полиморфизмами, управляющими воспалительными медиаторами, белками – участниками метаболизма половых стероидов, сосудистых функций и тканевого ремоделирования [122,251].

Немало доказательств генетических маркеров возникновения и течения эндометриоза – COMT, GST, NAT-2, ER-альфа-генов [122]. Общий генетический вклад в развитие эндометриоза оценивается в 52%, 8–9 доказанных генов-кандидатов ассоциированы преимущественно с тяжелыми формами заболевания (стадии III–IV). Системный генетический анализ позволяет приблизиться к ответу еще на один актуальный вопрос: являются ЭМ и ММ самостоятельными заболеваниями или каждое из них представляет собой смесь нескольких клинически сходных, но патогенетически разных нозологий? [174]. Существует мнение, что низкие ассоциативные связи обусловлены малым количеством изучаемых генетических маркеров или необходимостью оптимизации методологии исследований. Семейство глутатион-S-трансфераз (M1,T1,P1) относится к ферментам II фазы детоксикации ксенобиотиков, биотрансформация которых представляет многоступенчатый процесс с образованием промежуточных генотоксических

веществ, превращением их в растворимые соединения и последующим выведением. Имеются данные, что аллельные варианты генов детоксикации GSTT1, GSTP1 и GSTM1, кодирующие нарушения функций биотрансформации, повышают токсическую восприимчивость репродуктивного тракта, обуславливая развитие эндометриоза, привычного невынашивания или репродуктивных потерь [122,180,191]. Поиск генетических детерминант заболевания определил взаимосвязь заболевания с делецией GSTM1 – в популяции иранских женщин, тайваньских, на фоне активного курения [179,184]. Данные о детерминированности рецидивов ГПМ после органосохраняющих вмешательств с оценкой роли вовлеченности генов системы детоксикации в генез ММ и ее сочетания с аденомиозом отсутствуют, не позволяя расширить представлений о причинах неэффективности лечения.

1.2 Диагностика миомы матки и ее сочетания с аденомиозом

Общепризнанным методом постановки диагноза ММ является ультразвуковое сканирование органов малого таза [61], интраоперационная и лапароскопическая эхография [92]. Значимость УЗИ в уточнении субмукозной миомы матки составляет 90,7%, гистероскопии – 96% [80]. Применение новых технологий – цветового доплеровского картирования (ЦДК), магнито-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии – позволяет диагностировать опухоль в 95-100% [48,77].

Диагностика аденомиоза сложна в связи с разнообразием клинических проявлений, отсутствием патогномоничных симптомов, частой субъективной интерпретацией результатов инструментальных методов обследования, сочетанием гиперпластических процессов в матке [117]. Применение трехмерной сонографии расширило возможности объективной оценки промежуточной зоны при эндометриозе [111]. При УЗИ обнаруживают эхопозитивные включения в миометрии различной формы, не имеющие за собой акустической тени, иногда внутри образования визуализируются жидкостные полости до 3 см в диаметре [165].

Несмотря на высокую чувствительность УЗИ, узловой процесс, который удастся обнаружить в 88-100%, крайне редко удастся правильно верифицировать. Выявляемость узлового аденомиоза составляет 2,6-26,0% [117]. Ряд исследований отмечает приоритет МРТ – ввиду более точной информации о характере, локализации узла, его размерах, кровоснабжении [106]. Полагают, что МРТ должна стать стандартной процедурой при дисменорее тяжелой степени, наличие которой подозрительно на аденомиоз [199]. Появились сообщения о возможности оценки характера васкуляризации миоматозных узлов (гипо- и гипervasкуляризованные) локализации и интенсивности внутриопухолевого кровотока при доплерографии, эффективности ЭМА методом МРТ [57,290]. Совокупную значимость комплексного мониторинга подтверждают данные других исследователей – сонографии и МРТ [59].

1.3 Эффективность различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом, рецидивы заболеваний

Выбор технологии лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом остается предметом научных диспутов [51,81,162,168,224,266]. Констатация ежегодного прироста ММ и ее сочетания с аденомиозом у «фертильно» заинтересованных женщин обязывает к пересмотру приоритетов в пользу консервативно-пластических операций как ведущего направления современной хирургии, предусматривающего сохранение матки и профилактику рецидивов заболеваний [93,141]. Реалии современной хирургии ГПМ: многообразие технологий лечения затрудняет выбор на фоне отсутствия четких критериев преимуществ, особенностей течения послеоперационного периода, частоты осложнений – ближайших и отдаленных, рецидивов заболеваний, сохранности фертильного потенциала [42,238].

Нерешенные вопросы тактики ведения женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом на всех этапах – до и после вмешательств, принципиально противоречивые мнения определяют научно-исследовательский интерес к

выяснению влияющих на исходы лечения факторов, включая биометрические характеристики опухолей [209,237].

Выбор технологии лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом неотделим от анализа темпов редукции объема узлов и симптоматики (при ЭМА и ЛСО МА), осложнений и отдаленных исходов, данные о которых разнятся [203]. Оптимальной методикой органосберегающего лечения ГПМ является миомэктомия, частота осложнений после которой выше в сравнении с радикальными операциями (7,7-12,7%)[291].

Активное обсуждение недостатков ЛТМ – риск интраоперационной кровопотери и потребности в гемотрансфузии, спайкообразования инициировало внедрение в практику других органосохраняющих вмешательств [296]. С этих позиций бесспорны преимущества ЛСМ – минимальная частота интраоперационных осложнений (1–3%) при оптимальных мануальных навыках хирурга [38,45]. Приоритетными в сравнении с ЛТМ называют менее выраженную операционную травму, меньший объем кровопотери, падения гемоглобина, болевого синдрома и рисков гнойно-септических осложнений и короткий период реабилитации [40,41,225].

Наиболее частыми осложнениями ЛСМ считают геморрагические (кровотечения и образование гематом в полости таза), повреждения органов мочевой системы, частота отдаленных осложнений составляет 7,7-12,7% [200]. Безоглядное применение доступа, эффективность которого предварила заключение о его «приоритетности» – в некоторых клиниках до 80-84% – способствовало удалению миоматозных узлов, не являющихся «классическим» показанием к вмешательству [70].

Аргументы «против» ЛСМ: трудности в удалении и извлечении крупных миом [212]. Лапароскопический доступ ограничен размерами узлов (более 9 см), сложен при большом количестве крупных узлов, преимущественно межмышечной или атипичной локализации [113].

В итоге, вопросы выбора в пользу ЛСМ остаются нерешенными – в качестве определяющих критериев выступают размеры, количество и локализация узлов, сопутствующих заболеваний, оснащенности операционной и хирургических возможностей оператора [1,38].

Приоритетный статус ЛСМ поколебала статистика разрывов беременной матки по рубцу, обозначив потребность в стратификации потоков на предмет выбора оперативного доступа [75,79,261]. Описано 13 случаев спонтанного разрыва матки во II–III триместрах после ЛСМ; 0,33% разрывов матки после консервативной миомэктомии; 38% успешных вагинальных родов. Следствием подобной «печальной» статистики стало обсуждение технических аспектов ЛСМ. Результаты уникального анкетирования отечественных оперирующих гинекологов в 2013 г. оказались неутешительными: более половины при лапароскопическом доступе не ушивают, а коагулируют ложе миоматозного узла, что грозит разрывом матки при беременности и родах [39,64]. Основной причиной несостоятельности рубца на матке является чрезмерное использование электрохирургической энергии, с развитием коагуляционного некроза миометрия и его грубой соединительнотканной основы [70]. Обсуждают причины несостоятельности рубца на матке: ушивание с оставлением «мёртвого пространства» и формированием гематом, нарушением заживления раны, особенно при наличии инфекции [87].

Мониторинг состояния рубца на матке осуществляется с помощью «золотого» стандарта – эхографической оценки миометрия в области послеоперационного шва с выделением маркеров его неполноценности – частичной или полной [92]. Процесс репарации рубца на матке зависит от ряда факторов: технологии операции, выбора шовного материала, объема кровопотери и других аспектов квалификации хирургов [86].

Предпосылками для хорошей регенерации тканей и формирования полноценного рубца служат оптимальные условия кровоснабжения, исключая развитие ишемии и гипоксии тканей в области шва, что

определяется способом восстановления рассеченных тканей и видом шовного материала [28].

Рассматривается возможность оптимизации ЛСМ путем совершенствования оперативной техники, дифференцированного выбора хирургических энергий [40,43]. Затратность времени на ушивание дефекта миометрия при ЛСМ, особенно – больших размерах миоматозных узлов для достижения гемостаза требует дополнительной коагуляции и/или наложения дополнительных швов [62]. Большинство хирургов предпочитают отдельные узловые швы для правильного сопоставления краев раны и надежного гемостаза, с устранением при глубоких дефектах миометрия «мертвого пространства» – за счет многослойного ушивания.

Рассматривается возможность формирования состоятельного рубца за счет минимизации действия электрокоагуляции – с помощью методик, позволяющих проводить «бескровные» операции (перевязка внутренних подвздошных артерий, клипирование маточных сосудов на время миомэктомии, управляемая вазокомпрессия маточных и яичниковых сосудов атравматичными петлями, введение в узлы вазопрессоров, ЭМА)[86,271].

Предложены приемы совершенствования техники ЛСМ (использование шовного материала «V-lock» 0, повышающего безопасность вмешательства), стратификация по степени сложности, с выделением категорий высокого риска при множественной ММ, больших размерах опухоли, особенно – интерстициальной, выбор в пользу операций при субсерозных узлах на ножке или неглубоком широком основании. Традиционно используемые для миомэктомии плетеные нити из полигликолевой кислоты или полидиоксанона негативно влияют на васкуляризацию шва, поскольку неравномерное распределение градиента натяжения сопряжено с риском локальной ишемии и некроза, нарушением процессов ремоделирования шва [160]. Возможности системы V-lock, монофиламентной рассасывающейся полидиоксаноновой нити с петлей на свободном конце и однонаправленными лазерными насечками на всем протяжении заключаются в безузловой фиксации первого

стежка и свободном прохождении нити через ткань [124,250]. Прочность используемых типов нитей сопоставима, однако протягивание плетеных нитей через ткани более травматично и сопряжено со значительной в сравнении с монофиламентными нитями воспалительной реакцией [108]. Очевидно, что в хирургической специальности одинаково важно свободное владение любой техникой наложения швов, в том числе – при эндоскопии. Отдельные исследования указывают на преимущества непрерывного безузлового шва и снижения хирургических «трудностей» сокращения – времени операции и кровопотери [128,144,253].

Оптимизацию методологии энуклеации миоматозных узлов с помощью ЛСО МА полагают эффективной для снижения интраоперационной кровопотери [108,237]. Разобщение маточно-яичникового кровотока при миомэктомии улучшает отдаленные результаты лечения: 7-летнее безрецидивное течение достигает 86%, что на 11% выше, чем при миомэктомии без данного этапа [127].

Ложные представления о гипоперфузии матки после одновременной перевязки МА диссонируют с фактами, что кратковременное снижение ПИ и ИР выступает отражением компенсаторной вазодилатации в нисходящем кровотоке, до формирования коллатерального кровообращения, с восстановлением кровотока через три месяца до нормативных значений [103,166,178].

Эффективность ЛТМ при квалифицированном проведении бесспорна, наряду с обсуждением возможности удаления всех пальпируемых миоматозных узлов, невизуализируемых при лапароскопии. Подобный акцент негативных сторон лапароскопической техники сделан А.Л. Тихомировым (2013) [82]: сложность удаления всех миоматозных узлов обусловлена невозможностью пальпации матки и выявления опухолей малых размеров при качественной сонографической диагностике.

Успехи интервенционной радиологии способствовали эффективному внедрению в рутинную практику лечения ММ ЭМА, однако многие

гинекологи высказывают предубеждение к основанным на ишемизации тканей технологиям – ЭМА и ЛСО МА – ввиду недостаточно изученных аспектов, определяющих исходы вмешательств, факторах риска рецидивов и условий, им сопутствующих [203].

Дискутируются показания к ЭМА: по утверждениям, таковые превосходят перечень для оперативного лечения ММ. Одни исследователи утверждают, что большой размер узлов не является прогностически неблагоприятным для исхода вмешательства, другие полагают, что недостаточное уменьшение интерстициальных узлов размером 10 см и более после ЭМА указывает на результативность технологии как первого этапа лечения при гигантских ММ (более 18 недель) [38,65].

Представления о небезопасности ЭМА при единичных субсерозных узлах на тонком основании – ввиду риска экспульсии их в брюшную полость диссонируют с фактами эффективного (95,2%) использования технологии при широком, с необходимостью повторной интервенции только в 4,8% – за счет формирования ММ на ножке в течение полугода после вмешательств [289].

Одни исследователи склоняются к заключениям о низкой эффективности ЭМА при шеечно-перешеечном расположении узлов, бедной васкуляризации узлов, сочетании ММ с аденомиозом, другие – отрицают целесообразность технологии у соматически ослабленных больных и планировании деторождения [39,43].

Точность ЭМА минимизирует количество побочных эффектов в отдаленном периоде. Суть манипуляции: введение частиц поливинилалкоголя (ПВА) – наиболее часто используемых типов эмболов приводит к внутрисосудистому тромбозу, местной воспалительной реакции и фокальному некрозу сосудистой стенки. Организация тромба с фиброзом сосудов не исключает риска реканализации, восстановления кровотока и повторного миоматозного роста [69].

Совершенствование стратегии ЭМА способствовало доказательству ее эффективности, однако мнения о безопасности метода, несмотря на

минимизацию осложнений, остаются полярными [275,276,282]. Сообщается о низкой, в сравнении с другими технологиями лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом, вероятности осложнений: влагалищной гистерэктомии – 9,9%, лапароскопической – 9,8%, лапаротомической – достигает 25%.

Малоизученность аспектов постэмболизационного синдрома (ПЭС) длительно являлась причиной «сдержанного» отношения к ЭМА, особенно – при субмукозной ММ, однако накопленный опыт позволяет дифференцировать женщин по группам риска и избегать клинически значимых осложнений при адекватном периоперационном ведении [71]. По другим представлениям, проявления ПЭС (боль, повышение температуры тела, диспепсические расстройства) не следует считать экстраординарными: в различной степени таковые свойственны всему контингенту на фоне морфологических изменений в миоматозных узлах [6].

Сообщают о совокупной частоте серьезных осложнений (эмболия, инфекционные осложнения, некроз матки), не превышающей 4%. Частота «малых осложнений», не потребовавших увеличения времени нахождения в стационаре или повторной госпитализации, не превышает 17% [69]. По другим данным, интраоперационные осложнения связаны с эндоваскулярной техникой катеризации и включают паховые гематомы (0,2%), механическое повреждение артерий с образованием аневризм (0,05-2%), артериальные тромбозы (0,2-3,2%)[46,67].

Наиболее существенны инфекционные осложнения, обусловленные процессами ишемии и деструкции миоматозного узла. С данных позиций небезынтересно сопоставление исходов ЭМА с развитием коагуляционного либо колликвационного некроза, развитие которого, по мнению проф. А.Л. Тихомирова, нивелирует целесообразность выбора технологии [86].

Несмотря на данные о сопряженности персистенции микробной флоры в миоматозных узлах в сравнении с окружающим миометрием с мононуклеарной инфильтрацией [73], сопоставления типов некроза тканей узла с наличием его инфицированности не проводили.

Данные о темпах и итогах сокращения размеров и объема деваскуляризации миоматозных узлов, согласно данным литературы, варьируют, затрудняя оценку клинической эффективности ЭМА и прогноза рецидивов опухолевого роста [163]. Эффективность ЭМА при ММ, по совокупности фактов, не уступает консервативной миомэктомии – 80-96% [281,284]. По одним данным, при нормализации менструального цикла в 71-94%, сокращение или исчезновение интенсивности болевого синдрома, дизурии, запоров происходит на 45,5-92%, другим – исчезновение симптомов ММ в 80-95% дает основания расценивать метод ЭМА как полноценную альтернативу хирургическому лечению [50,55,59,65].

Оценка результатов ЭМА показала, что среднее уменьшение объема матки и доминантного миоматозного узла в сроки до года составляет 47,2% и 52%, другим данным, через 6 - 8 месяцев – в среднем на 60% [106]. Сообщают о наибольшей регрессии узлов в первые три месяца после эндоваскулярной окклюзии, корреляции темпов с исходным объемом. Одни авторы утверждают о сопоставимости редукции объемов узла, независимо от локализации, другие указывают на меньшую динамику уменьшения опухолей задней стенки матки [246]. Влияние ЭМА на миометриальную и миоматозную перфузию подтверждает временную ишемию по доинтервенционной количественной МРТ, вследствие чего обсуждается ее значимость для расчета редукции ММ [59].

Анализ результативности ЭМА показал, что благоприятное течение периода после вмешательства – укорочение пребывания в стационаре и сроков восстановления трудоспособности не отменяет рисков повторного лечения рецидивов миоматозного роста – в сравнении с гистерэктомией (0,7%) при частоте повторных интервенций в интервале от трех месяцев до пяти лет – 5,3% [147].

Анализ причин неэффективности ЭМА дискутабелен, однако среди многообразия факторов выделяют ряд критериев: технический (катетеризация и окклюзия сосудов), клинический (исчезновение или уменьшение

симптомов), визуальный (уменьшение размеров миоматозных узлов и матки) и индивидуальный (субъективные ощущения пациенток)[50]. Среди технических «трудностей», негативно влияющих на исходы ЭМА – одностороннее вмешательство (двустороннее доступно в 85-100%) или недостаточное введение эмболов, анатомические особенности сосудов, сдавление или диспозиция при больших размерах ММ, спазм МА и недостаточный опыт хирургов [30].

Суммация данных об исходах ЭМА позволяет утверждать о зависимости объема редукции узлов от их локализации, экзогенности, особенностей кровоснабжения и наличия маточно-яичниковых анастомозов, корректности показаний к вмешательству и техники исполнения [118], размеров – при крупных узлах исходы разнятся [190].

Многие авторы полагают, что неэффективность ЭМА может быть обусловлена дополнительным источником кровоснабжения ММ в виде яичниковых, пузырных артерий, коллатеральных артериальных анастомозов тазовых органов. По сообщениям, их частота варьирует в пределах 11-38% [50,101]. Отхождение МА в нетипичном месте, угол отхождения более 90°, наличие дополнительного источника кровоснабжения ММ, необъективная оценка показаний для ЭМА приводят к неэффективности метода и являются следствием неправильного выбора необходимых инструментов, эмболизационного препарата, технической неполноценности вмешательства [39,91]. Неэффективность метода в отдельных случаях связывают с гиподиагностикой дополнительных источников кровоснабжения: в 10% МА могут быть источником кровоснабжения яичников, с аналогичной частотой дно матки кровоснабжается из яичниковых артерий; кровоснабжение яичника – в 40% исключительно из ЯА, 30% – за счет ЯА и МА. Отмечено, что выявление новых патологически расширенных сосудов, коллатералей и интраоперационной кровопотери после ЭМА ведет к более трудной реабилитации [101]. Некоторые исследователи рекомендуют дополнять каждое вмешательство ангиографией ЯА, при необходимости — их

эмболизацией, однако ввиду значительных рисков ухудшения яичниковой функции необходим индивидуальный подход [8,182,265].

Интерес к оценке эндометрия после различных технологий лечения ГПМ обусловлен фактами его участия в генезе рецидивов миоматозного роста, усугубления симптоматики при ГПЭ [19,24,31,68]. Обсуждается возможность предикции рисков гиперплазии слизистой матки, при единичных утверждениях целесообразности противорецидивной терапии ГПЭ. Раннее возобновление менометроррагий после ЭМА (через три месяца) обосновывает необходимость исключения патологии эндометрия.

Нерешенным остается вопрос безопасности и негативных последствий ЭМА у пациенток репродуктивного возраста, в связи с данными о снижении функции яичников, развития аменореи – в 1-15%, вследствие нецелевой эмболизации яичников, повреждения (атрофии) эндометрия или облучения [239]. Менопаузу фиксируют менее чем в 3-8%, в основном у женщин климактерического возраста, временную аменорею – в течение нескольких месяцев.

Анализ гормональной функции яичников после ЭМА и ЛСО МА показал неоднозначные результаты влияния ишемии на овариальный резерв женщин репродуктивного возраста [47]. Данные о динамике ФСГ после ЭМА разделились: от сохранности в пределах нормативных значений до значительных колебаний [267]. Выявлена большая вероятность снижения функции яичников и возрастание ФСГ, по отдельным данным – на 15% в течение 6 месяцев после манипуляции у женщин старше 45 лет, причины которых дискутируются [120]. Анализ маркеров овариального резерва через год после ЭМА как этапа до миомэктомии показал более низкий уровень АМГ и количества антральных фолликулов в сравнении с клипированием внутренней подвздошной артерии или использования вазоконстрикторов [201].

Отмечена четкая корреляция степени снижения АМГ с увеличением возраста больных, гипофункцией яичников в возрасте старше 40-49 лет [193,256].

Полагают, что причиной снижения овариального резерва после ЭМА является повреждение коллатерального кровотока яичников, прохождение эмболов через маточно–яичниковые артериальные анастомозы. Преодоление данных технических погрешностей связывают с оптимизацией исполнения метода – учетом сосудистых аномалий и адаптации технологий лечения к данным особенностям, исключения лиц с изолированным кровоснабжением яичников из ветвей МА [8].

Имеются указания обусловленности скудных и редких менструаций изменениями в эндо- и миометрии при сохранности нормальной функции яичников.

Вопреки оптимистичным прогнозам о приоритете ЭМА в лечении ММ, данных о состоянии женщин и долгосрочности эффекта от воздействия, вероятности урогинекологических осложнений и риске рецидива заболевания недостаточно [175]. Возможным побочным эффектом ЭМА при шеечных и перешеечных узлах полагают заброс эмболов в мелкие ветви шейной и влагалищной ветки, с развитием сухости влагалища и снижения либидо.

Эффективность ЭМА при аденомиозе остается предметом детального изучения – с позиций темпов регресса узлов в сравнении с миоматозными, клинических проявлений – при сочетании ГПМ [100]. Аналогичные сомнения высказываются о целесообразности ЭМА при субмукозной ММ, альтернативной гистерорезектоскопии, несмотря на разработанную тактику ведения и отсутствие клинически значимых осложнений [264].

Выделение фрагментов некротизированных узлов (в 5-6%) одни авторы расценивают как осложнение ЭМА, другие – опровергают уместность подобных корреляций в связи с ожидаемой экспульсией субмукозной опухоли, которую расценивают как эффективность манипуляции (самопроизвольную – по отдельным данным – в 16,9%, миолизис – в 2,7%)[148]. Острая ишемия узла при субмукозной и субмукозно-интерстициальной локализации приводит к некротизации и отторжению его частей в полость матки, способствуя появлению кровяных выделений [265].

Ряд исследователей указывает на целесообразность гистероскопии – с целью контроля целостности стенок матки, исключения свищевых ходов, профилактики рисков инфекционного процесса на фоне остатков детрита [236].

Нерезультативность ЭМА связывают с перешеечным и шеечным расположением миоматозных узлов и развитием остаточной артериальной перфузии [39]. Инфекция – одно из осложнений, связанное с ишемией и некрозом миоматозных узлов или матки (эндометрит, пиометра), риском вторичного инфицирования в ходе деградации узла или миоматозного детрита, определяющих потребность в гистерэктомии в 0,05% [276].

Практически не анализируется вероятность развития инфекционных осложнений вмешательств на органах малого таза на фоне снижения местного иммунитета на фоне исходных нарушений биоценоза влагалища, активации условно-патогенной флоры в условиях операционного стресса, ишемии тканей матки и асептического некроза узлов. Целесообразность коррекции дисбиотических сдвигов и профилактики осложнений воспалительного характера и рекомендаций комплексного обследования контингента с целью профилактики осложнений воспалительного характера до ЭМА также практически не освещена.

Ряд исследователей полагает возможным рассматривать временную окклюзию МА как перспективный и не имеющий побочных эффектов метод лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом [159]. Однако обсуждаются технические риски временного лигирования внутренних подвздошных или МА: повреждение мочеточников и сосудов, развитие внутрибрюшного кровотечения, меньшая частота рецидивов комплексного использования технологий в сравнении с изолированной ЛСМ (5,8% против 36,7%). Мнения о темпах редукции объема миоматозных узлов и симптоматики кровопотери после окклюзионных методов лечения разделились: одни полагают их сопоставимыми, другие – считают более значительным сокращение в группе ЛСО МА, с меньшей частотой рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом

при выраженном болевом синдроме в постинвазивном периоде [158,159]. Возможность полноценного сравнительного анализа методик затрудняет отсутствие долгосрочной оценки клинической эффективности технологий лечения. По данным одних авторов, частота рецидивов после ЭМА оказалась ниже, чем ЛСО МА – за счет большего уменьшения объема опухоли и деваскуляризации. Частота возобновления симптоматики ГПМ через 12 месяцев после ЛСО МА и ЭМА оказалась сопоставима – 8,8% и 6,6% [286].

Самодостаточность изолированных интервенционных методик признается наряду с опытом двухэтапной схемы лечения множественной ММ, с выполнением после ЭМА и лигирования МА миомэктомии – ЛТМ, ЛСМ, или ЛСМ и гистероскопии [215].

Показана большая вероятность рецидива ММ после миомэктомии у нерожавших: через 5 лет – 76% против 26% [27,40,43]. По сообщениям, 5-летняя вероятность рецидива после удаления единичного узла уступает множественным – 11% против 74%, при аналогичной тенденции в размерах матки менее 10 недель – 46% против 82% [40,41,43].

Следует отметить, что данные о неэффективности технологий лечения ГПМ не анализируются с позиций торможения гормональной стимуляции повторного роста опухоли (гестагены, антигонадотропины, аГнРГ, антипрогестины) [73,83,272].

1.4 Качество жизни после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом

Вопросы ведения контингента после органосохраняющего лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом определяют разрешение всех дискуссионных вопросов в области оптимизации КЖ, реабилитации и реализации репродуктивной функции [55]. Представлениям о безразличности для здоровья и КЖ женщин хирургического лечения ГПМ, спонтанной нормализации здоровья, имеется ряд опровержений [166]. Однако концепция КЖ с позиций полноценности здоровья после органосохраняющего лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом – понятие малоизученное. По данным

отдельных авторов, 85-97% больных выказывали удовлетворенность в выборе ЭМА как основного метода лечения [269,276]. По данным других авторов, КЖ после ЭМА улучшилось на фоне сокращения объема матки на 38,0% и нивелирования симптоматики на 66,0% [166].

Результаты анализа характеристик КЖ после лечения ММ с помощью различных оценочных шкал Nottingham Health Profile (NHP), Medical Outcomes Study Short Form-36 (MOS SF-36), Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire (UFS-QOL) переменны, несмотря на заключения об их достоверности в оценке симптомов – вероятно, ввиду отсутствия или неадекватной послеоперационной реабилитации [74].

Подтверждением эффективности ЭМА для лечения симптомной ММ выступают данные A.J. Smeets et al. (2012) о редукции, по результатам стандартизованного опросника UFS-QOL, клинических проявлений заболевания у 70,6% женщин через 46 месяцев после эндоваскулярного воздействия [214]. Сообщается о долгосрочном устойчивом улучшении КЖ при незначительной частоте рецидивов – через 6 лет после ЭМА в 17% [300]. Согласно другим данным, анкетирование по шкале UFS-QOL показало лучшие показатели КЖ после гистерэктомии в сравнении с неинвазивными вариантами лечения, при констатации значительного облегчения состояния после различных вариантов лечения [107,274]. С учетом неоднозначности данных об улучшении КЖ после органосохраняющих технологий, для предикции выбора вмешательства требуется анализ темпов редукции объемов миоматозных узлов и симптоматики ММ [229,288].

Наиболее крупномасштабное мультицентровое исследование КЖ после ЭМА (у 1278 из 2112 пациенток с симптомной ММ) показало стойкое его повышение и потребность в гистерэктомии только в 9,8%, миомэктомии – 2,8%, повторной эндоваскулярной окклюзии – в 1,8% [215].

Снижение частоты осложнений после различных технологий лечения и рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом возможно при оптимизации подходов в зависимости от адекватности выбора, подготовки и лечебно-

оздоровительных мероприятий в периоперационном периоде. Отсутствие доказательной базы побудило к исследованию, цель которого – сравнение КЖ на основании анализа исходов вмешательств и наличия РК.

1.5 Фертильность после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом

Мнение, что сам факт удаления ММ в качестве опции лечения бесплодия с позиций доказательной медицины сомнителен, противоположно фактам о частоте наступления беременности после консервативной миомэктомии, гистероскопической резектоскопии субмукозных опухолей [27,105,202]. Несмотря на отсутствие фундаментальных исследований, доказывающих эффективность и безопасность ЭМА, во многих случаях приоритет данной технологии с целью сохранения фертильности бесспорен: выбор в пользу миомэктомии не исключает перехода на гистерэктомию [85,99].

Данные о возможности реализации репродуктивной функции после ЭМА дискуссионны: одни авторы отрицают негативное влияние манипуляции на зачатие и деторождаемость, другие – указывают, что беременность на фоне неадекватного кровоснабжения миометрия после ЭМА и активно протекающих некробиотических процессов в миоматозных узлах не показана [60,166,195,218,219]. В качестве аргумента приведены данные, что достаточный объем перфузии для адекватного кровоснабжения матки достигается через год с возрастанием показателя до нормативных величин.

Методические рекомендации Королевского британского общества гинекологов предусматривают возможность планирования беременности только через 2 года после ЭМА. Опровержением отказа выступает факт единственной возможности сохранности матки при выборе именно ЭМА [26]. Сообщается о сопоставимости ЧНБ после ЛСМ и ЛТМ (27,1-73%), с наибольшим удельным весом в первый год после операций (до 80,0%)[235]. Показатель деторождаемости после ЛСМ, по одним данным, варьирует в пределах 61–76% в выборке с установленным бесплодием, другим – 44-62% []. Fagherazzi S. и соавт. (2014) сообщили о 111 случаях успешно завершившейся

беременности после ЛСМ (преждевременные роды – в 6,3%, кесарево сечение – 63,4%)[243]. Исследования последних лет позволяют утверждать об отсутствии отрицательного влияния ЭМА на репродуктивную функцию женщин, сопоставимой частоте осложнений беременности, родов и послеродового периода после различных технологий лечения ММ [134].

Представленные в литературе данные о возможности наступления беременности после ЭМА противоречивы и не раскрывают особенностей периода гестации [71]. По сообщениям, выбор ЭМА у молодых женщин, заинтересованных в беременности, спорен из-за риска выкидыша – до 64%, недонашивания, плацентарной недостаточности, послеродовых кровотечений [5,163,202]. Существенных различий после ЛСМ и ЛТМ – по способности к оплодотворению, частоте выкидышей, преждевременных родов или КС, согласно некоторым данным, не выявлено [71].

Анализ специалистами причин рецидивов миоматозного роста – изолированного или в сочетании с аденомиозом объясняет интерес к разработке математических моделей с выделением объективных факторов вероятности неэффективного лечения [63,136].

РЕЗЮМЕ

Дефицит и противоречивость данных об эффективности современных технологий органосохраняющего лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом, особенно – в отношении окклюзионных методик МА не позволяет осуществлять дифференцированный выбор тактики лечения, удовлетворяющий не только оптимальному КЖ, но и реализации репродуктивной функции.

Представление о предопределенности исходов лечения ГПМ вариантом выбранной технологией дискутабельно, поскольку малоизученными остаются ятрогенные аспекты ведения периоперационного периода.

Анализ вероятности рецидивов миоматозного роста – изолированно или в сочетании с аденомиозом с позиций аспектов патогенеза требует детализации недостаточно освещенных аспектов – с позиций не только фенотипов

опухолей, их молекулярно-биологических характеристик, но и нарушений иммунного гомеостаза, генетической предрасположенности.

Противоречивость и фрагментарность данных относительно безопасности ЭМА при различной топологии ММ – субмукозной, сочетании ее с аденомиозом, эффективности – ЛСО МА как самостоятельного этапа или призванного снизить технические риски вмешательств на фоне минимизации интраоперационной кровопотери не позволяют продуктивно использовать современные малоинвазивные методики.

Прогнозирование рисков неэффективности вмешательств реализуется при оптимальной диагностической «базе», однако отсутствие алгоритма обследования контингента с ГПМ – ММ, подозрением на ее сочетание с аденомиозом не позволяет стратифицировать потоки по группам риска – высокого инфекционного, «технических трудностей», рецидивов заболеваний. Данные об особенностях ведения контингента с учетом биометрии и топологии ММ и ее сочетания с аденомиозом, ГПЭ, прогнозирования рисков и планирования на всех этапах – до-, интра- и послеоперационном изложены фрагментарно, не уточнена роль реабилитационной терапии с позиций не только повторного миоматозного роста, но и сохранности репродуктивного здоровья.

Недостаточно изученными и противоречивыми остаются данные о целесообразности мониторинга репродуктивных функций (гормонального фона), с позиций минимизации преждевременного выключения яичников после окклюзионных методов лечения, особенностей иммунного гомеостаза – особенно в группах высокого инфекционного риска.

Отсутствие систематизации данных в области факторов риска ухудшения здоровья после вмешательств, их влияния на КЖ, предикции рецидивов миоматозного роста препятствует разработке дифференцированных подходов при выборе оптимальной сделанным прогнозам технологии органосберегающего лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом.

ГЛАВА II

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

2.1 Данные о структуре технологий лечения при ММ и ее сочетании с аденомиозом

Факты о структуре проведенных вмешательств (консервативной миомэктомии и аденомиомэктомии, сосудисто-окклюзионных) у женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом изложены на рисунке 2.1.

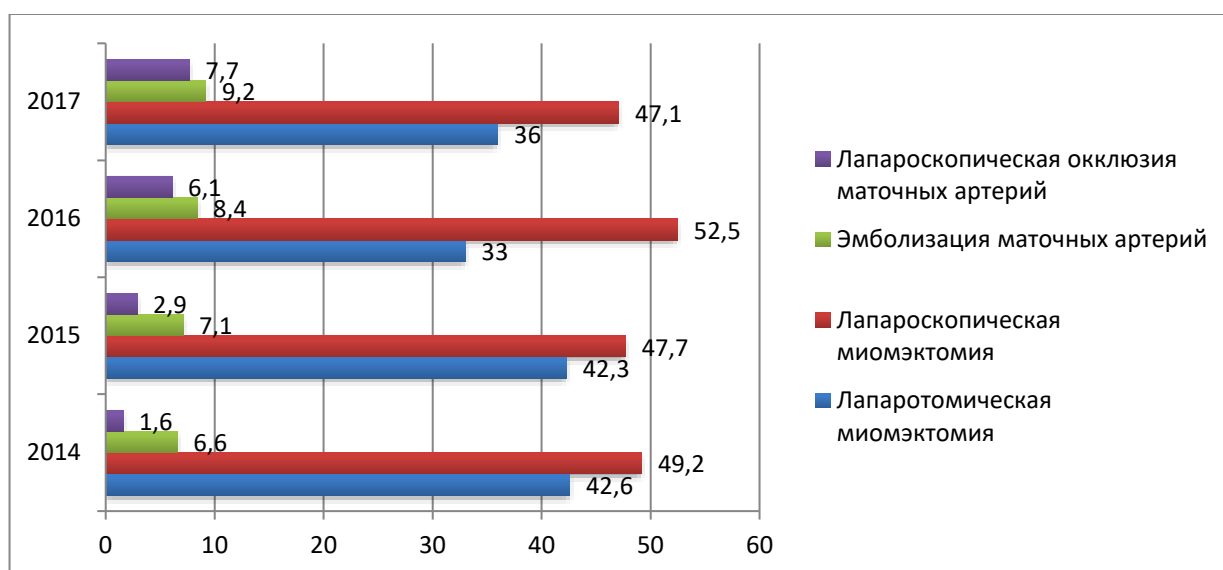


Рисунок 2.1 – Структура технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом за период с 2014 по 2017 гг. на базах кафедры в г. Краснодаре

ЛСМ при лечении ГПМ использовали с сопоставимой за интервал наблюдения частотой – в среднем, 49,0%. Удельный вес ЭМА стабильно возрастал – в пределах 6,6-9,2%, однако более значительный прирост определен в отношении ЛСО ВВ МА – с 1,6% до 7,7%. Показатели ЛТМ имели тенденцию к снижению – за счет выбора в пользу более «щадящих» методов лечения.

2.2 Клиническая характеристика обследованных женщин

Принадлежность к категории «19-35 лет» в выборке определена у 30,2% женщин с ММ, сочетанием ее с аденомиозом – вдвое чаще при неблагоприятных исходах лечения (38,1% против 18,3%, $p < 0,05$) (таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Возраст обследованных женщин, лет

Группы			N	19-35	36-45	45-49
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	127	146 ∞	174 $\#$
		%		28,3	32,6	38,8
	Рецидивы	Абс.	28	9	17	2
		%		32,1	60,7	7,1
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	42*' ∞	146*	42
		%		18,3	63,5	18,3
	Рецидивы	Абс.	42	16	19	7
		%		38,1	45,2	16,7

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), ∞ - внутригрупповые, $\#$ - от всех групп

Корреляция среднего возраста обследованных с частотой рецидивов ГПМ среди 36-45-летних была выявлена только в отношении категории с ММ (60,7% против 32,6%, $p < 0,05$). Среди женщин старшей возрастной группы преобладали представительницы с ММ (38,8%), при вдвое меньшем количестве – сочетании ее с аденомиозом (17,5%, $p < 0,05$).

Опрос женщин с ГПМ позволил выявить наличие наследственной предрасположенности к пролиферативным заболеваниям матки у 38,5% женщин с ММ и 32,5% – сочетанием ее с аденомиозом (таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Наследственность по наличию у родственниц миомы матки или аденомиоза

Группы			N	Да	Нет	Затруднения при ответе
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	185	97	166
		%		41,3	21,7	37,1
	Рецидивы	Абс.	28	10	4	14
		%		35,7	14,3	50,0
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	84	62	84
		%		36,5	27,0	36,5
	Рецидивы	Абс.	42	12	9	21
		%		28,6	21,4	50,0

Неудовлетворительные результаты анкетирования имели место в 43,4%, ввиду отсутствия точной информации о характере оперативных вмешательств у ближайших родственников.

Возраст начала менструаций интересен с позиций изучения функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы женщин с ГПМ (таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Возраст менархе, лет

Группы			N	11-13	14-15	16 и >
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	335	113	0
		%		74,8	25,2	0,0
	Рецидивы	Абс.	28	17	11	0
		%		60,7	39,3	0,0
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	168 ∞	62	0
		%		73,0	27,0	0,0
	Рецидивы	Абс.	42	18	16	8
		%		42,9	38,1	19,0

Примечание: ∞ ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (внутригрупповые)

Раннее менархе отличало 67,7% представительниц с ММ, среди женщин с рецидивами опухолевого роста матки – в полтора раза чаще при изолированном миоматозном росте (73% против 42,9%, $p < 0,05$).

Возраст менархе 14-15 лет выявлен у 32,4% всех женщин с ГПМ. Позднее менархе отмечено только в группе с рецидивами ММ и аденомиозом (19,0%).

Анализ «состоятельности» менструальной функции женщин с ММ и ее сочетания с аденомиозом представлен в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Особенности менструальной функции женщин с гиперпластическими процессами матки

Группы			N	Длительность менструации, дни			Интенсивность		Дисменорея
				3-5	6-7	8 и >	умеренные	обильные	
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	99	213*	136*	299#	149#	122*
		%		22,1	47,5	30,4	66,7	33,3	27,2
	Рецидивы	Абс.	28	5	10	13	11	17	11
		%		17,9	35,7	46,4	39,3	60,7	39,3
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	35	84	111	63	167	105
		%		15,2	36,5	48,3	27,4	72,6	45,7
	Рецидивы	Абс.	42	7	15	20	8	34	25
		%		16,7	35,7	47,6	19,0	81,0	59,5

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), # - от всех групп

Продолжительность менструальных кровотечений в «3-5» дней имели 17,9% представительниц с ГПМ, в «6-7» дней – в группе с ММ встречалась чаще (47,5% против 35,7%) – вероятно, вследствие большей встречаемости подслизистых узлов, чем в выборке с сочетанием ММ и аденомиоза (36,1%). Длительные менструации (8 и более дней) отличали практически половину женщин с сочетанием ГПМ и рецидивами ММ (47,1%). Интенсивность менструальной кровопотери оказалась наибольшей в группе с рецидивами ММ (60,7% против 33,3%, $p < 0,05$), сочетании ММ с аденомиозом – у 76,8%. Дисменорею у женщин с рецидивами ГПМ отмечали в полтора раза чаще, с превалированием показателя при их сочетании (45,7% против 27,2%). Отсутствие контрацептивной нацеленности отмечено у 38% женщин с ММ и 16% – ее сочетанием с аденомиозом (таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Особенности контрацептивного поведения обследованных женщин

Группы			N	ВМК		Барьерный метод	Прерванный половой акт	Не предохранялись	Комбинированные оральные контрацептивы
				Однократно	Дважды				
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	22	50*	64	97	185*	30
		%		4,9	11,2	14,3	21,7	41,3	6,7
	Рецидивы	Абс.	28	3	5	5	3 ³	10	2
		%		10,7	17,9	17,9	10,7	35,7	7,1
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	16	56	25	67	41	25
		%		7,0	24,3	10,9	29,1	17,8	10,9
	Рецидивы	Абс.	42	7	13	3	8	6	5
		%		16,7	31,0	7,1	19,0	14,3	11,9

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ)

Частота применения барьерного метода предохранения от нежелательной беременности и комбинированных оральных контрацептивов оказалась сопоставима (12,5% и 9,1% соответственно). Приверженность внутриматочной контрацепции (ВМК) с однократным использованием «девайса» превалировала у женщин с рецидивами ГПМ (16,7% против 7,0%), с меньшим показателем при изолированном миоматозном росте (7,8%). Неоднократное (два и эпизодически – три раза) применение ВМК отмечено в группе с сочетанием ММ и аденомиоза, преимущественно – рецидивными формами (31% против 17,9%).

Детализация репродуктивных потерь представлена в таблице 2.6.

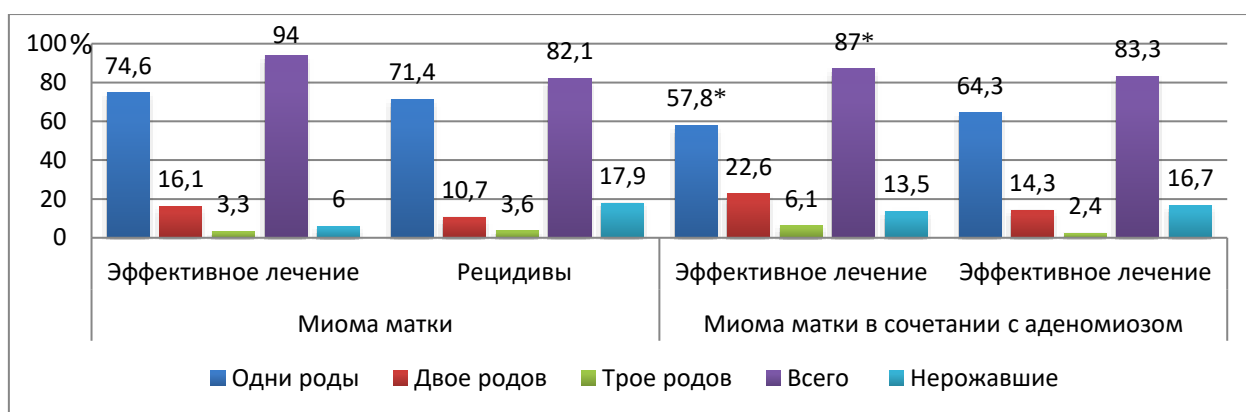
Таблица 2.6 – Структура репродуктивных неудач женщин с гиперпластическими процессами матки

Группы			N	Самопроизвольные выкидыши	Медицинский аборт	Трубная беременность	Неразвивающаяся беременность	Сумма репродуктивных потерь
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	75	83	28	50	127
		%		16,7	18,5	6,2	11,2	28,3
	Рецидивы	Абс.	28	6	7	1	5	10
		%		21,4	25,0	3,6	17,9	35,7
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	30 ∞	43	7	28	67 ∞
		%		13,0	18,7	3,0	12,2	29,1
	Рецидивы	Абс.	42	13	11	2	10	22
		%		31,0	26,2	4,8	23,8	52,4

Примечание: ∞ ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (внутригрупповые)

Показатель самопроизвольных выкидышей оказался наибольшим в группе с рецидивами ГПМ (31,0% против 13,0%, $p < 0,05$), ММ – встречался у каждой пятой (19,0%). Частота искусственных абортов составила 22,1% в выборке с ГПМ, трубной беременности – 4,4%. Наибольший удельный вес неразвивающейся беременности (НБ) выявлен у женщин с рецидивами ГПМ после различных технологий лечения (23,8% против 13,8% в среднем). Сумма репродуктивных потерь в группе с рецидивами сочетания ММ с аденомиозом превосходила показатель женщин с эффективным лечением (52,4% против 29,1%, $p < 0,05$), как и с ММ (32,0%).

Частота деторождения в группах с эффективным лечением ММ оказалась выше, чем сочетанием ГПМ (94,0% против 87,0%, $p < 0,05$) (рисунок 2.2).



Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ)

Рисунок 2.2 – Паритет женщин с гиперпластическими заболеваниями матки

Женщин с рецидивами миоматозного роста отличала сопоставимая частота родов (85,1%). Однократные роды фигурировали в анамнезе 74,6% женщин с эффективным лечением ММ – в полтора раза чаще, чем ее сочетанием с аденомиозом (57,8%, $p < 0,05$). Двое родов в анамнезе определены у 13,4% женщин с ММ, ГПМ – чаще выявляли в группе с эффективным лечением (22,6% против 14,3%). Многократные роды состоялись у 3,8% женщин с ГПМ. Показатель нерожавших женщин в группе с эффективным лечением оказался вдвое меньше (6,0% против 13,5%).

Изучение экстрагенитальной заболеваемости женщин с ГПМ позволило установить высокую ее частоту за счет удельного веса болезней органов пищеварения (38,5%)(таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Экстрагенитальная заболеваемость женщин с гиперпластическими процессами матки

Группы			N	Болезни системы кровообращения	Болезни органов пищеварения	Болезни органов дыхания	Болезни мочеполовой системы	Болезни эндокринной системы	Анемия	Варикозная болезнь
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	60	215	113	81	47	111	66
		%		13,4	48,0	25,2	18,1	10,5	24,8	14,7
	Рецидивы	Абс.	28	5	12	6	8	2	6	4
		%		17,9	42,9	21,4	28,6	7,1	21,4	14,3
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	26	84	69	35	20	46	32
		%		11,3	36,5	30,0	15,2	8,7	20,0	13,9
	Рецидивы	Абс.	42	7	17	11	15	8	15	9
		%		16,7	40,5	26,2	35,7	19,0	35,7	21,4

Примечание: ∞ ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (внутригрупповые)

Хронические бронхолегочные заболевания (пневмония, бронхит) выявлены у 28,1% обследованных женщин. Болезни мочевыделительной системы (хронический цистит, мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит) чаще отмечали в группах с рецидивами ГПМ: в полтора раза – при ММ (28,6% против 18,1%), два – сочетании ее с аденомиозом (35,7% против 15,2%), однако без статистически значимых отличий. Болезни эндокринной системы чаще встречались при рецидивах ГПМ (19,0% против 8,8% в остальных группах). Болезни системы кровообращения выявлены у 14,8% женщин с ММ, варикозная болезнь – 16,1%. Наибольшая частота анемии имела место при рецидивах ММ в сочетании с аденомиозом (35,7% против 22,1%).

Данные об оперативных вмешательствах в выборке с ГПМ представлены в таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Оперативные вмешательства экстрагенитального характера в выборке с гиперпластическими процессами матки

Группы			N	Аппендэктомия	Флебэктомия	Холецистэктомия	Операции на щитовидной железе	Грыжесечение
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	25	14	14	9	7
		%		5,6	3,1	3,1	2,0	1,6
	Рецидивы	Абс.	28	2	1	2	1	2
		%		7,1	3,6	7,1	3,6	7,1
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	24	14	6	7	5
		%		10,4	6,1	2,6	3,0	2,2
	Рецидивы	Абс.	42	3	2	4	2	1
		%		7,1	4,8	9,5	4,8	2,4

Структура хирургических вмешательств оказалась представлена аппендэктомией (7,5%), холецистэктомией (5,5%), флебэктомией (4,4%) при сопоставимых показателях гемиструм- и струмэктомий, грыжесечения (по 3,3%).

Показатели заболеваемости органов репродуктивной системы женщин с ГПМ представлены в таблице 2.9.

Воспалительные процессы верхних отделов генитального тракта несколько чаще отмечали женщины с рецидивами ГПМ: 45,2% – сочетанием ММ с аденомиозом и 35,7% – изолированным миоматозным ростом.

Таблица 2.9 – Гинекологическая заболеваемость женщин с гиперпластическими процессами матки

Группы			N	Воспалительные заболевания матки и придатков	Доброкачественные заболевания шейки матки	Доброкачественные образования яичников	Бесплодие первичное	Вторичное	Гиперпластические процессы эндометрия	Доброкачественные заболевания молочных желез	Воспалительные заболевания нижних отделов половых путей
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	111*	210*	75	36	25	39*	152	182
		%		24,8	46,9	16,7	8,0	5,6	8,7	33,9	40,6
	Рецидивы	Абс.	28	10	14	8	0	1	4	6	14
		%		35,7	50,0	28,6	0,0	3,6	14,3	21,4	50,0
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	86	80	54∞	25	16	36	73	86
		%		37,4	34,8	23,5	10,9	7,0	15,7	31,7	37,4
	Рецидивы	Абс.	42	19	20	22	0	2	12	11	18
		%		45,2	47,6	52,4	0,0	4,8	28,6	26,2	42,9

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), ∞ - внутригрупповые

Контингент женщин с благополучным исходом лечения ГПМ отличала меньшая частота «воспалительного анамнеза» матки и придатков. Показатель доброкачественных заболеваний шейки матки при ММ составил 48,4%, сочетании ее с аденомиозом – оказался в 1,4 раза больше (47,6% против 34,8%). Доброкачественные заболевания яичников ранее встречались у половины женщин с рецидивами ГПМ и практически четверти – с ММ (28,6%, $p < 0,05$). Первичное бесплодие фигурировало в анамнезе женщин с эффективным лечением ГПМ (9,4%), вторичное – у 5,2% во всей выборке. Гиперпластические процессы эндометрия встречались практически вдвое чаще у женщин с рецидивами ГПМ: 28,6% против 15,7% – при сочетании ММ

с аденомиозом и 14,3% против 8,7% – ММ. Доброкачественные заболевания молочных желез имели место у 28,3% женщин с ГПМ.

Факты о констатации и лечении бактериального вагиноза (БВ) в анамнезе имели место у 85,7% женщин с рецидивами сочетания ГПМ, неэффективным их лечением – только у 28,6%, что в разы чаще, чем с благополучным исходом (таблица 2.10).

Таблица 2.10 – Суммация гинекологических признаков «инфекционного анамнеза» женщин с гиперпластическими процессами матки

Группы			N	Рецидивирующие вагиниты	Рецидивирующие вагинозы	Эктопия шейки матки в анамнезе более 5 лет	ИППП более трех эпизодов	Хронический цервицит
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	34 ∞	75 ∞	22 ∞	61*	67*
		%		7,6	16,7	4,9	13,6	15,0
	Рецидивы	Абс.	28	7	12	6	7	9
		%		25,0	42,9	21,4	25,0	32,1
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	28 ∞	30 ∞	9 ∞	11 ∞	15 ∞
		%		12,2	13,0	3,9	4,8	6,5
	Рецидивы	Абс.	42	19	17	7	8	14
		%		45,2	40,5	16,7	19,0	33,3

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ),
 ∞ - внутригрупповые

Частота рецидивирующих вагинитов оказалась наибольшей в группах с неэффективным лечением ГПМ: при сочетании ММ с аденомиозом – практически в четыре раза (45,2% против 12,2%, $p < 0,05$), изолированной опухолью – три (25,0% против 7,6%, $p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечена в отношении рецидивирующих вагинозов (41,7% против 14,8%, $p < 0,05$). Наличие эктопии шейки матки в анамнезе более 5 лет имело место у 19% женщин с неэффективными вмешательствами по поводу ММ и ее сочетания с аденомиозом (4,4%). Превалирование в анамнезе эпизодов инфекций, передаваемых половым путем (ИППП)(более трех),

констатировано у женщин с неблагоприятными исходами лечения ГПМ: при ММ – вдвое чаще (25,0% против 13,6%), ее сочетании с аденомиозом –четыре раза (19% против 4,8%, $p<0,05$). Наибольший удельный вес хронического цервицита (32,7%) установлен в анамнезе женщин с рецидивами ГПМ (32,7%). Частота перенесенных отдельных диагностических выскабливаний (РДВ) слизистой матки превалировала в группе с рецидивами ММ при однократности манипуляции: 67,9% против 12,9% при эффективном лечении (таблица 2.11).

Таблица 2.11 – Перенесенные отдельные диагностические выскабливания женщин с гиперпластическими процессами матки

Группы			N	Нет	1 раз	2 раза	3 и более
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	335#	58 ∞ ,*	78 ∞ ,*	0
		%		74,8	12,9	17,4	0,0
	Рецидивы	Абс.	28	6	19 ⁴	0	3
		%		21,4	67,9	0,0	10,7
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	84	126 ∞	20 ∞	0
		%		36,5	54,8	8,7	0,0
	Рецидивы	Абс.	42	11	11	15	4
		%		26,2	26,2	35,7	9,5

Примечание: * ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), ∞ - внутригрупповые, # - от всех групп

В группе с сочетанием ММ с аденомиозом тенденция оказалась обратной – 54,8% против 26,2%. Двукратные внутриматочные манипуляции в анамнезе женщин с рецидивами сочетанных форм ГПМ встречались в четыре раза чаще в сравнении с когортой с эффективным лечением (35,7% и 8,7%, соответственно) и ММ (17,4%, $p<0,05$). Многократные РДВ имели место только в группах с рецидивами ГПМ (10,1%).

Данные о характере перенесенных хирургических вмешательств на органах репродуктивной системы представлены в таблице 2.12.

Таблица 2.12 – Перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза женщин с гиперпластическими процессами матки

Группы			N	Резекция яичника с одной стороны	Лапароскопия, иссечение и коагуляция очагов эндометриоза	Аднексэктомия	Тубэктомия	Операции на молочных железах	Кесарево сечение	Миомэктомия
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	30	0	8	17∞	0	26	22
		%		6,7	0,0	1,8	3,8	0,0	5,8	4,9
	Рецидивы	Абс.	28	5	1	3	5	8	5	4
		%		17,9	3,6	10,7	17,9	28,6	17,9	14,3
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	10∞	7	5∞	8∞	6∞	17∞	13
		%		4,3	3,0	2,2	3,5	2,6	7,4	5,7
	Рецидивы	Абс.	42	7	4	6	6	9	9	7
		%		16,7	9,5	14,3	14,3	21,4	21,4	16,7

Примечание: ∞ ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (внутригрупповые)

Операции на органах малого таза чаще констатировали в группах с неэффективным лечением: резекцию яичника – в три раза (17,3% против 5,5%, $p < 0,05$), многократно – аднексэктомию (12,5% против 2,0%, $p < 0,05$). Тубэктомия состоялась у 16,1% женщин с рецидивами ГПМ и 3,6% – эффективным лечением ММ и ее сочетания с аденомиозом. Секторальные резекции в связи с узловой мастопатией, фиброаденомами, кистами молочных желез встречались у четверти женщин с рецидивами ГПМ (25,0%) в единичных случаях – эффективным лечением. Кесарево сечение чаще фигурировало в анамнезе женщин с нерезультативным лечением ММ (19,6% против 6,6%). Миомэктомию проводили ранее у 15,5% женщин из группы с рецидивами миоматозного роста и втрое реже – сочетанием ММ и аденомиоза (5,3%). Лапароскопическое иссечение очагов эндометриоза выполнено у 5,4% женщин в выборке с ГПМ.

РЕЗЮМЕ

Анамнестическими маркерами риска рецидивов миоматозного роста в группах с ММ и ее сочетанием с аденомиозом выступали:

- возрастные категории «36-45 лет» – преимущественно в группе с ММ (60,7%), в меньшей степени – ее сочетанием с аденомиозом (45,2%);
- характеристики менструальной функции – склонность к менометроррагиям, дисменорее, – маркеры ГПМ,
- двукратное использование ВМК – при ММ.

Признаками, указывающими на наличие эндокринно-метаболического дисбаланса, сопутствующего развитию ГПМ, выступали:

- большая частота репродуктивных потерь – вдвое чаще при сочетании ММ с аденомиозом (52,4% против 29,1%) преимущественно за счет самопроизвольных выкидышей (31,0%);
- тенденция в группах рецидивов к преобладанию в анамнезе ХВЗОМТ, доброкачественных образований яичников (52,4% против 23,5%) – при сочетании ММ с аденомиозом – за счет эндометриоидных кист.

Составляющими инфекционного анамнеза, предикторами неэффективного лечения ГПМ выступали:

- рецидивирующие вагиниты – втрое чаще при ММ, в четыре раза – ее сочетании с аденомиозом;
- рецидивирующие вагинозы – втрое чаще при ГПМ;
- эктопия шейки матки (более 5 лет в анамнезе без лечения) – в четыре раза чаще;
- ИППП более трех эпизодов за последний год – вдвое чаще при ММ, более чем в три раза – ее сочетании с аденомиозом;
- хронический цервицит – вдвое чаще – при ММ, в пять раз – сочетании ГПМ;
- внутриматочные вмешательства: однократные – в пять раз чаще при ММ, двукратные – сочетании ее с аденомиозом – в четыре раза,
- большая частота перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза – за счет удельного веса резекций яичников, тубэктомий, консервативной миомэктомии – у трети с ММ и каждой пятой – сочетанием ее с аденомиозом, наряду с частотой КС – втрое чаще (6,6% против 19,6%).

ГЛАВА III

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ МИОМЫ МАТКИ И ЕЕ СОЧЕТАНИЯ С АДЕНОМИОЗОМ

В главе представлен анализ факторов, обусловленных наличием ГПМ и влияющих на исходы лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом.

Нарушения репродуктивного здоровья при наличии миоматозных узлов – изолированных или в сочетании с аденомиозом, представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Жалобы женщин с гиперпластическими процессами матки

Группы			N	Мено- и метrorрагии	Дисменорея	Боли, связанные с менструацией	Диспареуния	Нарушения функции смежных органов
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	277	259	131	84	151
		%		61,8	57,8	29,2	18,8	33,7
	Рецидивы	Абс.	28	19	21	7	6	12
		%		67,9	75,0	25,0	21,4	42,9
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	179*	121	78	42	64
		%		77,8	52,6	33,9	18,3	27,8
	Рецидивы	Абс.	42	36	29	10	10	16
		%		85,7	69,0	23,8	23,8	38,1

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ)

Частота мено- и метrorрагий в группах с сочетанием ГПМ оказалась несколько большей, чем с изолированным миоматозным ростом (64,8% против 81,7%, $p < 0,05$). Дисменорея встречалась у 63,6% женщин с ГПМ, боли, связанные с нарушением менструальной функции – у 27,9%, как и диспареуния – 27,8%. Нарушение функции смежных органов отмечали 38,3% женщин с ММ, 32,9% – сочетанием ее с аденомиозом.

3.1 Результаты лабораторных исследований

Средние показатели гемоглобина при исходной анемии легкой степени в группах с эффективным лечением ММ статистически значимо не отличались от группы с ГПМ (таблица 3.6).

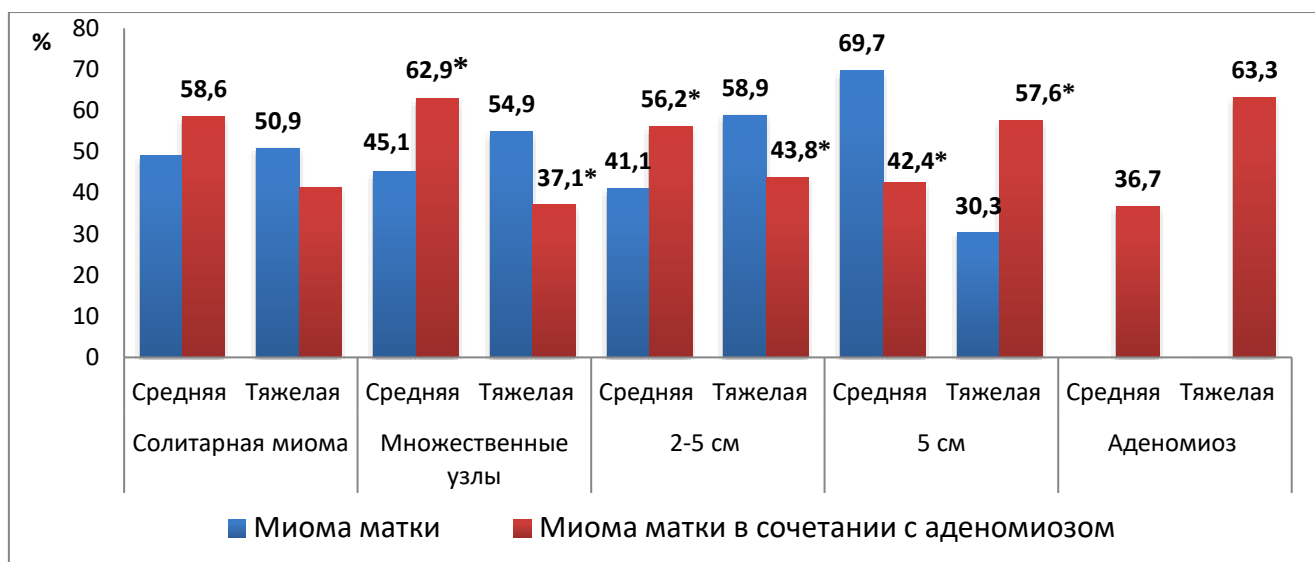
Таблица 3.6 – Встречаемость анемии в зависимости от исходов технологий лечения ГПМ

Группы		N	Анемия легкой степени	Анемия средней степени	Анемия тяжелой степени
Миома матки	Эффективное лечение	448	121,1±11,2	112,3±9,4	105,3±6,4
	Рецидивы	28	113,7±5,5	106,2±7,8∞	99,8±7,3∞
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	230	118,9±8,6	105,3±11,4*	102,3±7,1*
	Рецидивы	42	103,5±5,6*	97,6±10,2∞'*	92,8±13,4∞'*

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), ∞ - внутригрупповые

Представительницам с рецидивами ММ и ее сочетанием с аденомиозом оказался свойственен более низкий уровень гемоглобина ($p < 0,05$). Несмотря на антианемическую терапию, темпы восстановления кроветворения в выборке женщин с ГПМ разнились. Потребность в длительных курсах железосодержащих препаратов определяла более медленное восстановление гемоглобина до нормативных значений при анемии средней степени тяжести, несмотря на эффективность лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом. Более низкие показатели гемоглобина встречались при рецидивах ГПМ – в большей степени при сочетании ММ с аденомиозом – в группах с анемией средней и тяжелой степени ($p < 0,05$). Несмотря на наличие симптомной ММ с регулярной кровопотерей (мено- и метроррагии) у 68,3% женщин в выборке с ГПМ анемию выявляли только у 75,3% из них (возможно, ввиду эффективности ферротерапии): легкой степени – 62,3%, средней – 28,9%, тяжелой – 8,8%.

Соотносимость биометрических характеристик миоматозных узлов с развитием анемии представлена на рисунке 3.2.



Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ)

Рисунок 3.2 – Степень тяжести анемии в зависимости от биометрии миоматозных узлов

Частота анемии легкой и средне–тяжелой степени при солитарной ММ оказалась сопоставима – 53,8% и 46,1%.

Анемию легкой степени при множественных узлах чаще выявляли при сочетании ММ с аденомиозом – практически в полтора раза (62,9% и 45,1% соответственно, $p < 0,05$) – чем с ММ, при обратном соотношении у женщин с более тяжелыми степенями железодефицитного состояния – половины с ММ и трети – ее сочетанием с аденомиозом ($p < 0,05$). Наличие небольших по размеру узлов определяло большую частоту анемии при сочетании ГПМ: легкой степени – у 56,2%, средне–тяжелой – практически в полтора раза реже ($p < 0,05$). В выборке с миоматозными узлами размером более 5 см анемию тяжелой степени выявляли в полтора раза чаще при сочетании ММ и аденомиоза (57,6% против 30,3%, $p < 0,05$). Возрастание степени анемии наблюдали с разрастанием эндометриоидной ткани, особенно при диффузно-узловой форме аденомиоза II-III стадии – в два раза (63,3% против 36,7%).

3.2 Сравнительный анализ результатов сонографии, гистероскопии и МРТ

Данные о структурных особенностях узлов ММ в выборке женщин с ГПМ по результатам сонографического исследования представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Характеристики миоматозных узлов

Группы			N	Солитарный характер	Множественный	2-5 см	>5 см
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	373 ∞	75 $\#$	371	77
		%		83,3	16,7	82,8	17,2
	Рецидивы	Абс.	28	8	20	22	6
		%		28,6	71,4	78,6	21,4
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	126*' ∞	104 ∞	147*' ∞	83*' ∞
		%		54,8	45,2	63,9	36,1
	Рецидивы	Абс.	42	8	34	35	8
		%		19,0	81,0	83,3	19,0

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), ∞ - внутригрупповые, $\#$ - от всех групп

Характер узлов ММ в выборке с ГПМ: солитарные опухоли преобладали в группе с эффективным лечением ММ (83,3% против 28,6%, $p < 0,05$) и ее сочетании с аденомиозом (54,8% против 19,0%, $p < 0,05$). ММ с множественными узлами чаще выявляли при рецидивах ГПМ (76,2% в среднем): в два раза – сочетании ММ с аденомиозом (81,0% против 45,2% при ММ, $p < 0,05$), четыре – изолированном миоматозном росте (16,7%, $p < 0,05$). Узлы размерами 2-5 см в группе с ММ обнаружены у 80,7% женщин в среднем, сочетании ее с аденомиозом – чаще при рецидивах ГПМ (83,3% против 63,9%, $p < 0,05$). Размеры узлов более 5 см в диаметре преобладали в выборке с сочетанием ММ с аденомиозом (36,1% против 17,2%, $p < 0,05$), при рецидивах – у каждой пятой.

Структурные характеристики узлов в группе с ММ: солитарные опухоли выявляли чаще, чем множественные (таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Особенности миоматозных узлов при изолированной опухоли и ее сочетании с аденомиозом в зависимости от технологий лечения

Группы			N	Солитарный характер	Множественный	2-5 см	>5 см
ЛТМ	ММ	Абс.	162	135#	27#	134	28
		%		83,3	16,7	82,7	17,3
	МА	Абс.	105	30	75	83	22
		%		28,6	71,4	79,0	21,0
ЛСМ	ММ	Абс.	192	105	87 ∞	123*' ∞	69*' ∞
		%		54,7	45,3	64,1	35,9
	МА	Абс.	92	17	75	75	17
		%		18,5	81,5	81,5	18,5
ЭМА	ММ	Абс.	82	33	49	53*	29*
		%		40,2	59,8	64,6	35,4
	МА	Абс.	42	9	33	29	13
		%		21,4	78,6	69,0	31,0
ЛСО	ММ	Абс.	40	23	17	32	8
		%		57,5	42,5	80,0	20,0
	МА	Абс.	33	11	22	23	10
		%		33,3	66,7	69,7	30,3

Примечание: * ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), ∞ - внутригрупповые, # - от всех групп

Наибольшую встречаемость солитарной опухоли констатировали в группе с ЛТМ: втрое чаще, чем в остальных (83,3%, $p<0,05$) – в сравнении с множественными узлами: в три раза – ЛСМ, два – ЭМА и ЛСО ВВ МА. Многоузловая ММ преобладала при сочетании ГПМ (74,5% в среднем) ($p<0,05$), изолированная опухоль матки встречалась реже – в группе с ЛТМ – в четыре раза (16,7%, $p<0,05$), в сравнении с другими технологиями лечения – в 1,3-2 раза (49,2% в среднем). Размеры узлов более 5 см выявлены у 19,1% женщин группы с ЛТМ, трети – ЭМА (33,2%) и четверти – ЛСО ВВ МА.

Узлы диаметром более 5 см выявляли при ММ вдвое чаще (35,9% против 18,5%, $p<0,05$), 2-5 см – у 80,8% женщин с ЛТМ, 66,8% – ЭМА ($p<0,05$), 74,8% – ЛСО ВВ МА. Опухоли среднего диаметра в группе с ЛСМ чаще констатировали при сочетании ММ с аденомиозом (81,5% против 64,1%,

$p < 0,05$). Множественная ММ обнаружена у 62% женщин с первичным ростом опухоли и 88% – рецидивами.

Сопоставление клинических данных и макроскопического исследования показало, что количество удаленных миоматозных узлов варьировало от трех до 9 см ($4,5 \pm 1,5$), с диаметром наибольшего – $7,8 \pm 3,4$ см при разбросе в 0,5–9 см. Величина матки, оцененная во время операции, имела пределы от 5 до 13 недель (в среднем – $7,8 \pm 3,2$ нед). При солитарной ММ размер узла составил в среднем $8,2 \pm 3,4$ см при величине матки в 7-12 недель, рецидивах опухоли – $6,2 \pm 2,4$ см. При рецидиве множественной миоматозной опухоли размеры наиболее крупного узла составили $6,7 \pm 2,8$ см при вариабельности величин в 4-8 см.

Эхографические признаки аденомиоза, позволяющие диагностировать узловую форму как критерий включения в группу с сочетанием ММ и аденомиоза, представлены на рисунке 3.1.



Рисунок 3.1 – Эхографические признаки аденомиоза в выборке женщин с ГПМ

Среди признаков, присущих аденомиозу, в 100% выделяли наличие неограниченных от неизмененного миометрия капсулой гиперэхогенных зон диаметром 22-34 мм – «маркеров» заболевания. Несколько реже (в 93%) диагностировали эхонеоднородность зон миометрия и ассиметричное

утолщение одной из стенок матки (82,7%). Ряд эхографических признаков – «зазубренность» базального слоя эндометрия, анэхогенные включения в миометрии размером 2-5 мм и зоны гиперваскуляризации встречались в 67,4%. Наличие в гиперэхогенных зонах анэхогенных образований со взвесью до 1,5 см в диаметре выявляли у четверти женщин с аденомиозом. Сонографические характеристики аденомиозных узлов: интерстициально-субсерозный (n=68), интерстициальный (n=128), средний передне-задний размер – $6,4 \pm 1,8$ см, различия в толщине стенок – $2,1 \pm 0,8$ см.

Итоги сопоставления информативности используемых методов диагностики ГПМ, нередко – в сочетании с ГПЭ приведены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Сравнительный анализ эффективности методов выявления ГПМ и заболеваний эндометрия

Нозологии	Методы диагностики	N	Выявлено	Гиподиагностика	Чувствительность	Специфичность
Субмукозная миома матки 0 тип	Сонография	12	7	5	62,8	91,3
			58,3	41,7		
I тип	Сонография	26	12	14		
			46,2	53,8		
II тип	Сонография	40	30	10		
			75,0	25,0		
Субмукозная миома матки	Гистероскопия	78	72	6	92,3	99,5
			92,3	7,7		
Заболевания эндометрия (гиперплазия, полипы)	Сонография	332	210	122	63,3	88,5
			63,3	36,7		
	Гистероскопия	332	232	100	69,9	76,3
			69,9	30,1		
Аденомиоз	Сонография	272	200	72	73,5	86,0
			73,5	26,5		
	МРТ	272	267	5	98,2	100,0
			98,2	1,8		

Установленные факты гиподиагностики субмукозных узлов при сонографическом исследовании: при 0 типе – в полтора раза чаще, чем

обнаруженных (58,3% против 41,7%), I типе – 53,8% против 46,2%, II – второе (75% против 25%). Совокупная чувствительность и специфичность метода составили 62,8% и 91,3% соответственно. Результативность гистероскопической визуализации субмукозных узлов оказалась выше: чувствительность – 92,3%, специфичность – 99,5%, показатель гиподиагностики уступал в разы таковому при сонографии (7,7%).

Данные сонографических заключений при ГПМ в совокупности с результатами гистероскопической визуализации показаны в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Структура гиперпластических заболеваний эндометрия

Группы		N	Полип эндометрия	Сложная гиперплазия эндометрия	Простая гиперплазия эндометрия	Рецидивирующая гиперплазия эндометрия	Всего патологии эндометрия	Неизменный эндометрия
Миома матки	Абс.	476	78	17	37	50	182	294
	%		16,4	3,6	7,8	10,5	38,2	61,8
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Абс.	272	28*	27	40*	55*	150*	122*
	%		10,3	9,9	14,7	20,2	55,1	44,9
Всего	Абс.	748	106	44	77	105	332	416
	%		14,2	5,9	10,3	14,0	44,4	55,6

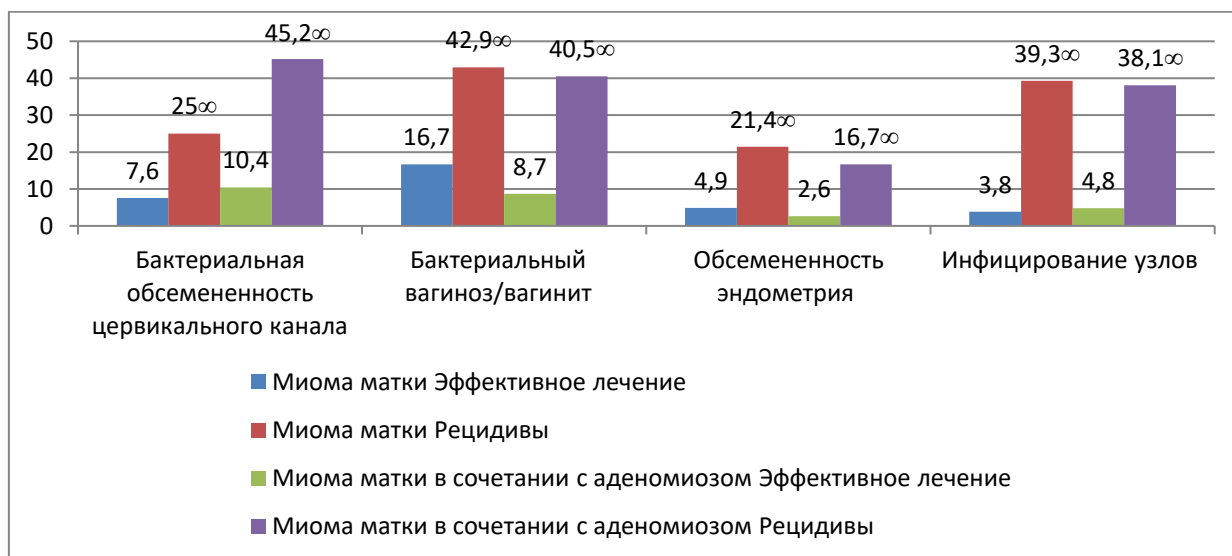
Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), ∞ - внутригрупповые, # - от всех групп

Морфология эндометриальных образцов женщин с ГПМ оказалась «мозаичной»: железистый и железисто-фиброзный полип эндометрия выявляли чаще при ММ – практически в полтора раза (16,4% против 10,3%, $p < 0,05$), ГПЭ – с сочетанием ММ с аденомиозом, «сложной» форме – в три раза (9,9%, $p < 0,05$), простой – два (14,7%, $p < 0,05$). Рецидивы ГПЭ отличали каждую пятую с сочетанием ГПМ – вдвое чаще, чем с ММ. Патологию эндометрия обнаружили у 44,4% женщин с ММ: половины – сочетанием ее с аденомиозом и 38,9% – изолированной опухолью матки. Наличие в образцах неизмененного эндометрия, свойственного фазе менструального цикла,

определили у 61,8% женщин с ММ, в полтора раза реже – сочетании ГПМ ($p<0,05$).

3.3 Результаты комплексного микробиологического исследования

Данные о наличии и степени микробной контаминации генитального тракта женщин с ГПМ представлены на рисунке 3.3.



Примечание: * ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), ∞ - внутригрупповые

Рисунок 3.3 – Микробная инфицированность биотопов генитального тракта больных с гиперпластическими процессами матки

Факт обсемененности цервикального канала инфектами в диагностически значимом титре при микробиологическом исследовании определен у 9% женщин с благополучным исходом лечения ГПМ, с наибольшей частотой – при рецидивах заболеваний: четверти с ММ ($p<0,05$) и 45,2% – сочетании ее с аденомиозом.

Эпизоды БВ/вагинита выявлены у 41,7% женщин с рецидивами ГПМ, что чаще, чем с эффективным лечением: у 16,7% женщин с ММ и 8,7% – ее сочетании с аденомиозом ($p<0,05$). Инфицирование эндометрия имело место у 19% женщин с рецидивами ГПМ и только 3,8% – эффективным лечением (3,7%)($p<0,05$). Инфицирование миоматозных узлов в группе с рецидивами ММ и ее сочетанием с аденомиозом выявляли в 38,7%, что статистически значимо больше, чем с благоприятными исходами вмешательств.

Сравнительный анализ спектра ИППП из анамнеза женщин с различными исходами лечения ГПМ показан в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Инфекции, передаваемые половым путем, в выборке с ГПМ

Группы			N	Хламидийная инфекция	Уреа- микоплазменная инфекция	Бактериальный вагиноз	Вирус простого герпеса II типа	Трихомониаз
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	11	42	70	23	13
		%		2,5	9,4	15,6	5,1	2,9
	Рецидивы	Абс.	28	16 ∞	17 ∞	8	9 ∞	9 ∞
		%		57,1	60,7	28,6	32,1	32,1
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	13	20	45	16	6
		%		5,7	8,7	19,6	7,0	2,6
	Рецидивы	Абс.	42	19 ∞	32 ∞	36 ∞ '*	18 ∞	11 ∞
		%		45,2	76,2	85,7	42,9	26,2

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ),
 ∞ - внутригрупповые

Категорию женщин с рецидивами ГПМ отличало преобладание инфекций генитального тракта: 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% ($p < 0,05$). Эпизоды инфекций в группах с эффективным лечением ММ и ее сочетанием с аденомиозом встречались в разы реже – в пределах 5,4%-17,6%, с наибольшим показателем – в выборке БВ.

Микробиологический спектр флоры, выделяемой из цервикального канала, представлен в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Спектр флоры в отделяемом цервикального канала женщин с ГПМ
(в диагностически значимых титрах)

Группы			N	Стафилококк эпидермальный	Энтерококк	Кишечная палочка	Бактероиды spp	Бактероиды fragilis	Peptostreptococcus spp.	Prevotella spp.	Pseudomonas aeruginosae	в-гемолитический стрептококк	Стрептококк эпидермальный	Золотистый стафилококк	Кандида
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	11	40	17	9	6	0	2	6	19	9	14	74
		%		2,5	8,9	3,8	2,0	1,3	0,0	0,4	1,3	4,2	2,0	3,1	16,5
	Рецидивы	Абс.	28	2	5	4	0	0	0	0	0	2	2	1	3
		%		7,1	17,9	14,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,1	7,1	3,6	10,7
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	8 [∞]	11 [∞]	26*	4	8	8	0	6	8	8	6	14*' [∞]
		%		3,5	4,8	11,3	1,7	3,5	3,5	0,0	2,6	3,5	3,5	2,6	6,1
	Рецидивы	Абс.	42	9	16	8	2	1	0	1	1	5	2	2	14
		%		21,4	38,1	19,0	4,8	2,4	0,0	2,4	2,4	11,9	4,8	4,8	33,3

Примечание: * (p<0,05) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), ∞ - внутригрупповые

В группах с рецидивами ГПМ отмечали высокий удельный вес в цервикальном канале стафилококка эпидермального (21,5%)($p<0,05$), энтерококка (38,1%)($p<0,05$), кишечной палочки (19%)($p<0,05$), β -гемолитического стрептококка (11,9%), кандида (33,3%)($p<0,05$), значительно чаще при сочетании ГПМ. Женщин с неэффективным лечением ММ отличало более частое выявление энтерококка – в два раза, чем с благоприятными исходами (17,9% против 8,9%), при сопоставимых показателях кандида (10,7% и 16,5%).

3.4 Результаты гистологического исследования биоптатов миоматозных узлов

Согласно патоморфологическим заключениям, простая ММ при рецидивах ГПМ встречалась вдвое реже, чем с благоприятными исходами лечения (42,9% против 98,9%)($p<0,05$)(таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Гистологические варианты миомы матки

Группы			N	Простая миома матки	Клеточная миома матки	Митотически активная миома матки
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	443	3	2
		%		98,9	0,7	0,4
	Рецидивы	Абс.	28	12 ∞	11 ∞	5 ∞
		%		42,9	39,3	17,9
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	224	4	2
		%		97,4	1,7	0,9
	Рецидивы	Абс.	42	18 ∞	18 ∞	6 ∞
		%		42,9	42,9	14,3
Всего	Эффективное лечение	Абс.	678	667	7	4
		%		98,4	1,0	0,6
	Рецидивы	Абс.	70	30 ∞	29 ∞	11 ∞
		%		42,9	41,4	15,7

Примечание: ∞ ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы (внутригрупповые)

Гистовариант ММ клеточного типа обнаруживали в 41,4% образцов женщин с развитием рецидивов ГПМ и только в 1,0% ($p<0,05$) –эффективным лечением заболеваний (рисунок 3.4 – 3.6).

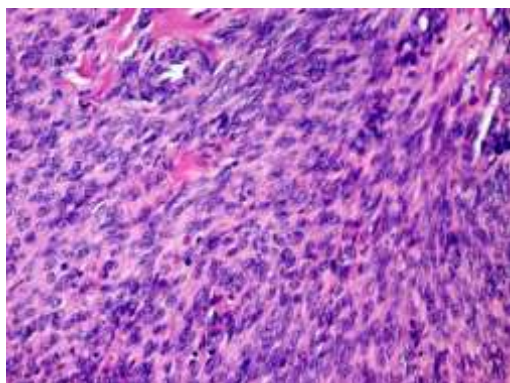


Рисунок 3.4 – Клеточная лейомиома тела матки. Окраска гематоксилин и эозин, ув. x200

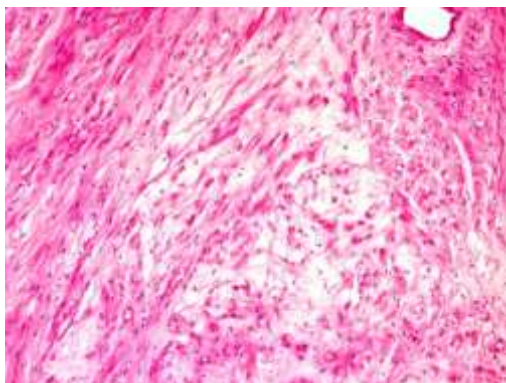


Рисунок 3.5 – Лейомиома тела матки с вторичными изменениями (отёк). Окраска гематоксилин и эозин, ув. x100

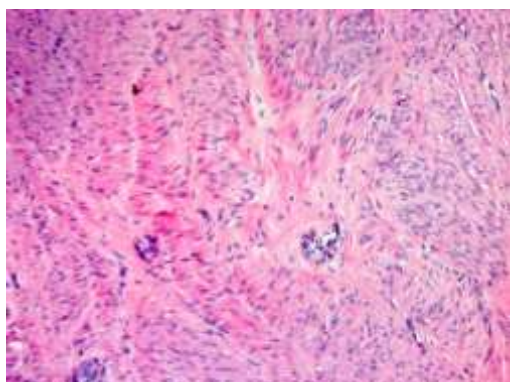


Рисунок 3.6 – Лейомиома тела матки типичного строения. Окраска гематоксилин и эозин, ув. x100

Особенности клинического течения ММ варьировали: для «простой» опухоли типичными оказались бес- или малосимптомное течение, небольшие размеры медленно растущих солитарных узлов, субсерозная и субсерозно-интерстициальная локализация. Проллиферирующая ММ имела более выраженную, даже «агрессивную» симптоматику – за счет маточных кровотечений, приводящих к анемизации больных на фоне сопутствующего ГПЭ, быстрый рост более крупного из множественных узлов (рисунок 3.7).

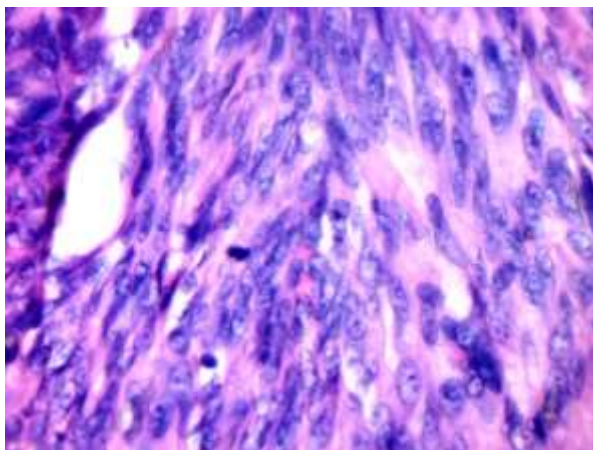


Рисунок 3.7 – Митоз в пролиферирующей лейомиоме матки. Окраска гематоксилин и эозин, ув. x400

Изменение состава стромы ММ варьировало с возрастанием гипертрофии лейомиоцитов и пролиферации элементов стромы. Наименее выраженная пролиферация лейомиоцитов имела место при опухоли простого типа, рост которой происходил преимущественно за счет клеточной гипертрофии.

Митотически активную ММ многократно чаще выявляли в группе с рецидивами ММ и ее сочетанием с аденомиозом (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Детализация морфотипов миомы матки

Группы			N	Лейомиома	Лейомиома с дистрофическим и изменениями и лимфоидной инфильтрацией	Причудливая лейомиома	Липолейомиома	Эпителиоидная лейомиома
Миома матки	Эффективное лечение	Абс.	448	418*	13*	2	9	6
		%		93,3	2,9	0,4	2,0	1,3
	Рецидивы	Абс.	28	3	18	1	3	3
		%		10,7	64,3	3,6	10,7	10,7
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	Абс.	230	194 ∞	12 ∞	6*	12	6
		%		84,3	5,2	2,6	5,2	2,6
	Рецидивы	Абс.	42	17*	14*	2	4	5
		%		40,5	33,3	4,8	9,5	11,9
всего	Эффективное лечение	Абс.	678	612 ∞	25 ∞	8	21 ∞	12 ∞
		%		90,3	3,7	1,2	3,1	1,8
	Рецидивы	Абс.	70	20	32	3	7	8
		%		28,6	45,7	4,3	10,0	11,4

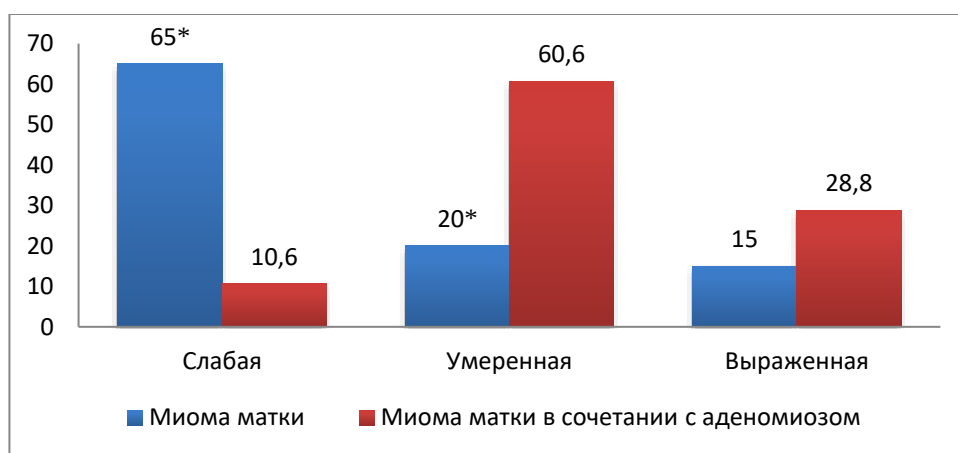
Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ),
 ∞ - внутригрупповые

Гистологические варианты ММ: лейомиома (ЛМ) в группе с эффективным лечением ГПМ встречалась в 90,3% ($p < 0,05$), рецидивах – втрое реже (28,6%) ($p < 0,05$). Частота причудливой лейомиомы в выборке составила 2,7%, другие редкие формы – липолейомиома и эпителиоидная опухоль – неэффективном лечении ГПМ выявляли чаще, чем с благоприятными исходами (10,7% против 2,4%). ЛМ с дистрофическими изменениями и лимфоидной инфильтрацией преобладала в группе с рецидивами ММ – в два раза в сравнении с ее сочетанием с аденомиозом (64,3% против 33,3%, $p < 0,05$).

Суммарный показатель ЛМ в группе с рецидивами составил 45,7%, эффективным лечением – встречался в единичных случаях (3,7%) ($p < 0,05$).

3.5 Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов миоматозных узлов

Структура вариантов экспрессии коллагена IV типа при ГПМ: при ММ – преобладала «слабая» (диффузно ++, очагово ++, на периферии узла)(65,0%, $p < 0,05$), сочетании ее с аденомиозом – «умеренная» (умеренно диффузно +++, очагово интенсивно ++++)(60,6%) – втрое реже, чем при ММ (20,0%, $p < 0,05$)(рисунок 3.8).



Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы от группы с сочетанием ММ с аденомиозом

Рисунок 3.8 – Экспрессия рецепторов к коллагену IV типа

«Выраженная» (умеренно и интенсивно диффузно ++++) экспрессия отмечена у 15% с ММ и вдвое чаще – ее сочетанием с аденомиозом (рисунок 3.9).

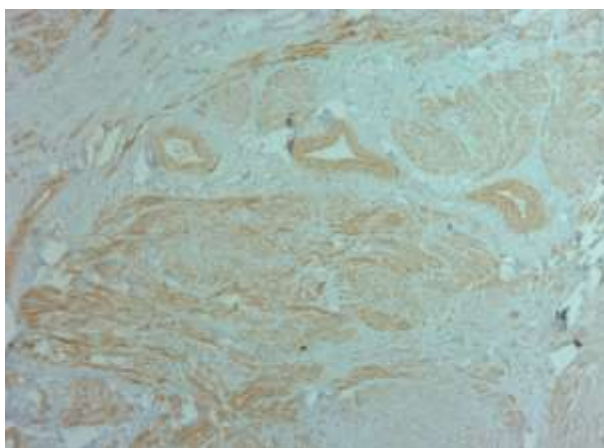
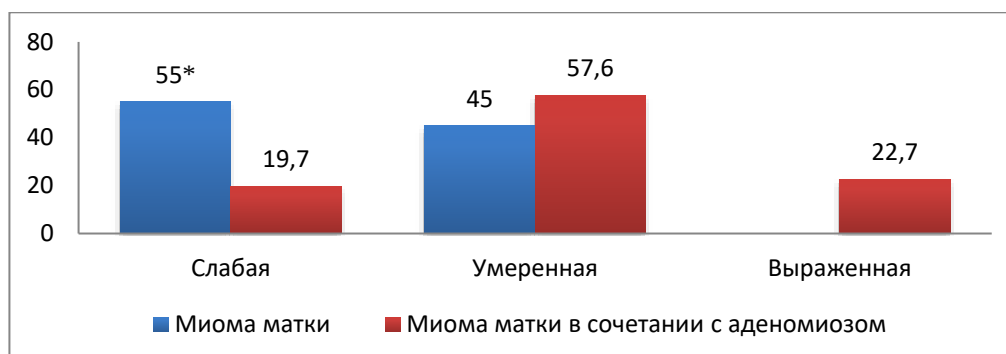


Рисунок 3.9 – Экспрессия коллагена IV тип

Интенсивная экспрессия коллагена IV типа в периферических отделах узла миомы Безбиотиновый метод детекции, докраска ядер гематоксилином. Ув. x10

Слабая экспрессия виментина (диффузно ++ в единичных клетках стромы и эндотелии капилляров) превалировала при ММ – практически втрое чаще, чем при ее сочетании с аденомиозом (19,7%, $p < 0,05$) (рисунок 3.10).



Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы от группы с сочетанием ММ с аденомиозом

Рисунок 3.10 – Экспрессия рецепторов к виментину

Частота умеренной экспрессии (слабо и умеренно ++ в клетках стромы и эндотелии капилляров и перицитах мелких сосудов очагово (очаг неоваскулогенеза), больше на периферии узла) оказалась сопоставима (45,0% и 57,6% соответственно) (рисунок 3.11).

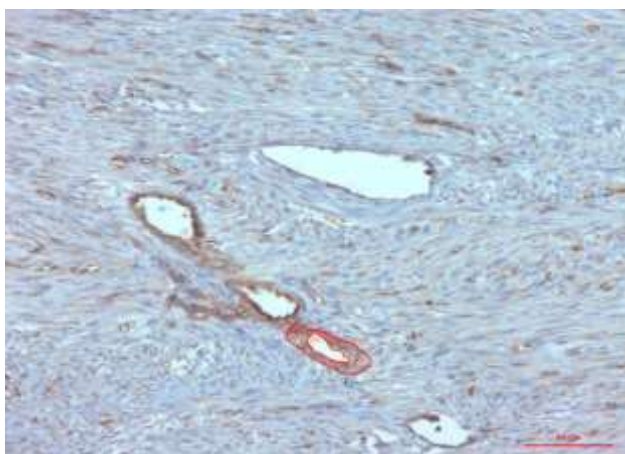
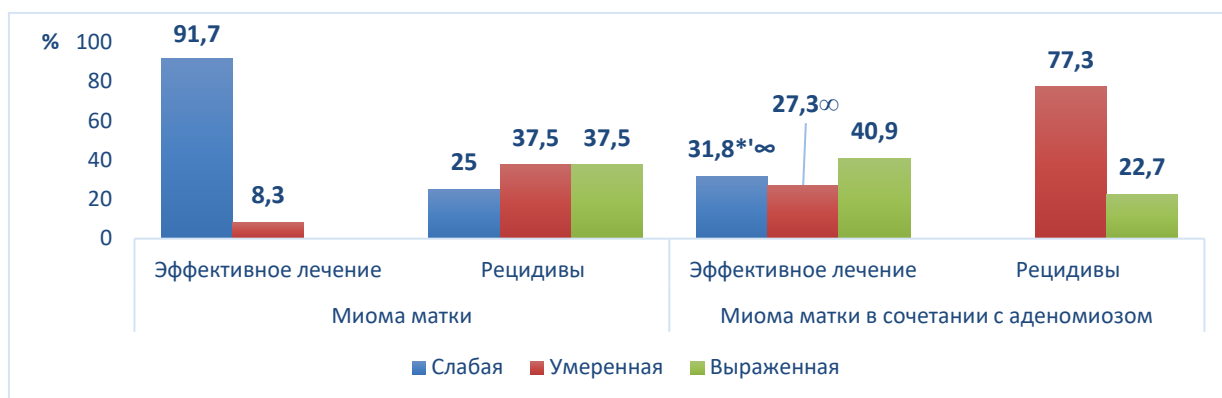


Рисунок 3.11 – Экспрессия виментина

Выраженная экспрессия (слабо диффузно ++ и очагово интенсивно ++++ в клетках стромы и эндотелии капилляров и перицитах мелких сосудов) – встречалась только при сочетании ГПМ (22,7%).

Превалирование слабой экспрессии рецепторов к коллагену IV типа при эффективном лечении ГПМ отмечено у 91,7% женщин с ММ и втрое реже –

ее сочетании с аденомиозом (31,8%, $p<0,05$), рецидивах – только у четверти с ММ (рисунок 3.12).

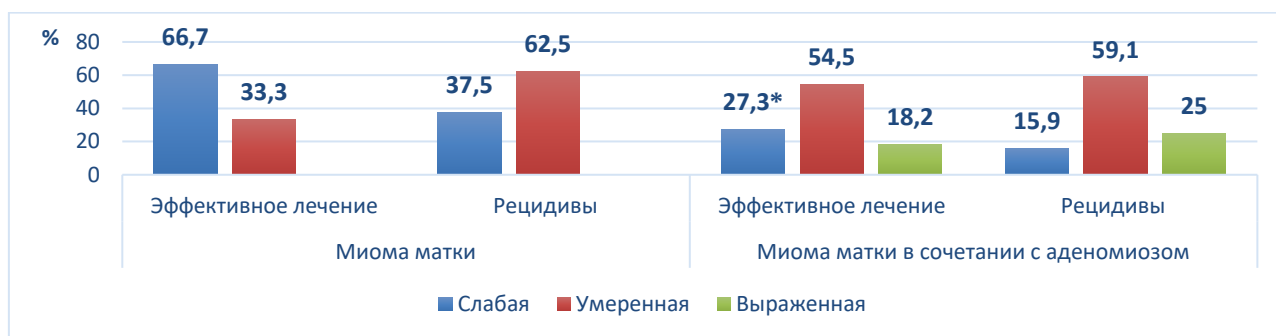


Примечание: * ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы от группы с сочетанием ММ с аденомиозом, [∞] – внутригрупповые

Рисунок 3.12 – Распределение рецепторов к коллагену в зависимости от исходов лечения ГПМ

Умеренную экспрессию рецепторов к коллагену IV типа в группе с рецидивами отмечали вдвое чаще при сочетании ММ с аденомиозом (77,3% против 37,5%, $p<0,05$), эффективным лечением – практически у четверти и 8,3% женщин соответственно.

Тенденции распределения виментина представлены на рисунке 3.13.

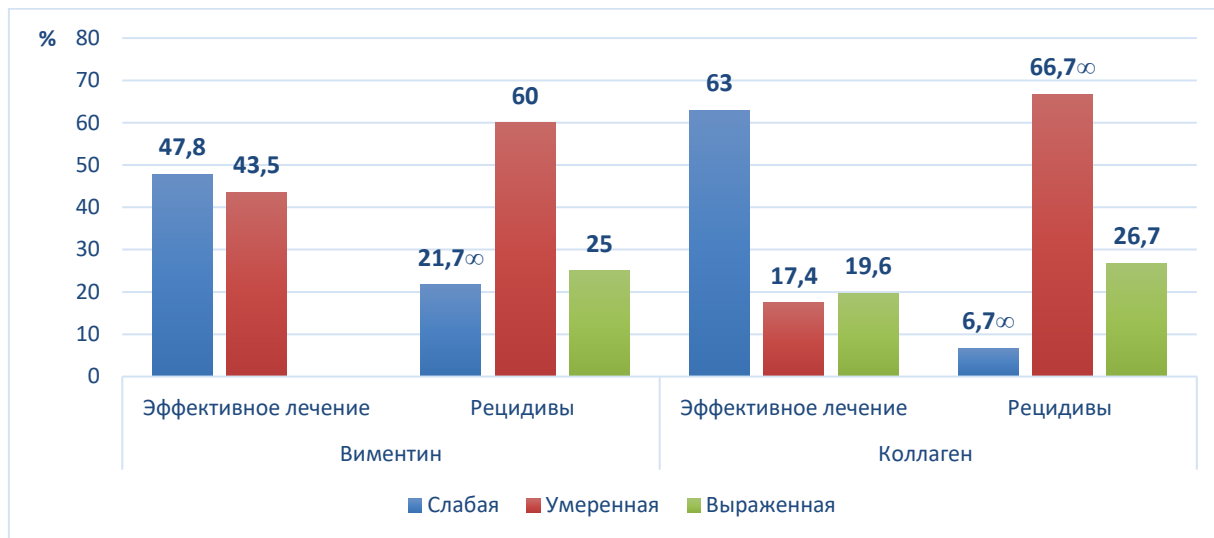


Примечание: * ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы от группы с сочетанием ММ с аденомиозом

Рисунок 3.13 – Распределение рецепторов к виментину в зависимости от исходов лечения ГПМ

Слабая экспрессия превалировала в группе с благоприятными исходами технологий лечения ГПМ: при ММ – в 2,4 раза чаще, чем ее сочетании с аденомиозом (66,7% против 27,3%, $p<0,05$), рецидивах сочетанного опухолевого роста – встречалась реже (37,5% и 15,9% соответственно).

Уровень экспрессии коллагена IV типа при ГПМ в зависимости от исходов лечения различался: при эффективности технологий – превалировала слабая рецепторная активность (63,0%), наряду с сопоставимостью показателей других вариантов (18,5% в среднем)(рисунок 3.14).



Примечание: [∞]($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (внутригрупповые по одноименному признаку)

Рисунок 3.14 – Экспрессия рецепторов к виментину и коллагену IV типа в зависимости от исходов лечения ГПМ

В группе с рецидивами ГПМ выраженную экспрессию коллагена IV типа определяли практически у четверти, умеренную – двух третей и только 6,7% – слабую. В группе с эффективным лечением ГПМ слабую и умеренную экспрессию выявляли в среднем у 45,6%. У женщин с рецидивами миоматозного роста умеренную экспрессию маркера определяли в полтора раза чаще, слабую – у каждой пятой, выраженную – четверти.

Вариант очень низкой экспрессии К-67 встречался только у женщин с эффективным лечением ГПМ (0,28), низкой – оказался сопоставим в группах, умеренной – преобладал при рецидивах ММ в сочетании с аденомиозом – в 1,7 раза чаще, чем при благоприятных исходах вмешательств (рисунок 3.15).

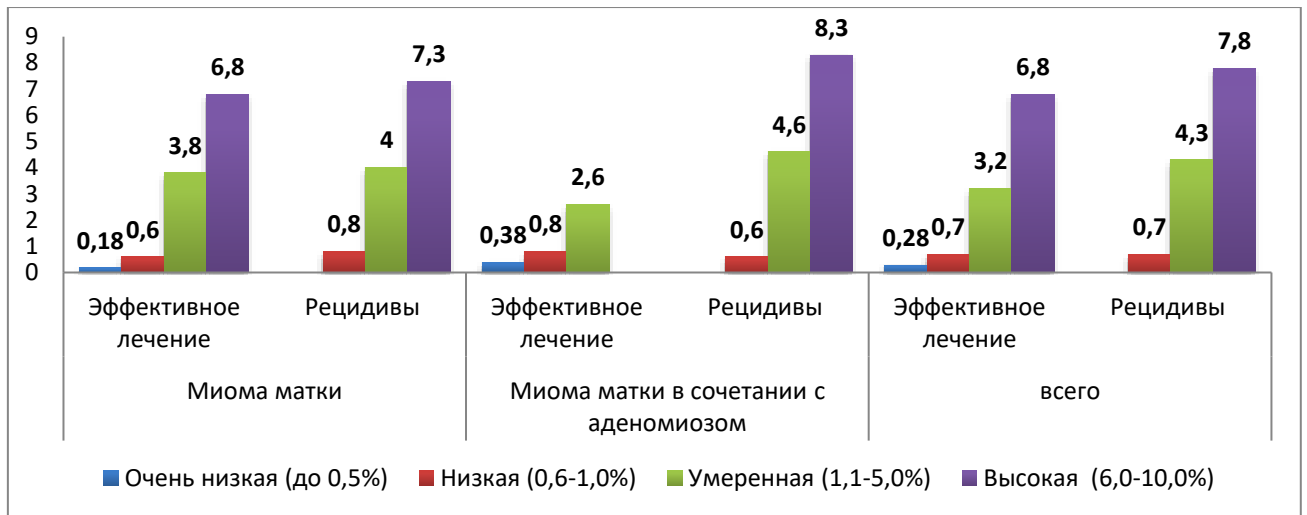


Рисунок 3.15 – Экспрессия Ki-67

Случаи высокой экспрессии маркера были единичны при наибольшем показателе в группе с рецидивами ГПМ, с быстрым ростом впервые выявленного солитарного миоматозного узла (за год) (рисунок 3.16-3.18).

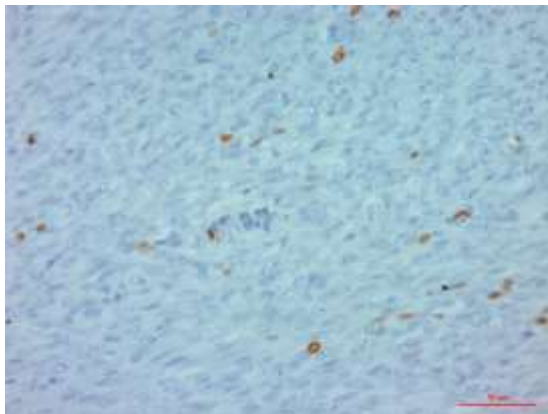


Рисунок 3.16 – Экспрессия Ki – 67 в клеточной лейомиоме

Безбиотиновая система детекции REVIAl, хромоген – диаминобензидин. Докрашивание ядер гематоксилином

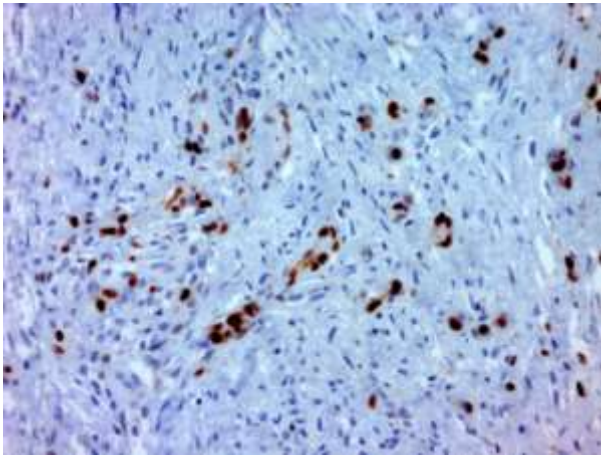


Рисунок 3.17 – Высокий уровень экспрессии Ki-67 в пролиферирующей лейомиоме

Безбиотиновый метод детекции, докраска ядер гематоксилином. Ув. x40

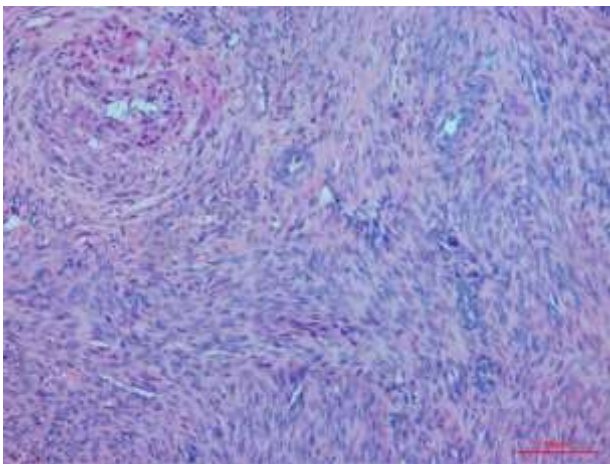


Рисунок 3.18 – Клеточная лейомиома

Изучение пролиферативной активности ММ показало наибольшее значение маркера Ki-67 с рецидивирующей после вмешательства опухолью при множественных узлах (рисунок 3.19).

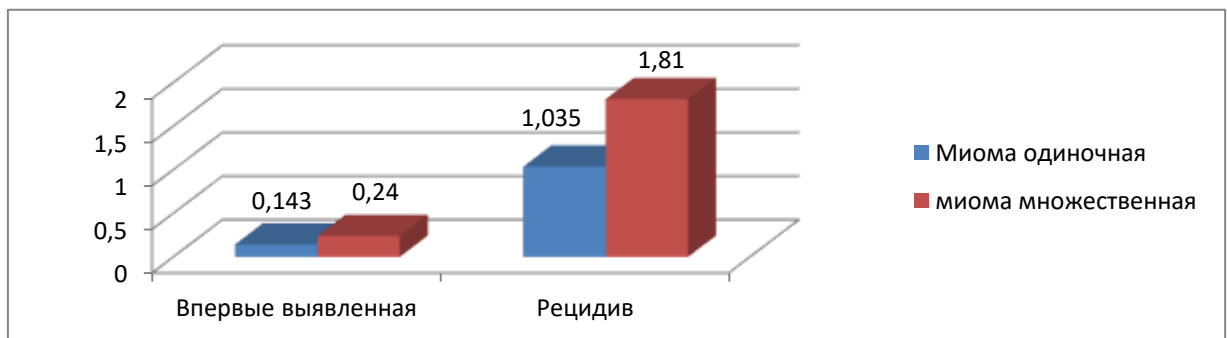
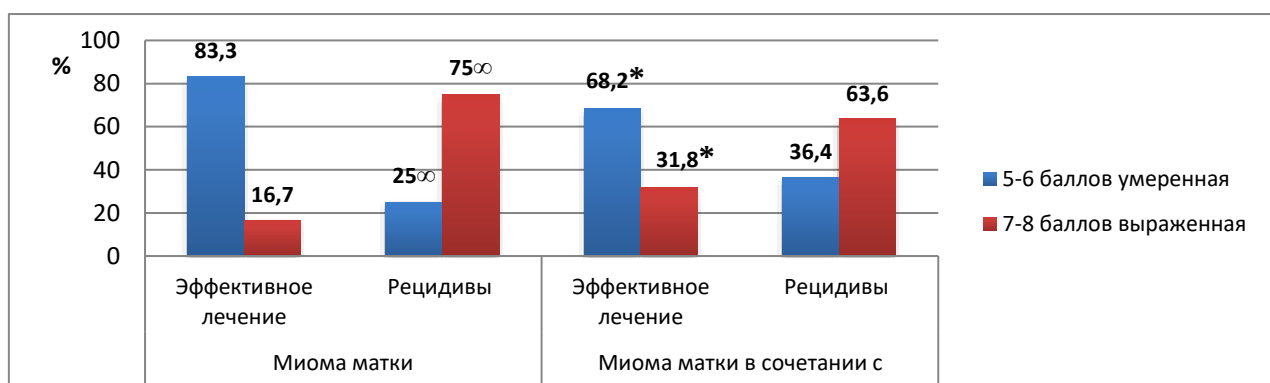


Рисунок 3.19 – Индекс пролиферативной активности (экспрессия Ki-67) в группах с ГПМ

При мультифокальном росте миоматозного узла индекс в 1,7 раза превосходил показатель представительниц с солитарной опухолью. Уровень экспрессии маркера пролиферации в группе женщин с миомэктомией, выполненной впервые, оказался очень низким (до 0,5%).

Значение показателя пролиферации оценивали как «невысокое», однако в 7,5 раз выше, чем у женщин с впервые возникшей опухолью. Прогнозируемой в зависимости от гистологического типа ММ оказалась степень экспрессии Ki-67: «низкая» – при простой опухоли, средние значения – клеточном варианте опухоли. Зрелые коллагеновые волокна с вторичными изменениями в фибробластах выявляли в образцах простой ЛМ, сокращение их количества с нарушением соотношения коллагена I и III типов на фоне избыточного стромообразования – у представительниц с клеточным типом опухоли. Увеличение размеров митотически активной ММ сопровождалось активностью рецепторов стероидных гормонов и высоким индексом пролиферации, наряду с гипертрофией лейомиоцитов, максимальной в периваскулярных зонах и избыточным стромообразованием.

Умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов при ММ выявлена у большинства женщин (83,3%) с благоприятными исходами технологий лечения ГПМ и четверти – их рецидивами ($p < 0,05$) (рисунок 3.20).



Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы от группы с сочетанием ММ с аденомиозом, [∞] – внутригрупповые

Рисунок 3.20 – Распределение рецепторов к прогестерону в зависимости от исходов лечения ГПМ

Исследование прогестероновой активности в миоматозных узлах позволило установить более выраженную экспрессию PR при множественном характере опухоли (66,7%)(рисунок 3.21 – 3.23).

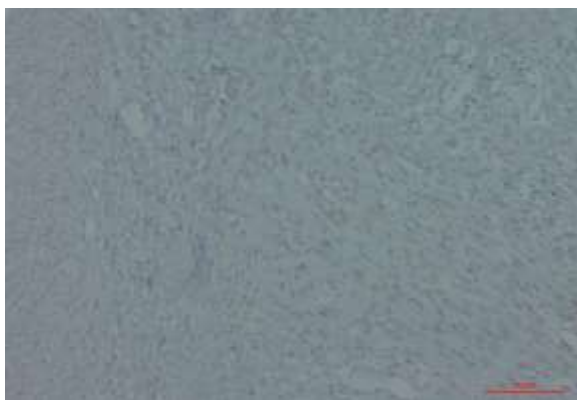


Рисунок 3.21 – Экспрессия рецепторов к прогестерону

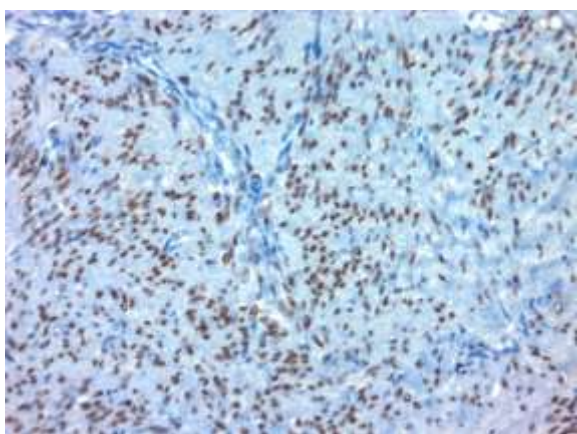


Рисунок 3.22 – Интенсивная иммуногистохимическая реакция с антителами к прогестерону в лейомиоме

Безбиотинный метод детекции, докраска ядер гематоксилином. Ув. x20

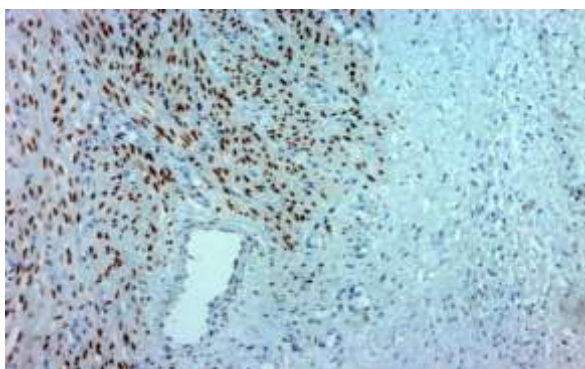


Рисунок 3.23 – Интенсивная экспрессия рецепторов к прогестерону в узле лейомиомы (слева)

Слабая экспрессия прогестерона в перифокальном (прилежащем к узлу) миометрии (справа). Безбиотинный метод детекции, докраска ядер гематоксилином. Ув. x10

Выраженная экспрессия (7-8 баллов) при неэффективном лечении ГПМ встречалась чаще: ММ – в 4,5 раз ($p<0,05$), сочетании ее с аденомиозом – два ($p<0,05$) в сравнении с благоприятным исходом.

Умеренная экспрессия ER в группах с эффективным исходом лечения ГПМ встречалась с сопоставимой частотой (74,0%), рецидивах – в полтора раза меньше при сочетании ГПМ (81,2% против 54,5%)(рисунок 3.24).

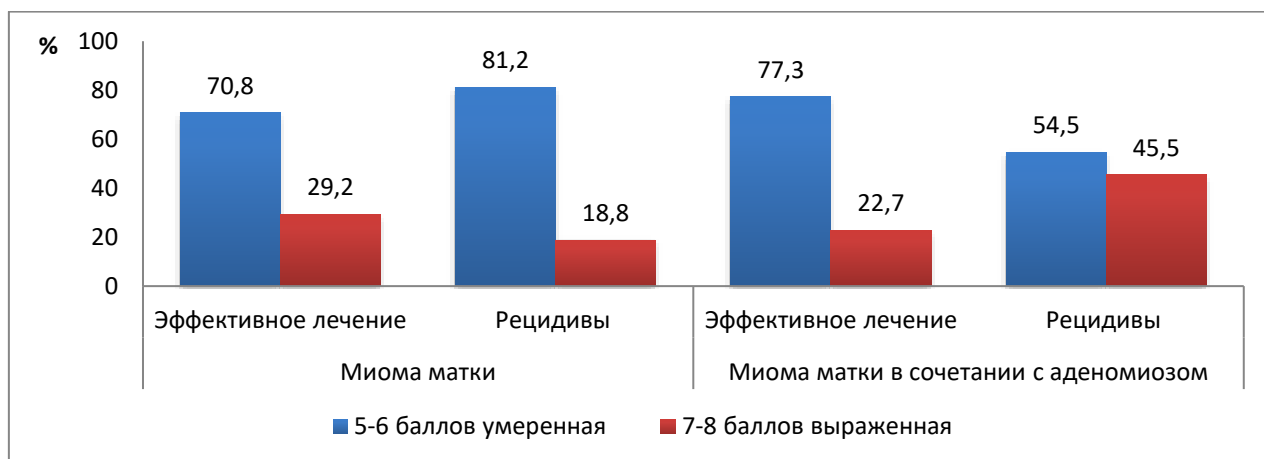


Рисунок 3.24 – Распределение ER в зависимости от исходов лечения ГПМ

Выраженная экспрессия ER определена у 45,5% женщин с рецидивами ГПМ и вдвое реже – изолированной ММ (18,8%)(рисунок 3.25).

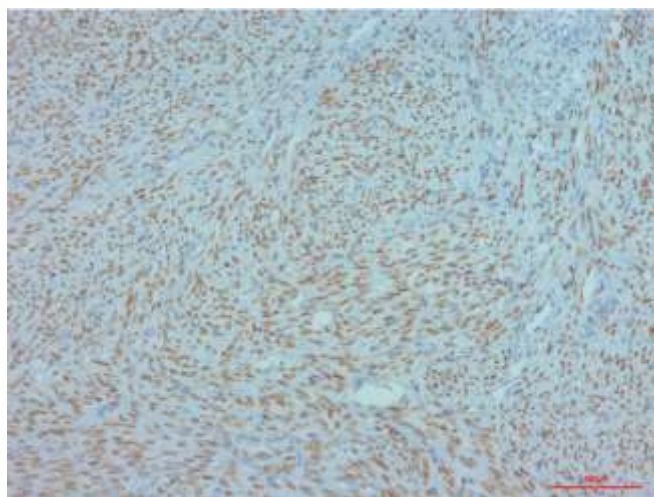


Рисунок 3.25 – Экспрессия рецепторов к эстрадиолу

Суммарный показатель выраженной экспрессии PR оказался выше в группах с рецидивами ГПМ (66,7% против 38,3%), эффективным лечением ГПМ – выявлен только у 25,0% женщин (рисунок 3.26).

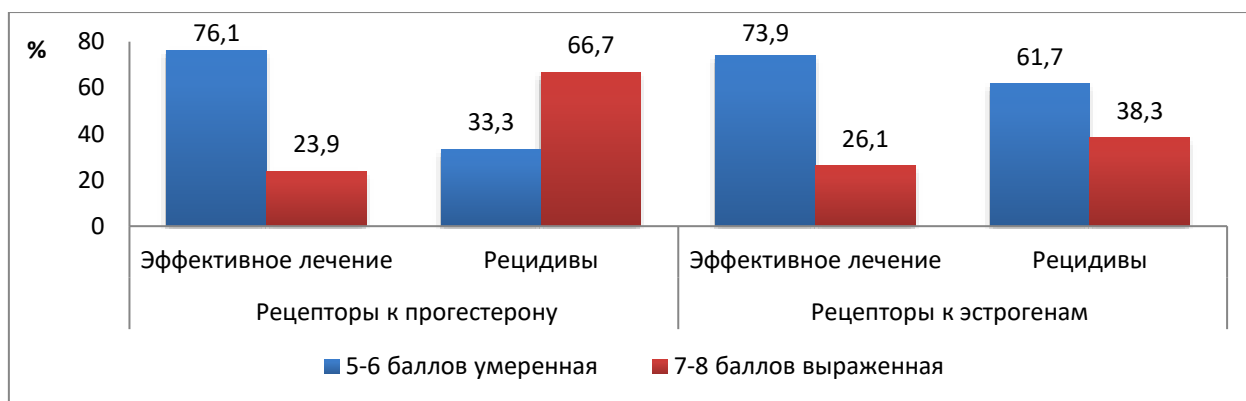


Рисунок 3.26 – Экспрессия рецепторов стероидных гормонов в зависимости от исходов лечения ГПМ

Уровень стероидных рецепторов к эстрогенам варьировал: при эффективном лечении балльная отметка выраженной экспрессии встречалась вдвое реже, чем умеренной – практически в полтора раза (38,3% против 26,1%).

Совокупный анализ экспрессии стероидных рецепторов с учетом наличия гиперпластических процессов мио- и эндометрия представлен в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Особенности экспрессии рецепторов в тканях матки женщин с ММ, ее сочетанием с аденомиозом и гиперпластическими процессами эндометрия

Группы	N	Экспрессия к эстрогенам, баллы				Экспрессия к прогестерону, баллы				Ki-67			
		Интактный миометрий	Миоматозный узел при интактном эндометрии	В строме эндометрия при гиперплазии	В железах эндометрия при гиперплазии	Интактный миометрий	Миоматозный узел при интактном эндометрии	В строме эндометрия при гиперплазии	В железах эндометрия при гиперплазии	Интактный миометрий	Миоматозный узел при интактном эндометрии	В строме эндометрия при гиперплазии	В железах эндометрия при гиперплазии
Миома матки	162	1,6±0,8	5,4±2,4	5,8±1,2,	6,0±1,8	3,3±1,5	5,3±1,6	6,2±1,2	6,5±1,6	0	0,7±0,06	0,6±0,06	1,4±0,06
Миома матки в сочетании с аденомиозом	105	2,4±1,2*	6,0±1,7*	6,4±1,6	7,0±1,8*	3,9±1,2	6,8±0,9	7,2±1,3*	7,8±1,8*	0,04±0,06	1,4±0,3*	0,8±0,05	1,6±0,2

Примечание: * (p<0,05) – различия показателей статистически значимы от группы с сочетанием ММ с аденомиозом

Экспрессия ER в интактном миометрии оказалась выше при сочетании ММ с аденомиозом ($p < 0,05$). Определена более высокая активность ER в области миоматозных узлов в сравнении с неизмененным миометрием, особенно – сочетании ГПМ ($p < 0,05$). Наличие ГПЭ определяло более высокие показатели экспрессии ER в срезах желез в сравнении со стромой при сочетании ММ с аденомиозом ($p < 0,05$).

Экспрессия PR в интактном миометрии женщин с ГПМ превышала показатель эстрогеновой активности – в два раза при ММ, полтора – ее сочетании с аденомиозом ($p < 0,05$). Наибольшее количество интенсивно окрашенных ядер к прогестерону выявлены при сочетании ГПМ ($3,9 \pm 1,2$ против $3,3 \pm 1,5$ – у больных с изолированной ММ) ($p < 0,05$). При наличии ГПЭ количество ядер, экспрессирующих PR, превышало показатель ER – в строме и железах ($p < 0,05$).

Экспрессия Ki-67 в миоматозном узле оказалась наиболее выраженной при сочетании с аденомиозом – в два раза ($p < 0,05$), «здоровом» миометрии – отсутствовала. Показатель маркерных клеток эпителия желез при ГПЭ у больных с ГПМ оказался выше, чем в строме – в большей степени при сочетании ММ с аденомиозом, однако в целом уровень пролиферативной активности оказался низким.

Результаты морфометрии формируют представление об особенностях васкуляризации миоматозных узлов – плотности сосудистого русла и его площади при изолированной опухоли матки и в сочетании с аденомиозом (таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Морфометрия сосудов в срезах миоматозных узлов

Группы		N	Площадь сосуда, просвет, μm^2	Площадь сосуда со стенкой, μm^2	Диаметр просвета, μm	Диаметр просвета со стенкой, μm
Миома матки	Эффективное лечение	448	1356	7675	28,4	68,5
	Рецидивы	28	1852 ∞	10874 ∞	39,6 ∞	94,2 ∞
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Эффективное лечение	230	1675,6	8856,6	32,2	81,6
	Рецидивы	42	2152,4*' ∞	12439*' ∞	42,5*' ∞	112,4*' ∞

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы от группы с сочетанием ММ с аденомиозом, ∞ – внутригрупповые

Анализ площади сосудистого русла в биопсийных срезах миоматозных узлов показал: наибольшие значения параметра оказались свойственны группе с рецидивами ГПМ ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция прослеживалась при измерении площади сосудов со стенкой: в группах с неэффективным лечением ГПМ их значения оказались выше при сочетании ММ с аденомиозом ($p < 0,05$)(рисунок 3.27).

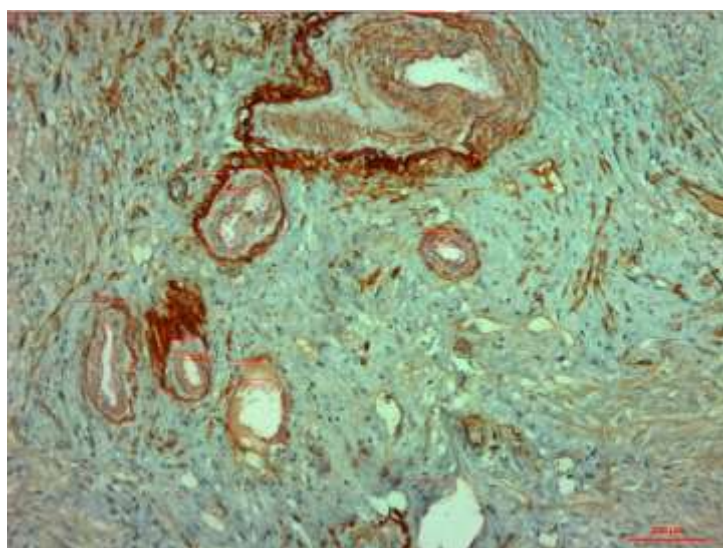


Рисунок 3.27 – Морфометрия (сосуды) миоматозных узлов
Размер изображения 893x670 мкм

Исследование диаметра просвета сосудов (изолированно и с адвентициальной оболочкой), позволяющее косвенно судить о степени васкуляризации зон избыточной пролиферации миометрия, показало его более высокие показатели в группах с рецидивами ГПМ ($p < 0,05$). Выявлена корреляционная зависимость для площади сосудистого русла и диаметра сосудов – сильная и средней силы ($r = 0,53$ и $r = 0,45$ соответственно).

Очевидно, что меньшее количество сосудов оказалось свойственно простым типам ЛМ, с характерной зрелой стромой с очагами гиалиноза, рост их количества – для опухолей с активным ростом.

3.6 Анализ факторов риска рецидивов миоматозного роста различного генеза – истинного и «ложного»

Признаки, свойственные женщинам с «ложным» и истинным ростом миоматозных узлов представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Совокупность анамнестических признаков, причастных к рецидивам разных гистотипов миоматозного роста

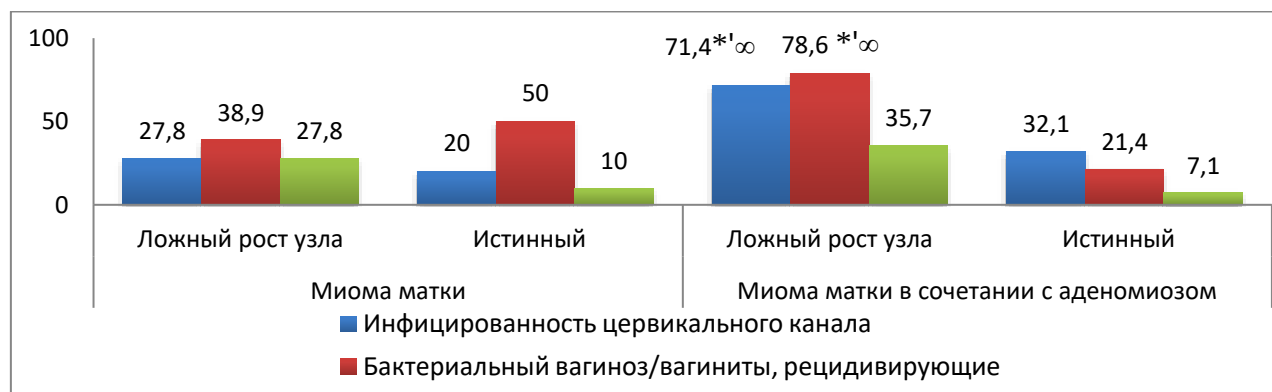
Группы			N	Индекс оперативных вмешательств на органах малого таза	Репродуктивные потери	Внутриматочные вмешательства	Хронические воспалительные заболевания органов малого таза	Заболевания шейки матки	Хронический эндометрит	Бактериальный вагиноз, рецидивирующий	Вагиниты/вагинозы
Миома матки	«Ложный» рост узла	Абс.	18	15	6	14	8	11	4	11	12
		%		83,3	33,3	77,8	44,4	61,1	22,2	61,1	66,7
	Истинный	Абс.	10	5	2	4	2	3	2	4	4
		%		50,0	20,0	40,0	20,0	30,0	20,0	40,0	40,0
Миома матки в сочетании с аденомиозом	«Ложный» рост узла	Абс.	14	11	11* [∞]	12 [∞]	9	9	7 [∞]	8	8
		%		78,6	78,6	85,7	64,3	64,3	50,0	57,1	57,1
	Истинный	Абс.	28	14	3	13	10	11	3	7	9
		%		50,0	10,7	46,4	35,7	39,3	10,7	25,0	32,1

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ),
[∞] - внутригрупповые

Показатель перенесенных оперативных вмешательств на органах малого таза оказался наибольшим при «ложном» росте узлов ММ (80,95% против 50,0% в среднем).

Анамнез женщин с «ложным» ростом миоматозных узлов отличался высокой частотой репродуктивных потерь, в два раза – при сочетании ММ с аденомиозом (78,6% против 33,3%, $p<0,05$). Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении внутриматочных вмешательств (81,7% против 43,2%), с различием показателей при сочетании ГПМ ($p<0,05$). Хронические воспалительные заболевания органов малого таза преобладали в анамнезе женщин с «ложным» ростом узлов – в два раза в сравнении с истинным (у 44,4% с ММ и двух третей – ее сочетанием с аденомиозом). Подобная аналогия отмечена для заболеваний шейки матки – вдвое чаще у контингента с «ложным» миоматозным ростом (62,7% против 34,6%). Хронический эндометрит в выборке женщин с «ложным» ростом узлов ММ превалировал при ее сочетании с аденомиозом (50% против 10,7%, $p<0,05$), в группе с изолированной ММ подобной зависимости не выявлено (21,1%). Рецидивы БВ чаще отмечали при «ложном» опухолевом росте (59,1%): практически в полтора раза – при ММ, два – ее сочетании с аденомиозом. Несмотря на большую частоту микстов вагинитов с БВ у женщин с «ложным» ростом узлов ММ, межгрупповых отличий выявлено не было (61,9% против 36%).

Частота инфицированности цервикального канала в группе с ММ составила 23,9%, ее сочетании с аденомиозом – преобладала при «ложном» росте узла (71,4% против 32,1%, $p<0,05$)(рисунок 3.28).



Примечание: * ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), ∞ - внутригрупповые

Рисунок 3.28 – Инфицированность биотопов генитального тракта при рецидивах миоматозного роста – «ложном» и истинном

Подобная тенденция отмечена в отношении встречаемости БВ/вагинитов: при сочетании ГПМ – в четыре раза чаще (78,6%), чем рецидивах с истинным ростом миоматозных узлов. Инфицирование эндометрия выявляли у трети женщин с рецидивами ММ по типу «ложного» роста узлов при сочетании с аденомиозом, 84,4% – изолированной опухоли.

Варианты иммунного реагирования, сопряженные с развитием рецидивов миоматозного роста, представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Особенности иммунного профиля женщин с рецидивами миоматозного роста различного генеза

Группы			N	Аномальная иммунореактивность	Гипореактивность	Гиперреактивность	Реакция хронического стаза	Реакция пассивной активации	Реакция тренировки	Реакция спокойной активации
Миома матки	«Ложный» рост узла	Абс.	18	14	11	3	11	3	3	1
		%		77,8	61,1	16,7	61,1	16,7	16,7	5,5
	Истинный	Абс.	10	6	2	4	2	2	5	1
		%		60,0	20,0	40,0	20,0	20,0	50,0	10,0
Миома матки в сочетании с аденомиозом	«Ложный» рост узла	Абс.	14	9	5	4	9 ∞	2	3 ∞	0
		%		64,3	35,7	28,6	64,3	14,3	21,4	0,0
	Истинный	Абс.	28	22	5	17	4	3	19	2
		%		78,6	17,9	60,7	14,3	10,7	67,9	7,1

Примечание: $\infty(p<0,05)$ – различия показателей статистически значимы (внутригрупповые)

При аналогичной тенденции у женщин с сочетанием ММ и аденомиоза показатели оказались меньшими. Гиперреактивный иммунный ответ превалировал при истинном росте ММ у больных с сочетанием ГПМ (60,7% против 40,0%) – практически вдвое чаще, чем с «ложным» (28,6% и 16,7% соответственно). Развитие РХС отличало 62,7% женщин с «ложным» ростом узлов ММ и только 17,1% – истинным. РПА отмечали у 15,4% женщин во всей выборке, РТ – практически втрое чаще при истинном росте узлов у женщин с сочетанием ММ с аденомиозом (67,9% против 21,4%), РСА – в 7,5%.

Согласно данным доплерометрии, в группе с истинным ростом миоматозных узлов показатели кривых скоростей кровотока (КСК) оказались

выше, как и индексы сопротивления кровотоку, причем подобное заключение касалось значений параметров по периферии узла и интранодулярно (таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Особенности кровоснабжения миоматозных узлов в зависимости от генеза

Группы		N	Кривые скоростей кровотока, см/сек ³	Индекс резистентности
Миома матки Истинный рост	По периферии	10	0,36±0,03 (0,28-0,54)	0,63±0,02 (0,4-0,72)
	В центре узла	10	0,22±0,03∞ (0,16-0,43)	0,48±0,02∞ (0,2-0,57)
Миома матки «Ложный» рост	По периферии	18	0,17±0,02* (0,1-0,4)	0,56±0,01* (0,4-0,62)
	В центре узла	18	0,15±0,02* (0,18-0,38)	0,52±0,02 (0,38-0,64)
Миома матки в сочетании с аденомиозом Истинный рост	По периферии	28	0,39±0,02 (0,3-0,52)	0,7±0,02 (0,45-0,78)
	В центре узла	28	0,28±0,03∞ (0,18-0,43)	0,52±0,03∞ (0,32-0,63)
Миома матки в сочетании с аденомиозом «Ложный» рост	По периферии	14	0,19±0,02* (0,11-0,37)	0,54±0,02* (0,38-0,6)
	В центре узла	14	0,17±0,02* (0,13-0,34)	0,52±0,02 (0,33-0,57)

Примечание: * (p<0,05) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ с истинным ростом узла), ∞ - внутригрупповые

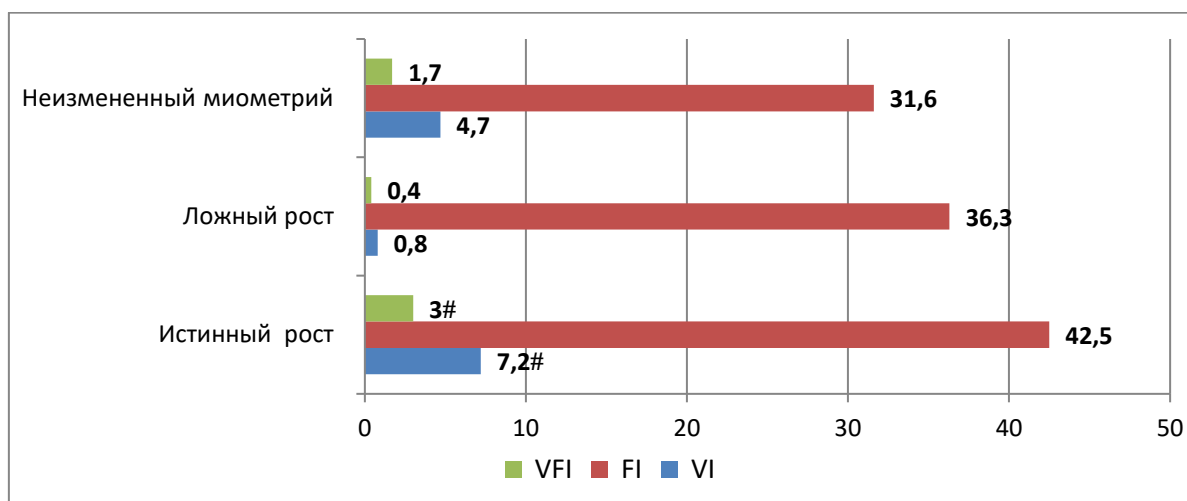
Представительниц с «ложным» ростом миоматозных узлов (рецидивы) отличали сопоставимо низкие показатели кровотока во всех зонах узла, с пролиферативным потенциалом – среднее значение КСК по периферии оказалось выше практически в полтора раза, чем интранодулярно (0,36±0,03 против 0,22±0,03, p<0,05). Аналогичная тенденция прослеживалась при исследовании соотношений индекса резистентности (ИР) – с превалированием в полтора раза перинодулярно (p<0,05).

Анализ доплерометрических характеристик при сочетании ММ с аденомиозом показал сохранность тенденций, наблюдаемых при

изолированной опухоли с высокой пролиферативной активностью, однако с большими значениями ИР – по периферии узла ($p<0,05$).

Показатели периферического сопротивления кровотоку при «ложном» росте миоматозного узла оказались сопоставимы, как и КСК – на периферии и в центре. Примечательно, что параметры кровотока (КСК и ИР) при деструктивных процессах в миоматозных узлах – изолированно и в сочетании с аденомиозом оказались сопоставимы.

Результаты 3D-доплерометрии (оценка индексов васкуляризации (VI), кровотока (FI) и васкуляризационно-поточного индекса (VFI)) показали, что представительниц с высоким пролиферативным потенциалом ММ отличал высокоскоростной интранодулярный кровоток (рисунок 3.29).



Примечание: # ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы (от всех групп),

Рисунок 3.29 – Особенности 3D-энергетической доплерографии в зависимости от генеза узлов – истинного или «ложного»

Объем сосудистого русла опухоли матки формировал наибольшие по значениям показатели в выборке обследуемых женщин в сравнении не только с неизмененным миометрием, но и узлами с «ложным» ростом: VI – в полтора и в 9 раз соответственно ($7,2\pm0,5$)($p<0,05$), VFI – практически в два и в 7,5 раз ($3,0\pm0,6$)($p<0,05$). Несмотря на несколько повышенные значения показателей при истинном росте узла в сравнении с обеими группами VFI ($42,5\pm1,2$ против

36,3±0,7 – при «ложном» росте миоматозного узла), статистически значимых отличий выявлено не было.

Особенности перинодулярного кровотока в миоматозных узлах с «ложным» ростом: определена обусловленность сниженных показателей VI и VFI периферическим типом кровоснабжения вследствие зон отека и некроза – в отличие от остальных групп, в том числе – с неизменным миометрием.

Анализ иммуногистохимических особенностей миоматозных узлов показал обусловленность рецидивов истинного роста совокупностью факторов – степенью васкуляризации, активностью стероидных рецепторов и маркера пролиферации (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Молекулярно-биологические характеристики миоматозных узлов различного генеза

Группы			N	Экспрессия рецепторов к прогестерону (выраженная)	Экспрессия рецепторов к эстрогенам (выраженная)	Диаметр сосудов	Уровень Ki-67 высокий (6-10%)
Миома матки	«Ложный» рост узла	Абс.	18	4	3	4587	0
		%		22,2	16,7		
	Истинный	Абс.	10	7∞	5	6287 ∞	6,3∞
		%		70,0	50,0		
Миома матки в сочетании с аденомиозом	«Ложный» рост узла	Абс.	14	4	5	4390	0,3
		%		28,6	35,7		
	Истинный	Абс.	28	21∞	13	8049 ∞	7,3∞
		%		75,0	46,4		

Примечание: ∞ (p<0,05) – различия показателей статистически значимы (внутригрупповые)

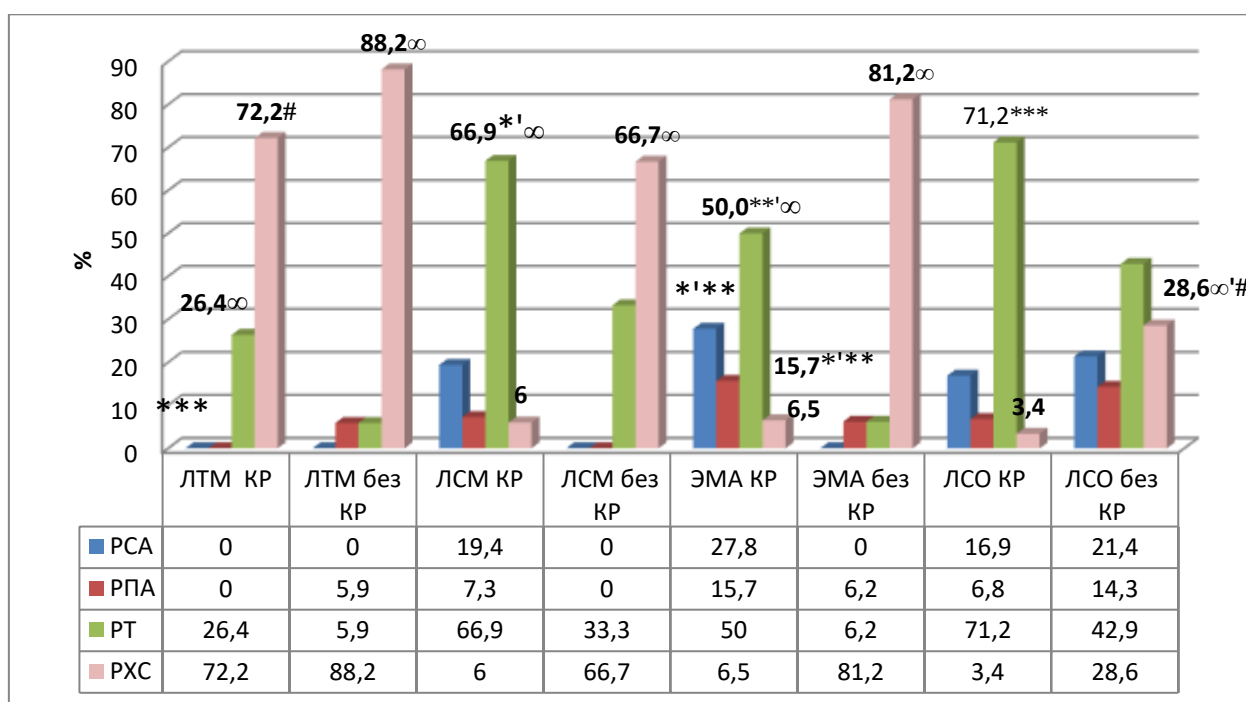
Отличительными особенностями миоматозных узлов с пролиферативной активностью (истинный рост узла) выступали: косвенный признак высокой плотности сосудистого русла – численно больший диаметр сосудов (p<0,05), высокий уровень индекса пролиферации Ki-67 (p<0,05), с которыми коррелировали выраженная экспрессия PR (p<0,05) и ER.

ГЛАВА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА В ИСХОДЕ РАЗЛИЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ И ЕЕ СОЧЕТАНИЯ С АДЕНОМИОЗОМ

4.1. Результаты исследований реакций адаптационного профиля после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом

Изучение характера АР на 7-е сутки после вмешательств показало, что в отсутствие реабилитационных мероприятий, независимо от метода воздействия на ткани миоматозных узлов, частота РХС оказалась одинаково высокой (78,7%), за исключением ЛСО ВВ МА (28,6%)(рисунок 4.1).



Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ЛТМ, одноименный вариант по наличию КР), ** – с ЛСМ, *** – ЭМА, ∞ - внутригрупповые, # - от всех групп

Рисунок 4.1 – Характер адаптационного профиля через 7 дней после различных технологий лечения при миоме матки и ее сочетании с аденомиозом в зависимости от наличия/отсутствия реабилитационной терапии

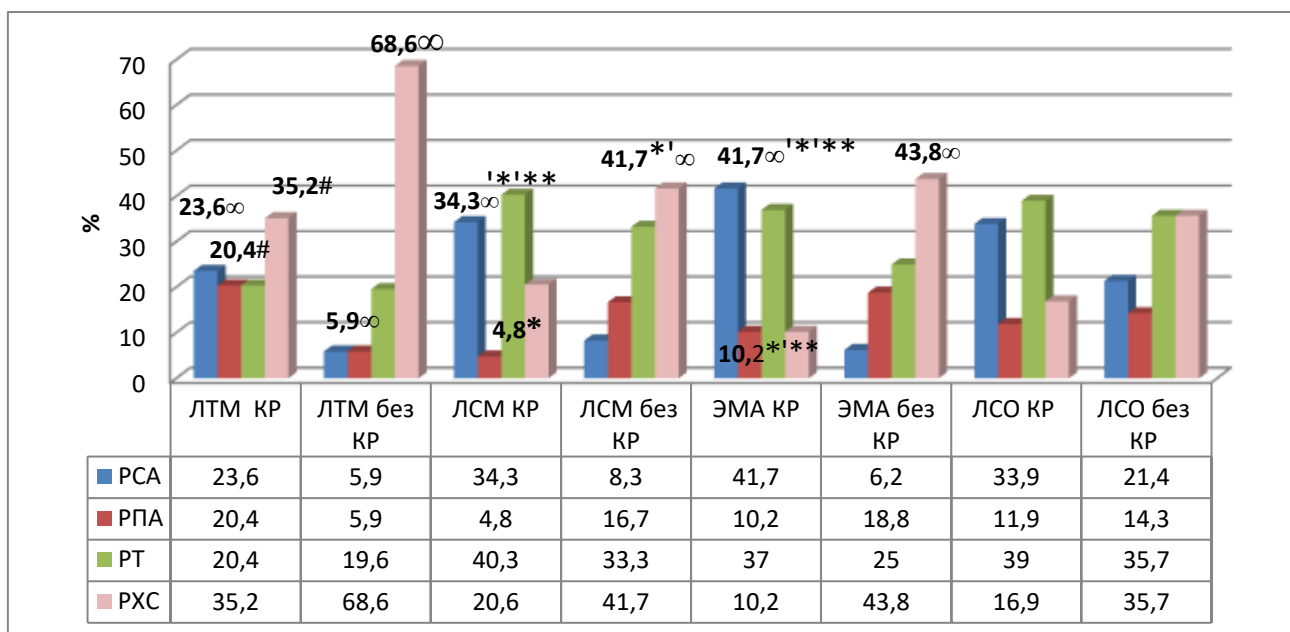
Примечательно, что после ЛТМ степень напряжения клеточно-гуморальных иммунных реакций оказалась сопоставимо избыточной, независимо от наличия РК (88,2% против 77,2%, $p < 0,05$) в сравнении с

остальными группами: ЛСМ – 66,7% против 6,0% ($p<0,05$), ЭМА – 81,2% против 6,5% ($p<0,05$).

Наименьший показатель РХС отмечен при ЛСО ВВ МА (изолированном варианте преимущественно)(28,6% против 3,4%, $p<0,05$). Частота благоприятной АР – РТ в когортах без комплексного восстановительного лечения оказалась незначительна: после ЛТМ (5,9%) – в 4,5 раза меньше ($p<0,05$), ЭМА (6,2%) – в 8 раз ($p<0,05$). В группах с ЛСМ и ЛСО ВВ МА показатели РТ оказались повышенными, независимо от наличия РК – 66,9% против 33,3% ($p<0,05$) и 71,2% против 42,9% ($p<0,05$) соответственно. Наиболее неблагоприятное воздействие метода лечения на ткани отражает высокая частота РХС при ЛТМ. После комплекса восстановительных мероприятий определяли наибольшие показатели РТ при ЛСМ (66,9%) – в три раза в сравнении с ЛТМ ($p<0,05$), 1,3 раза – ЭМА (50,0%).

Анализ влияния на формирование типов АР различных технологий лечения ГПМ показало наличие на 7-е сутки РСА у каждой пятой после ЛСМ (19,4%), четверти – ЭМА (27,8%), 16,9% – ЛСО ВВ МА. РПА констатировали у 15,7% женщин после ЭМА, в два раза реже – ЛСМ (7,3%)($p<0,05$), единичном случае – ЛТМ (1,4%)($p<0,05$).

Оценка изменчивости АР через месяц после вмешательств при ММ показала преобладание РХС вне реабилитации: в два раза чаще – ЛТМ (68,6%, $p<0,05$), ЛСМ и ЛСО ВВ МА (38,7% против 18,7%, со статистически значимыми различиями при ЛСМ, $p<0,05$)(рисунок 4.2).



Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ЛТМ, одноименный вариант по наличию РК), ** – с ЛСМ, *** – ЭМА, ∞ - внутригрупповые, # - от всех групп

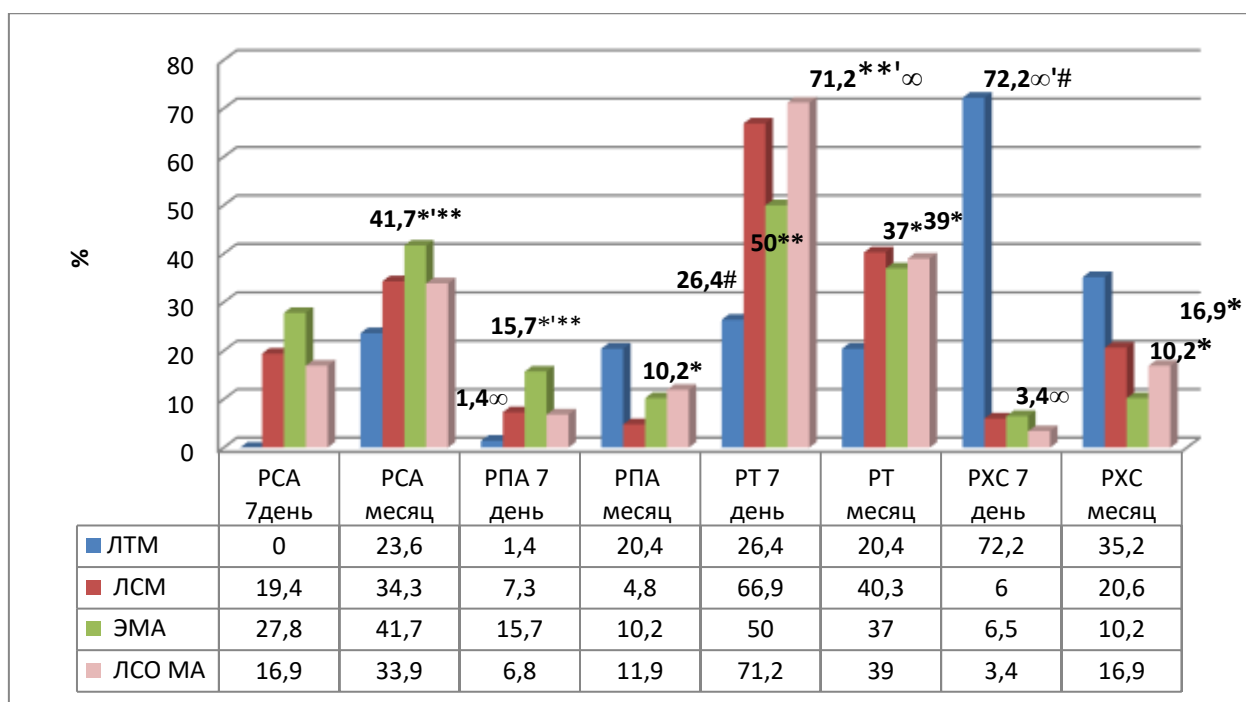
Рисунок 4.2 – Характер адаптационного профиля через месяц после различных технологий лечения при миоме матки в зависимости от наличия/отсутствия реабилитационной терапии

При РК РХС преобладала после ЛТМ – у трети – в полтора раза чаще, чем ЛСМ (20,6%, $p < 0,05$), три – ЭМА (10,2%, $p < 0,05$). В группе с ЛСО ВВ МА наличие РХС отмечали у трети – сопоставимо с частотой РТ (35,7%). Сохранность позитивного нейрогуморального ответа (РТ) или переход на более высокий уровень гомеостаза спустя месяц после вмешательства – с достижением максимальной зоны комфорта реализовалась в РСА (38,8% в среднем в группах ЭМА, ЛСМ и ЛСО ВВ МА). РТ в большей степени отмечали после ЭМА с РК (37,0% против 25,0%); аналогичной, с большими показателями в группе ЛСО ВВ МА с восстановительным курсом (40,3% против 33,3%), однако без статистически значимых отличий.

Частота РСА оказалась наиболее значительной 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.

РПА выявляли у каждой пятой женщины после ЛТМ с РК – практически втрое чаще, чем в отсутствие восстановительного курса (20,4% против 5,9%, $p < 0,05$) в отличие от остальных групп, где различия не были статистически значимыми.

Исследование динамики АР после различных технологий лечения с позиций разрешения избыточной напряженности иммунной системы и адекватности ведения периоперационного периода позволило установить ряд особенностей. Исходом РК в динамике оказалось возрастание РСА: в группе ЛТМ – с нуля до 23,6%, ЛСМ и ЛСО ВВ МА – практически вдвое (34,1% в среднем), ЭМА – в полтора раза (41,7%)(рисунок 4.3).



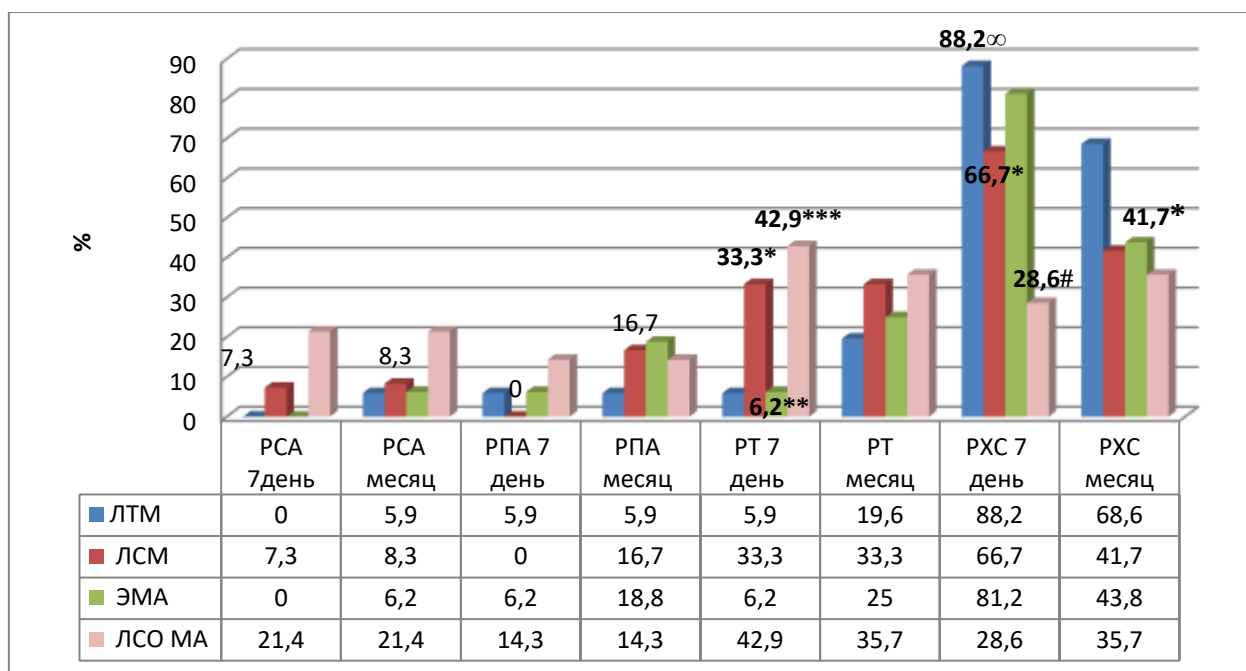
Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ЛТМ), ** - от группы с ЛСМ, ∞ - внутригрупповые, # - от всех групп

Рисунок 4.3 – Динамика АР на протяжении месяца после вмешательств с РК

Прирост РПА отличал только представительниц группы с ЛТМ – с нуля до 20,4%, других технологий – показатели менялись незначительно, с наименьшим значением – после ЛСМ (4,8%). Благоприятное влияние РК реализовалось в снижении показателей РТ – в 1,3 – 1,8 раз в сравнении со значениями на 7-е сутки после лечения.

Наименьшая изменчивость параметра в группе ЛТМ – с 26,4% до 20,4% объясняется встречаемостью другого типа иммунного реагирования (РХС) – у трети. Снижение РХС вдвое (с 72,2% до 35,2%) диссонировало с приростом показателя – в три раза после ЛСМ и ЛСО ВВ МА, в полтора – ЭМА. В отсутствие РК профиль АР оказался следующим: РСА отмечали у 6,8% женщин после всех технологий лечения, кроме ЛСО ВВ МА (21,4%) – показатель оставался неизменным. Прирост РПА состоялся: после ЛСМ – с нуля до 16,7%, ЭМА – вдвое – с 6,2% до 18,8%, других технологий лечения – без динамики (ЛТМ и ЛСО ВВ МА).

По истечении месяца в отсутствие РК встречаемость РТ возрастала – до наибольшего показателя в группах с ЛСМ и ЛСО ВВ МА (34,5%), аналогично данным на 7-е сутки; в полтора раза больше, чем после ЭМА (25,0%), два – ЛТМ (19,6%). Прирост частоты РТ в наибольшей степени состоялся после ЭМА – в четыре раза (с 6,2% до 25,0%), три – в группе с ЛТМ (с 5,9% до 19,6%). Отсутствие динамики АР после ЛСМ выявляли у трети женщин, при незначительном снижении – в группе с ЛСО ВВ МА (с 42,9% до 35,7%). Несмотря на сокращение РХС в сравнении с показателями на 7-е сутки после лечения ММ – в полтора раза после ЛТМ и ЛСМ, два – ЭМА частота ее оставалась значительной – у 68,6% женщин с ЛТМ, 40,4% в среднем – остальных вмешательств. В сравнении со значением на 7-е сутки в группе с отсутствием РК после ЛСО ВВ МА РХС констатировали чаще (35,7% против 28,6%).

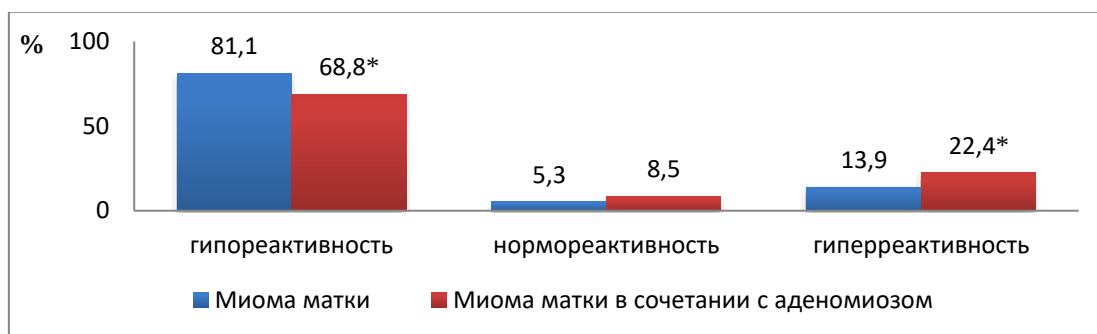


Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ЛТМ), ** - от группы с ЛСМ, *** - с ЭМА, [∞] - внутригрупповые, # - от всех групп

Рисунок 4.4 Динамика АР на протяжении месяца в отсутствие восстановительного курса

4.2 Результаты оценки иммунореактивности до и после различных технологий лечения

Структура вариантов реагирования на наличие ГПМ с помощью ЭЛИ-П-теста, оценивающего количество эмбриотропных аутоантител, интегрального маркера системного иммунитета, представлена на рисунке 4.5.



Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы от группы с ММ
Рисунок 4.5 – Типы иммунореактивности больных с ММ и ее сочетанием с аденомиозом до хирургического лечения

Установлено: гиперреактивность отмечали у 22,4% женщин с ММ и аденомиозом – в полтора раза чаще, чем с изолированным миоматозным ростом (13,9%, $p < 0,05$). Удельный вес гипореактивности при сочетании ГПМ

уступал показателю при изолированной ММ (68,8% и 81,1% соответственно). Частота нормореактивности оказалась низкой (6,9%).

Преобладание аномальной иммунореактивности отмечали во всех группах (в среднем у 91,1%), независимо от типа вмешательства, как следствие операционного стресса с векторизацией в иммунодефицитное состояние (наиболее значительное после ЛТМ – 82,5%) (рисунок 4.6).

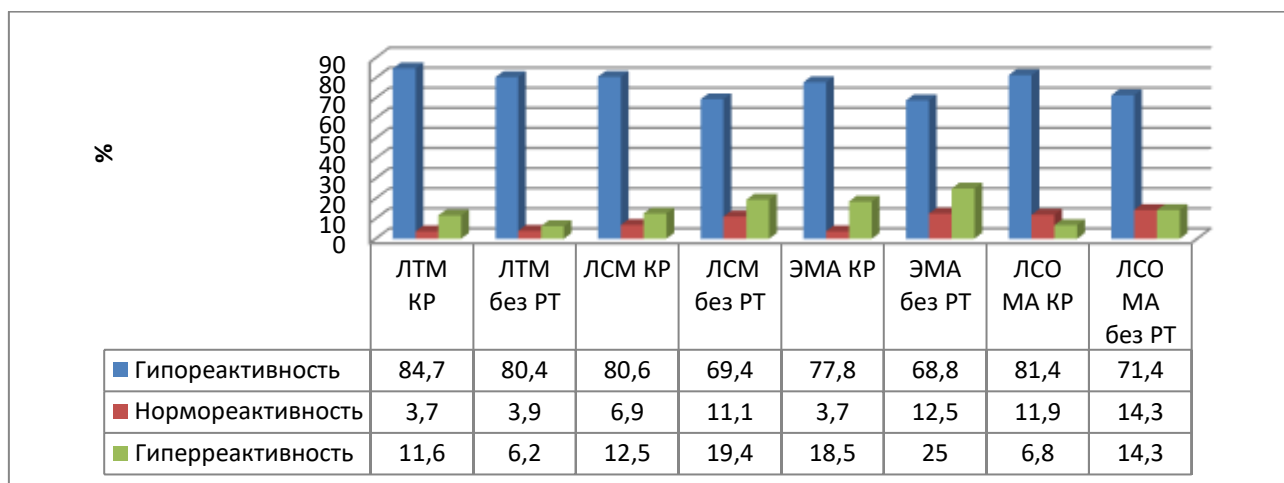
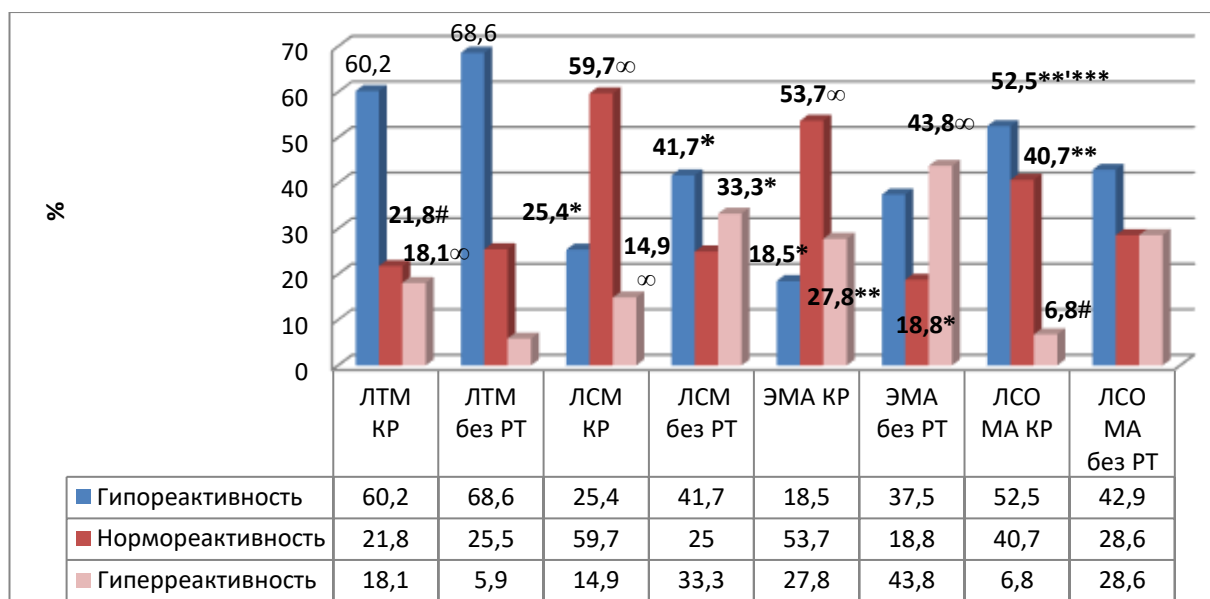


Рисунок 4.6 – Результаты оценки иммунореактивности на 7 день после различных технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом.

Показатели нормореактивности на 7-е сутки после различных технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом оказались незначительными: сопоставимые – в группах ЛТМ (3,8%), ЛСМ (9,0%) и ЛСО ВВ МА (13,1%), в отсутствие РК после ЭМА – в три раза чаще (12,5% против 3,7%).

Подтверждением обоснованности комплексной до- и послеоперационной терапии выступают особенности иммунного реагирования: в отсутствие оздоровительного курса – преобладание аномальной продукции эмбриотропных аутоантител (75,5% в среднем), с наибольшим показателем после ЛТМ, независимо от наличия РК (76,7%)(рисунок 4.7).



Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ЛТМ), ** - от группы с ЛСМ, *** - с ЭМА, ∞ - внутригрупповые, # - от всех групп

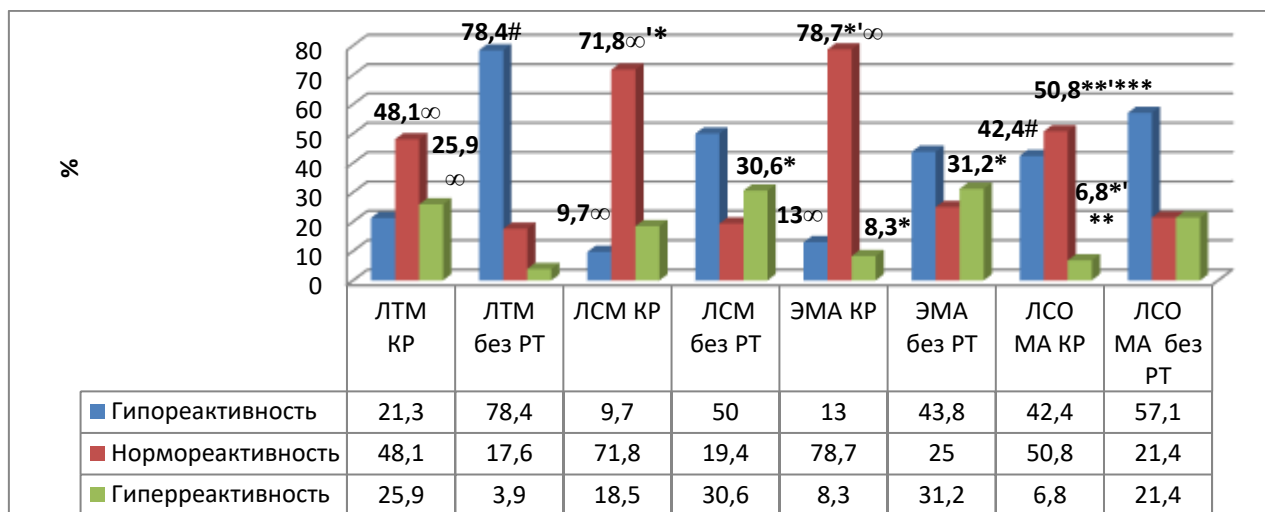
Рисунок 4.7 – Результаты оценки иммунореактивности через месяц после различных технологий лечения

Гипореактивность выявляли у 40,5% женщин после ЛСМ и ЭМА в отсутствие восстановительных мероприятий – в 1,6-2 раза чаще ($p < 0,05$). Высокие показатели сниженной продукции эмбриотропных аутоантител отмечены после ЛСО ВВ МА и ЛТМ (42,9% и 68,6% соответственно), с тенденцией превалирования гипореактивного ответа даже при наличии РК (52,5% и 60,2%). Нормореактивность в группах без оздоровительного курса определяли реже: практически вдвое – после ЛСМ (25,0%), три раза – ЭМА (18,8%, $p < 0,05$), полтора – ЛСО ВВ МА (28,6%, $p < 0,05$) при сопоставимых показателях – ЛТМ (23,6% в среднем). Предикцией улучшения КЖ выступали высокие показатели нормореактивности после оздоровления и противорецидивной терапии: ЛСМ и ЭМА – у 56,7%, ЛСО ВВ МА – 40,7%.

Гиперреактивность в отсутствие РК выявляли в 5,9% в группе с ЛТМ, с наибольшей частотой после ЭМА – в полтора раза больше, чем в выборке с РК, различием показателей – ЛСО ВВ МА (28,6% против 6,8%).

Динамика иммунореактивности через три месяца после вмешательств оказалась следующей: показатель нормальной продукции эмбриотропных

аутоантител возрос в группах с адекватным до- и послеоперационным лечебно-диагностическим курсом (рисунок 4.8).

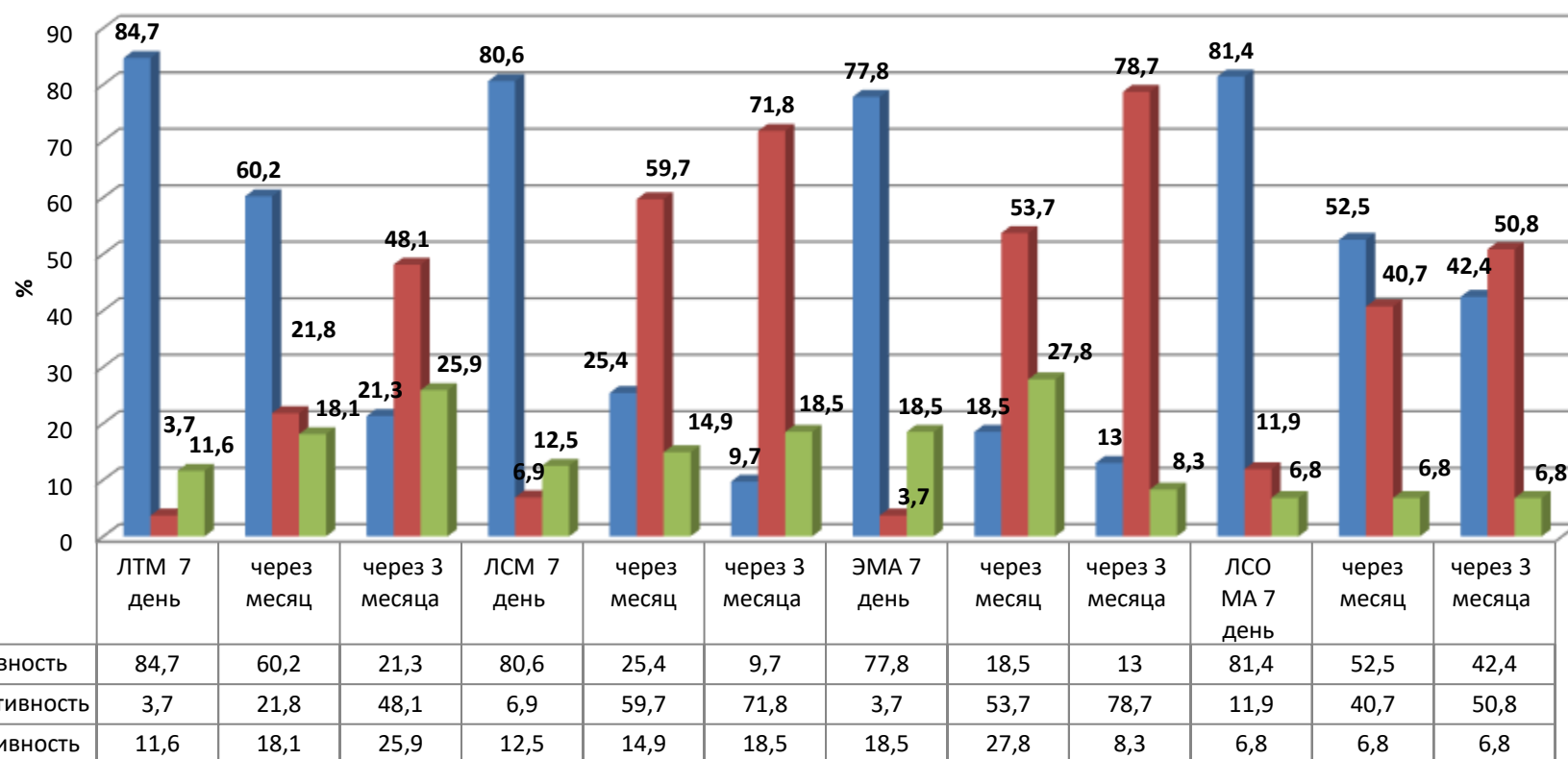


Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ЛТМ), ** - от группы с ЛСМ, *** - с ЭМА, ∞ - внутригрупповые, # - от всех групп

Рисунок 4.8 – Результаты оценки иммунореактивности через три месяца после различных технологий лечения

Наибольшие значения умеренного иммунного реагирования отмечены после ЛСМ и ЭМА (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%). Частота гиперреактивности после ЛСМ и ЭМА без оздоровления составила 30,9% – практически в полтора и четыре раза больше. В группе с ЛСО ВВ МА избыточная продукция эмбриотропных аутоантител встречалась у каждой пятой без РК и 6,8% – с реализацией восстановительных мероприятий. Соотношение после ЛТМ оказалось обратным – у четверти с РК и 3,9% – в ее отсутствие.

Следствием оздоровительных мероприятий стало снижение гипореактивности – в большей степени после ЛСМ и ЭМА – с 79,2% на 7-е сутки до 21,9% – через месяц, 11,3% – три месяца (рисунок 4.8).



Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), ∞ - внутригрупповые, # - от всех групп

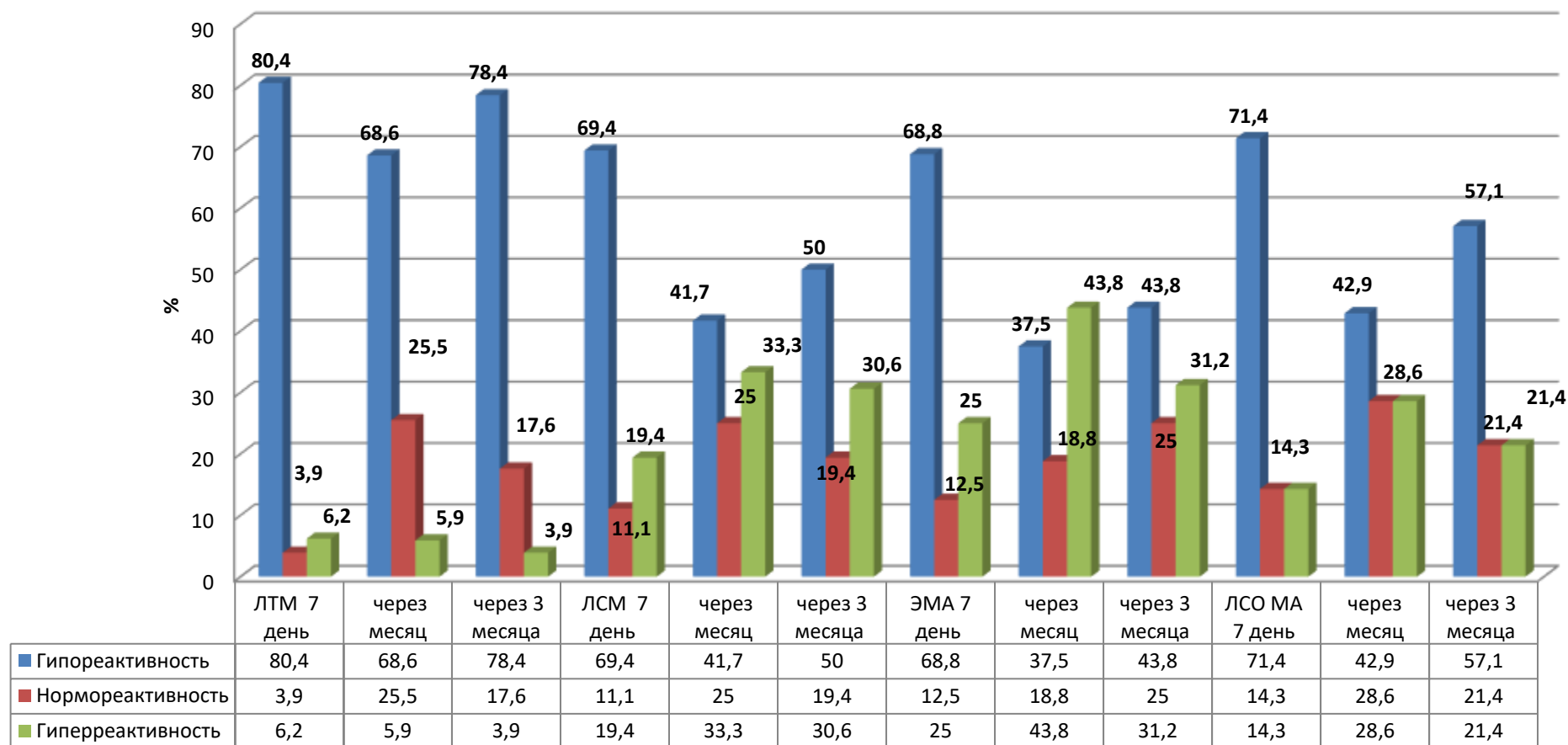
Рисунок 4.8 – Динамика иммунореактивности с учетом комплексной реабилитации в течение трех месяцев после различных технологий лечения

Тенденция снижения гипореактивности после ЛТМ и ЛСО ВВ МА оказалась менее значительной к месяцу – 56,3% в среднем – в сравнении с другими технологиями лечения, трем – составила 42,4%, что вдвое больше исходных показателей.

Уровень нормореактивности после РК в группах с ЭМА и ЛСМ составил 75,2% в среднем и только у половины женщин – после других технологий лечения.

Динамика избыточной продукции эмбриотропных аутоантител указывала на прирост показателей – вдвое к трем месяцам после ЛТМ – с 11,6% до 25,9%, неизменность – ЛСО ВВ МА. Вариабельность показателей после ЭМА оказалась разительной – с приростом к месяцу наблюдения – в полтора раза, резким снижением уровня гиперреактивности – до 8,3% к трем.

В группе с ЛСМ удельный вес гипореактивности в пределах трех месяцев после вмешательства с РК изменялся незначительно – с 12,5% до 18,5%.



Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), ∞ - внутригрупповые, # - от всех групп

Рисунок 4.9 – Динамика иммунореактивности в отсутствие комплексной реабилитации в течение трех месяцев после различных технологий лечения

Динамика гипореактивности в отсутствие оздоровительного курса оказалась наименее значительной в группе с ЛТМ (80,4% и 78,4% соответственно). Транзиторное снижение продукции эмбриотропных аутоантител с последующим «скачком» показателей, в полтора раза меньше в сравнении с исходными значениями отмечали после ЛСМ и ЛСО ВВ МА. Аналогичную тенденцию констатировали в группе с ЭМА, однако с меньшими значениями гипореактивности (с 68,8% на 7-е сутки до 43,8% – к трем месяцам). Частота нормореактивности к месяцу превосходила показатели на 7-е сутки наблюдения – в полтора – шесть раз (в наибольшей степени – при ЛТМ) с дальнейшим снижением к третьему месяцу после всех вмешательств, за исключением группы с ЭМА.

После эндоваскулярного вмешательства прирост нормальной продукции эмбриотропных аутоантител состоялся вдвое (с 12,5% до 25%).

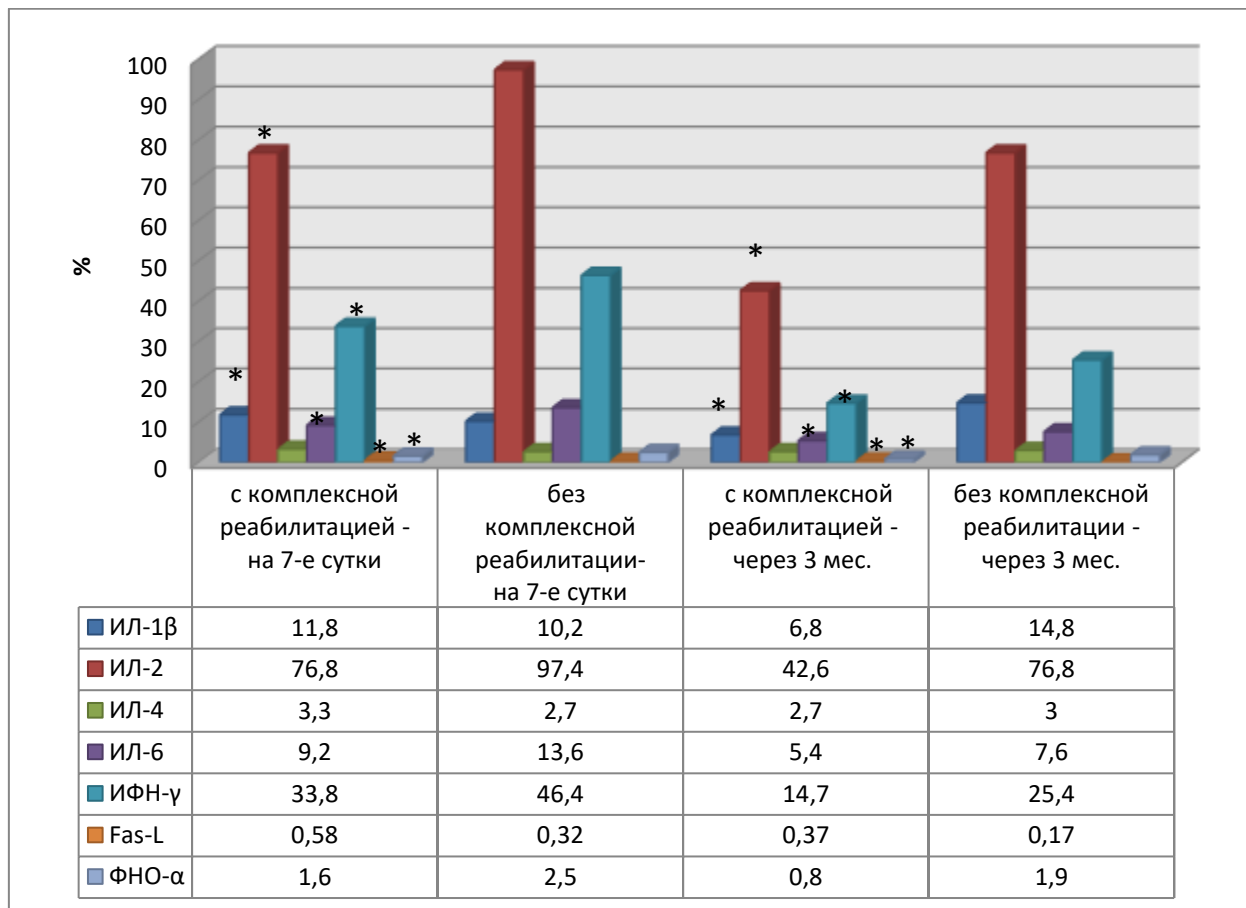
Частота гиперреактивности в отсутствие РК в динамике возросла после различных технологий лечения, за исключением ЛТМ: транзиторный подъем показателей – наибольший в группе с ЭМА (43,8%) сменился их снижением до 30,9% – ЛСМ и ЭМА и 21,4% – ЛСО ВВ МА. В исходе ЛТМ вариабельности избытка продукции аутоантител в течение трех месяцев после вмешательства отмечено не было (в среднем, 5,3%).

4.3 Результаты оценки уровня цитокинов до и после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом

При оценке уровня про- и противовоспалительных цитокинов после ЭМА неоднозначные результаты связывали с наличием/отсутствием РК. В раннем послеоперационном периоде (на 7-е сутки) у женщин всех групп отмечали избыточную активность цитокинов провоспалительного профиля, наряду с компенсаторным возрастанием уровня интерлейкина-4.

Пациенткам с неэффективностью технологии лечения ММ (отсутствием уменьшения размеров матки и доминантного миоматозного узла) уже к 3-му месяцу после ЭМА оказалось свойственно длительное сохранение активности

Th1-клеточного звена иммунитета за счет избыточной продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- γ) наряду со снижением концентрации Fas-L в два раза в сравнении с группой с регрессом узлов (рисунок 4.10).



Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), ∞ - внутригрупповые, # - от всех групп

Примечание: * ($p < 0,05$) – достоверность отличий от одноименной группы без комплексной реабилитации

Рисунок 4.10 – Динамика показателей цитокинового ряда после ЭМА на 7-е сутки и через 3 мес.

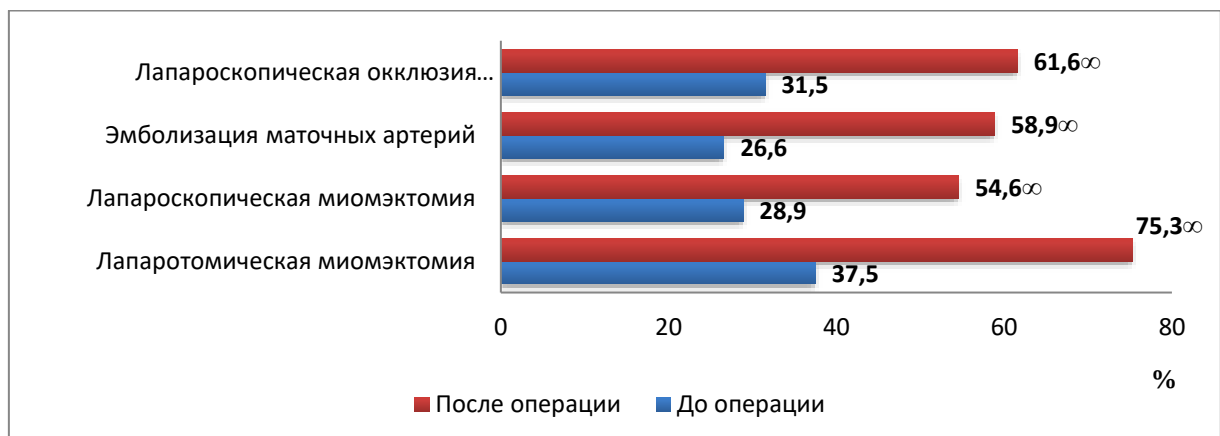
Подобная категория пациенток преобладала в группах, где комплексная реабилитация не проводилась. Постепенное разрешение реакций избыточного метаболизма без развития синдрома системного воспалительного ответа после ЭМА через три и шесть месяцев отмечали у 84,2% и 91,7% пациенток соответственно с реализацией РК.

При анализе цитокинового профиля через 6 мес. после ЭМА у больных с клиникой миоматозного роста или неэффективностью технологии отмечали иммунологический дисбаланс с подавлением активности клеточного звена и снижением показателей провоспалительного блока цитокинов.

Длительная (до трех месяцев после ЭМА) сохранность агрессивной гиперпродукции цитокинов провоспалительного профиля свидетельствовала о снижении способности организма к регуляции иммунного ответа, также, вероятно – наличии латентной инфекции органов малого таза, деструктивных процессов, сопровождающих нарушение клеточного метаболизма миометриальной ткани. Последующее снижение продукции факторов Th1-клеточного звена иммунитета на фоне монотонно низкой продукции Fas-L указывало на подавление цитотоксической активности клеточного звена иммунитета, следовательно – апоптоза – в группах с неэффективностью ЭМА. Снижение уровня ИЛ-4 отразилось на инверсии иммунорегуляторного индекса ИНФ- γ /ИЛ-4 в сравнении с женщинами с регрессом ММ.

4.4 Результаты оценки вагинального биоценоза до и после различных технологий лечения

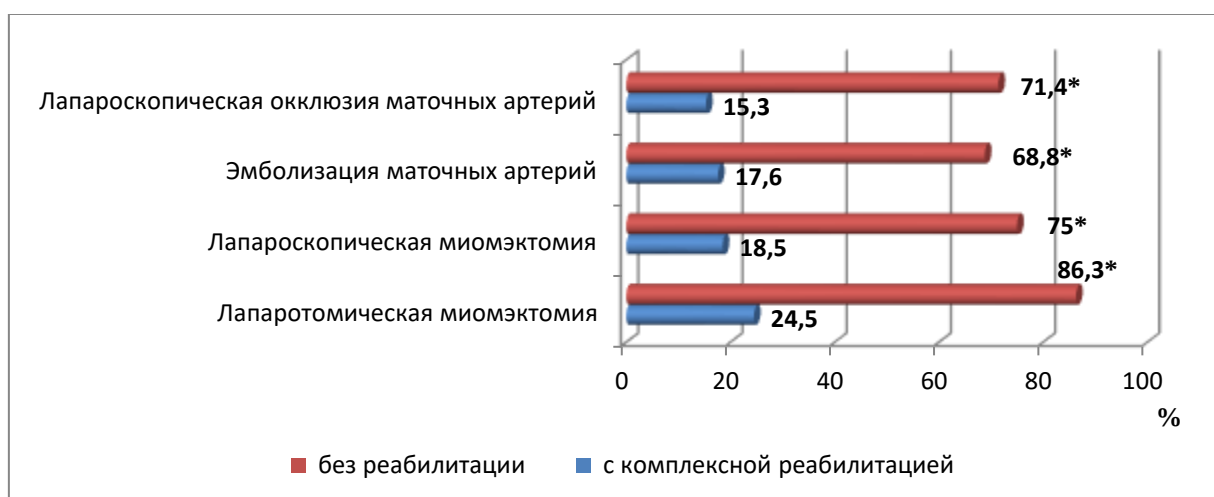
Оценка выраженности дисбиоза нижних отделов генитального тракта в периоперационном периоде показала возрастание дефицита лактобацилл (рисунок 4.11).



Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), [∞] - внутригрупповые, # - от всех групп

Рисунок 4.11 – Частота бактериального вагиноза и субнормоценоза до и после различных технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом

Возрастание случаев вагинального дисбиоза после различных технологий лечения ГПМ – вдвое, в наибольшей степени в группе с ЛТМ (до 75,3%) указывало на целесообразность дотации лактобактерий ввиду их резкого снижения. Суммарный дефицит вагинальной лактофлоры до вмешательств составил 31,1%, после – 62,6%. Установлено, что треть пациенток с рецидивом ММ (30,4%) и ее сочетанием с аденомиозом (31,2%) были инфицированы двумя и более инфектами (рисунок 4.12).



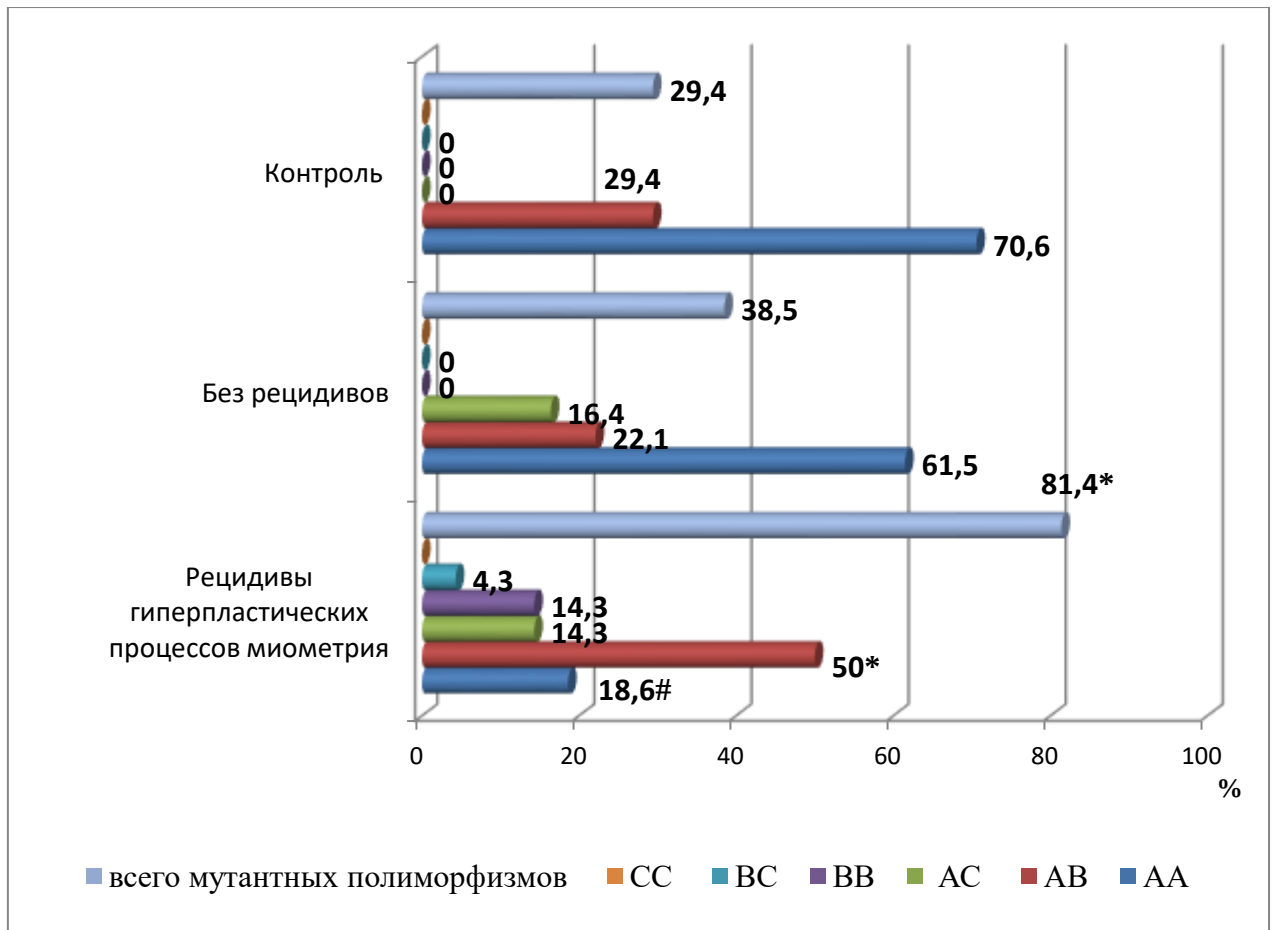
Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ), ∞ - внутригрупповые, # - от всех групп

Рисунок 4.12 – Частота вагинальных дисбиозов после лечения ГПМ – в зависимости от наличия/отсутствия РК

Показатели дефицита лактобактерий на фоне доминирования условно-патогенной флоры преобладали в отсутствие РК после вмешательств при ММ и ее сочетании с аденомиозом (17,1% против 71,7%, $p < 0,05$).

4.5 Результаты исследования генов глутатионтрансфераз в выборке с миомой матки и ее сочетанием с аденомиозом

Характер распределения полиморфизмов гена GSTP1 показал отсутствие статистически значимых отличий аллелей А и D (условного гена, объединяющего дефектные, «нулевые» аллели А/В, А/С, В/В и В/С) у здоровых женщин и в отсутствие рецидива заболевания (рисунок 4.13).



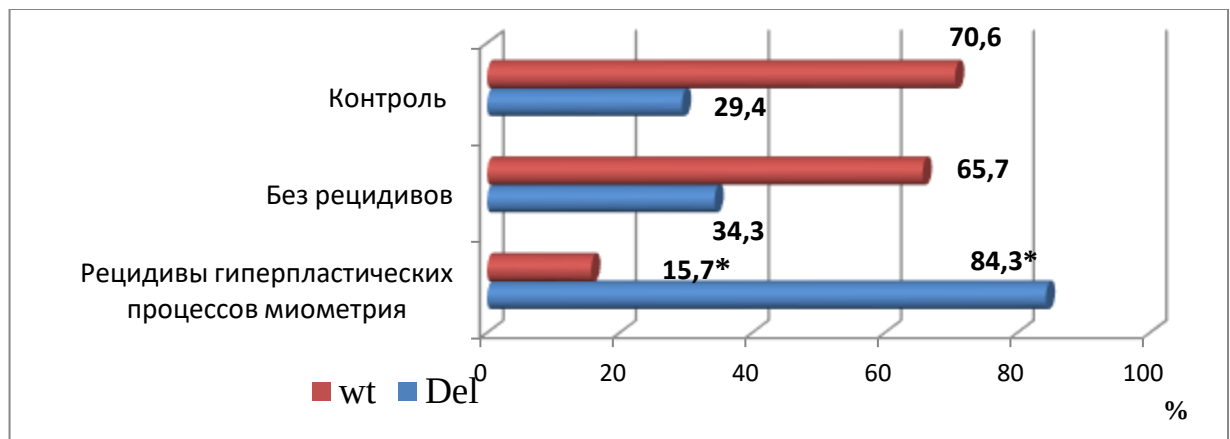
Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы без рецидивов по одноименным аллелям), # - от всех групп

Рисунок 4.13 – Частота полиморфизмов гена GSTP1 в выборке женщин с рецидивами гиперпластических процессов миометрия и в их отсутствие

Частота дефектного аллеля В в группах с рецидивами ГПМ составила 18,6% при фактическом отсутствии в остальных группах. Гетерогенной оказалась частота активного аллеля А – у 18,6% женщин с рецидивами, что практически втрое меньше, чем у здоровых (70,6%)($p < 0,05$) и в отсутствие отдаленных осложнений лечения (61,5%)($p < 0,05$). Частота функционально неполноценного генотипа GSTP1 D в группе с рецидивами ГПМ оказалась больше практически вдвое, чем с благоприятными исходами различных технологий лечения (81,4% против 38,5%)($p < 0,05$), в три раза – здоровых женщин (29,4%)($\chi^2 = 32,9$, $p < 0,01$, критерий Пирсона – 0,4, средняя связь).

Для объективизации данных отметим 3 и 4 степень распространенности наружного генитального эндометриоза интраоперационно у 27 из 70 женщин с рецидивами ММ в сочетании с аденомиозом.

Случаи рецидивов узлового аденомиоза при наличии в генотипе женщин дефектных полиморфизмов GSTT1 регистрировали практически втрое чаще, чем в контроле (84,3% против 29,4%, $\chi^2=30,9$, $p<0,01$, критерий Пирсона – 0,48, относительно сильная связь)(рисунок 4.14).

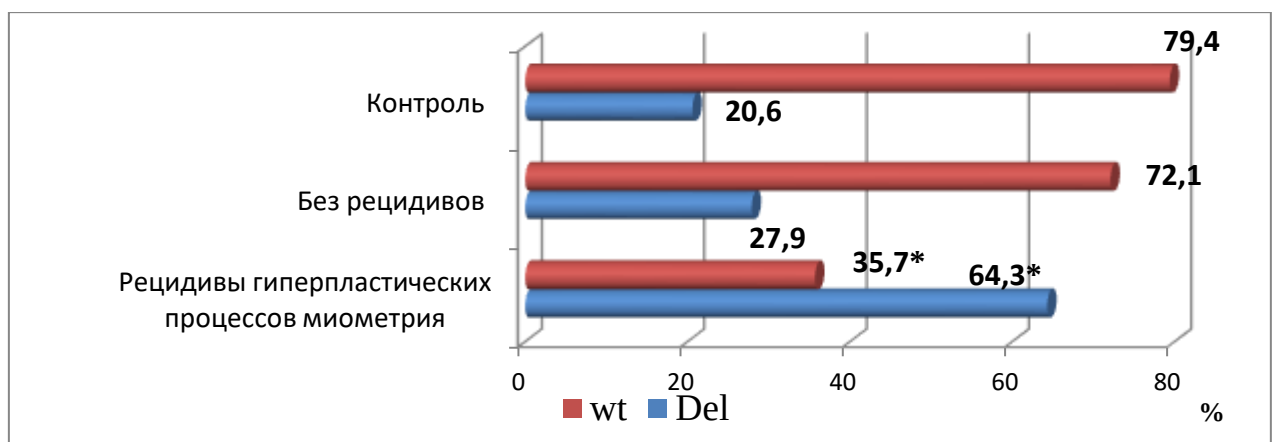


Примечание: * ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы без рецидивов)

Рисунок 4.14 – Частота полиморфизмов гена GSTT1 у больных с рецидивами ГПМ

Аналогичную тенденцию отмечали в отношении представительниц без рецидивов (84,4% против 34,3%, $p<0,05$).

Анализ полиморфизмов генов GSTT1 и GSTM1 показал гетерогенность выделения «нулевых» аллелей и гомозигот без делеции (нормальных) у женщин, прооперированных по поводу сочетания ММ с аденомиозом (рисунок 4.15).

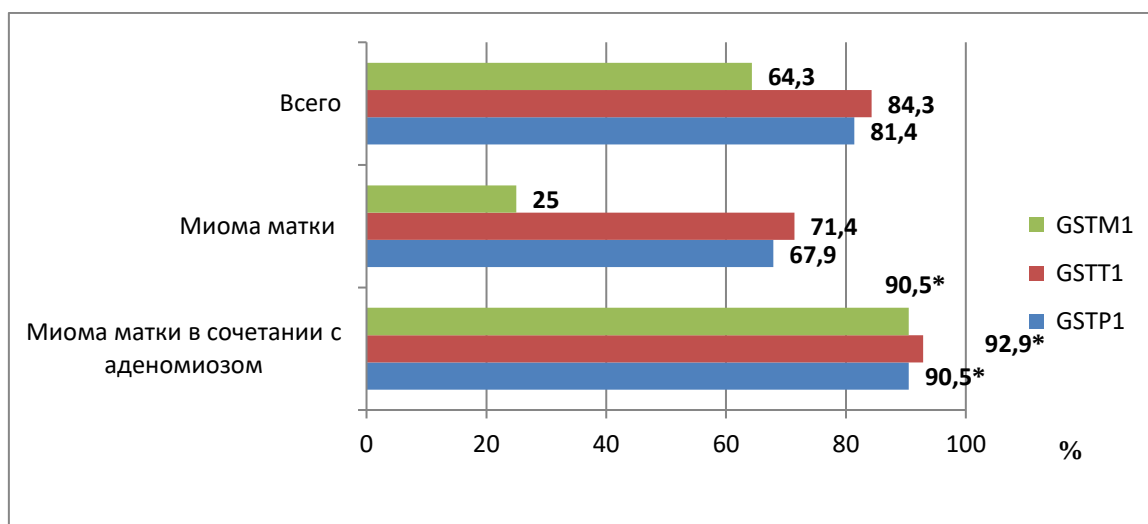


Примечание: * ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ)

Рисунок 4.16 – Частота полиморфизмов гена GSTM1 у больных с сочетанием ММ с аденомиозом

Оказалось, что рецидив ГПМ после вмешательства встречался преимущественно у носительниц дефектных полиморфизмов: GSTM1 – у 64,3%, что в два раза чаще, чем в отсутствие неблагоприятных исходов лечения (27,9%)($p<0,05$), в три – в сравнении с контролем (20,6%, $\chi^2=30,9$, $p<0,01$, критерий Пирсона – 0,4, средняя связь).

Суммарный показатель мутантных полиморфизмов генов глутатионтрансфераз в группе с рецидивами ММ в сочетании с аденомиозом составил 91,3% (рисунок 4.17).



Примечание: * ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ),

Рисунок 4.17 – Частота мутантных полиморфизмов генов глутатионтрансфераз в выборке женщин с рецидивами ГПМ

Удельный вес «нулевых» аллелей генов GST – GSTT1 и GSTM1, как и функционально «несостоятельного» генотипа GSTP1 D при рецидивах ММ оказался ниже – в 1,3-3,6 раз, с наибольшей разницей в отношении GSTM1 ($p<0,05$).

ГЛАВА 5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ И ЕЕ СОЧЕТАНИЯ С АДЕНОМИОЗОМ

5.1 Особенности ведения интра- и раннего послеоперационного периода после различных технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом

Цель выбора органосберегающих технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом – возможность избежать тяжелых интра- и послеоперационных осложнений, свойственных гистерэктомии, особенно – у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, соматически отягощенных.

Преследуемая при вмешательствах цель: удаление всех клинически значимых узлов – миоматозных и аденомиозных, для предупреждения их возможного роста во время последующей беременности.

Выполнен анализ дефектов тактики ведения женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом, факторов ухудшения КЖ на интра- и послеоперационном этапах – с целью нивелирования их влияния на исход вмешательств и своевременной коррекции.

Анализ состоятельности интраоперационного этапа проводили на основании оценки рисков – кровопотери, длительности операции и госпитализации, наличия и характера осложнений. Совокупность особенностей вмешательства представлялась значимой для формирования полноценного рубца на матке.

Сопоставление исходов различных технологий лечения – интра- и в раннем послеоперационном периоде приведено в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Особенности течения интра- и раннего послеоперационного периода после вмешательств при миоме матки и ее сочетании с аденомиозом

Параметры	Лапароскопическая миомэктомия	Лапаротомическая миомэктомия	Эмболизация маточных артерий	Лапароскопическая окклюзия маточных артерий в сочетании с лапароскопической миомэктомией
Интраоперационная кровопотеря (мл)	96,4±34,5*	185,6±20,5		66,8±17,7*
Длительность операции в целом (мин.)	86,8±23,2*	122,8±21,5	35,5±10,6	57,6±18,5*
Послеоперационные осложнения в целом:	8,4%*	16,5%	12,1%	5,8%*
- наличие длительной гипертермии	4,8%*	8,6%	12,1%	2,9%*
- кровотечения	1,8%	4,9%	0	1,2%
- инфильтрата в области шва	1,8%	3,0%	0	1,7%
Длительный болевой синдром	65,8%*	100%	100%	42,8%*
Длительность госпитализации (дней)	4,5±0,6*	7,4±2,3	4,2±0,2*	4,4±0,3*

Примечание. * - $p < 0,05$ – статистически значимые различия показателей групп с лапароскопической миомэктомией и окклюзией маточных сосудов от остальных групп (ЛТМ, ЭМА)

Наибольшая продолжительность операции, объем кровопотери и осложненное течение раннего послеоперационного периода после ЛТМ ($p < 0,05$) определяли большую длительность пребывания в стационаре ($p < 0,05$). Быстрое восстановление и активизация женщин после лапароскопического доступа при лечении ММ способствовали ранней выписке, сопоставимой со сроками при ЛСО ВВ МА – как изолированном, так и сочетанном с ЛСМ этапе, ЭМА. Очевидны преимущества 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. Продолжительность хирургического лечения колебалась в диапазоне 40-220 мин, в среднем – 90 мин. В зависимости от количества и размеров удалённых узлов кровопотеря варьировала от 100 до 1100 мл, в среднем – 200 мл.

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. Установлена корреляция объема интраоперационной кровопотери с наличием и степенью спаечного процесса в брюшной полости и малом тазу (9,8%).

Удлинение вмешательства при лапароскопическом доступе рассматривалось с позиций длительности термического воздействия на ткани матки, следовательно – влияния на состоятельность послеоперационного рубца, что наиболее значимо при планировании беременности.

Особенности реагирования на характер вмешательства при ММ и ее сочетании с аденомиозом: в группе с ЛТМ жалобы на болезненность в области нижних отделов живота и шва, слабость и тошноту сохранялись в течение 4-6 дней. Более благополучное течение послеоперационного периода и раннюю активацию женщин наблюдали после ЛСМ (через 1-2 дня). «Разрешение» температурной реакции после ЛСМ состоялось раньше, чем в группе с ЛТМ ($p<0,05$). 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.

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 ($r=0,36$, $p<0,05$).

Оптимизация отдельных этапов лапароскопической миомэктомии
 Проанализированы управляемые аспекты ведения интраоперационного периода – сокращения кровопотери и продолжительности вмешательств при ММ и ее сочетания с аденомиозом:

• **использование системы «V-lock»** при лапароскопическом доступе – как значимого технического аспекта на этапе наложения швов на ложе удаленного миоматозного узла.

При сравнительном анализе эффективности техник восстановления целостности матки при ЛСМ выявлено отсутствие статистически значимых отличий в длительности хирургического вмешательства в группах: в I – от 30 до 85 мин., в среднем ($68,5 \pm 22,5$), во II – 30 до 65 мин. ($51,7 \pm 14,4$)(таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Сравнительная характеристика показателей изучаемых групп с различными техниками восстановления целостности матки при лапароскопической миомэктомии

Параметры	I группа	II группа	p>0,05
Возраст (лет)	$35,6 \pm 1,8$	$33,8 \pm 1,4$	p>0,05
Количество узлов до 5 см в диаметре	32%	40%	p>0,05
Длительность наличия миомы матки (лет)			p>0,05
Количество узлов диаметром 5-7 см в диаметре (%)	78%	60%	p>0,05
Интраоперационная кровопотеря (мл)	$86,8 \pm 56,3$	$56,4 \pm 34,5$	p<0,05
Длительность ушивания дефекта миометрия (мин)	$17,4 \pm 3,8$	$10,9 \pm 4,3$	p<0,05
Длительность операции в целом (мин.)	$68,5 \pm 22,5$	$51,7 \pm 14,4$	p>0,05
Изменения уровней гемоглобина (г/л)	$122,7 \pm 5,6$	$136,4 \pm 8,3$	p>0,05
Длительность госпитализации (дней)	$4,5 \pm 0,6$	$4,8 \pm 0,4$	p>0,05

Некоторые различия временных интервалов вмешательств объясняются потребностью в дополнительной коагуляции и наложении дополнительных швов, особенно – при крупных узлах.

Данные групп, сформированных в зависимости от метода ушивания дефекта стенок матки, указывали на их сопоставимость – по возрасту ($35,6 \pm 1,8$ и $33,8 \pm 1,4$ года соответственно), длительности заболевания с момента выявления миоматозных узлов ($4,8 \pm 1,5$ и $4,3 \pm 1,7$ лет), размеру – до 5 см (32,0% и 40,0%) и более крупных (78,0% и 60,0%). Интервал времени для ушивания раны после энуклеации миоматозных узлов при наложении монофиламентного непрерывного безузлового шва оказался меньше, чем «традиционного» ($10,9 \pm 4,3$ мин. против $17,4 \pm 3,8$ мин., p<0,05).

Отличительной особенностью использования системы «V-lock» выступало снижение объема интраоперационной кровопотери ($56,4 \pm 34,5$ мл (от 20 до 120 мл) против $86,8 \pm 56,3$ мл (от 20 до 200 мл), $p < 0,05$). Средние уровни гемоглобина в группах с разным шовным материалом значимо не отличались ($122,7 \pm 5,6$ г/л и $136,4 \pm 8,3$ г/л соответственно, $p > 0,05$).

Послеоперационный период протекал без особенностей, что способствовало выписке всех пациенток после снятия швов на пятые сутки. Перехода на лапаротомию и проведения гемотрансфузии не потребовалось.

При ультразвуковом исследовании на 3-4 сутки после операции признаков гематом, сонографической несостоятельности рубцов выявлено не было, однако при использовании нити «V-lock» структура области рубца представлялась более однородной. Проведенное исследование позволяет отрицать значимое влияние типов шовного материала на течение послеоперационного периода, сроки реабилитации после ЛСМ. Однако целесообразность использования нити «V-lock» при ушивании раны в группе с лапароскопическим доступом доказывает сокращение длительности операции за счет меньшего объема кровопотери, отсутствие признаков несостоятельности рубца на матке через полгода.

- **использование ЛСО ВВ МА как подготовительного этапа при ЛСМ**

Данные сравнительного анализа эффективности традиционной ЛСМ и с дополнительным этапом ЛСО ВВ МА по результатам ультразвукового исследования с ЦДК интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Динамика доплеровских показателей маточного кровотока после лапароскопической миомэктомии с окклюзией восходящих ветвей маточных артерий и без нее

Сонографические признаки	До окклюзии	Сразу после окклюзии	После миомэктомии с окклюзией		После миомэктомии без окклюзии	
			Через 7 дней	Через 3 месяца	Через 7 дней	Через 3 месяца
Количество цветowych пикселей на 1 см ² площади миоматозного узла	3,52±1,4	1,5±0,4	-	-	-	-
ИР в маточных артериях	0,69±0,09	0,91±0,1	0,67±0,3*	0,81±0,12	0,75±0,15	0,83±0,2
МАС в маточных артериях, см/с	39,0±4,1	15,1±3,9	26,7±2,8*	32,7±2,0	33,5±2,0	37,1±3,2
МВС в маточных венах, см/с	13,2±1,9	12,7±2,1	13,4±2,4	12,7±2,3	13,3±1,5	13,8±1,3
ИР в сосудах миоматозного узла	0,50±0,17	0,74±0,2	-	-	-	-
МАС в сосудах миоматозного узла, см/с	20,1±5,3	7,1±2,9	-	-	-	-
МВС в сосудах миоматозного узла, см/с	8,3±1,6	8,4±1,7	-	-	-	-

Примечание. * - $p < 0,05$ – статистически значимые различия показателей групп с лапароскопической окклюзией маточных сосудов и без нее через 3 мес.

По данным проспективного анализа исходов вмешательств – ЛСМ (n=96) у женщин репродуктивного возраста с ММ ЛСО ВВ МА позволила сократить, но не полностью ограничить приток крови к телу матки.

При сравнительном анализе особенностей раннего послеоперационного периода в группе с ЛСО ВВ МА интраоперационных травм сосудов, нервов, мочеточников и потребности в дополнительных хирургических вмешательствах не установлено. Благоприятное течение послеоперационного периода способствовало ранней выписке – аналогично срокам в группе с ЛСМ ВВ МА и выписке на пятые сутки в удовлетворительном состоянии.

Интраоперационно после манипуляции отмечали резкое снижение кровотока с развитием транзиторной ишемии неизмененного миометрия. Исследование регионарного кровообращения, преимущественно в радиальных ветвях МА, т.е. сосудах пери- и интранодулярной областей показало резкое снижение скорости артериального кровотока и повышение

сосудистой резистентности сразу после манипуляции. Дальнейшее снижение ИР указывало на развитие компенсаторной вазодилатации вследствие блока МА до восстановления коллатерального кровообращения. Последующую медленную нормализацию показателей констатировали к трем месяцам наблюдения. Непосредственно после ЛСО ВВ МА и в дальнейшем не наблюдали существенных изменений параметров кровотока в венозных сосудах миометрия.

Сравнительные эхографические характеристики послеоперационных рубцов в зависимости от объема технологий лечения представлены на рисунке 5.2.

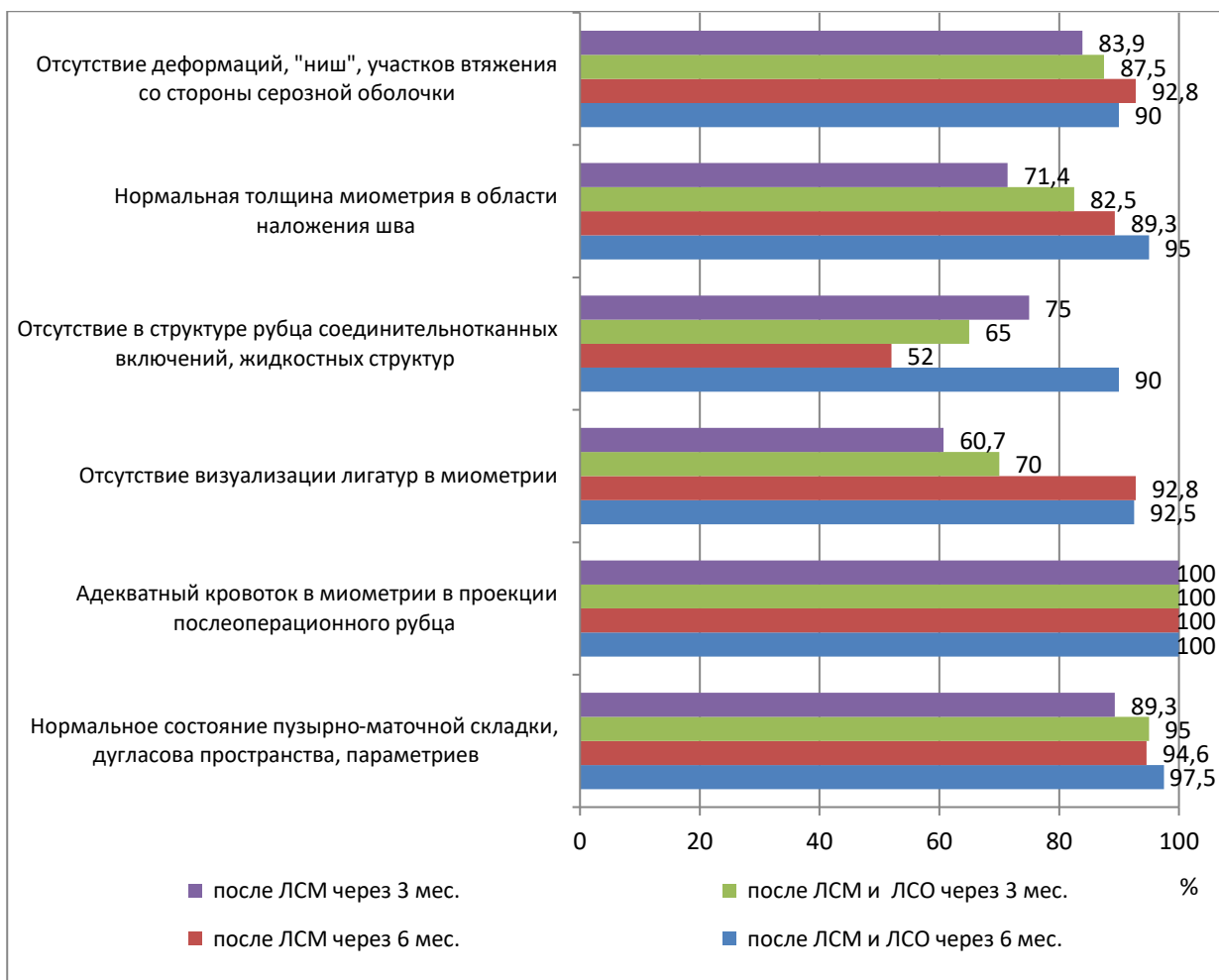


Рисунок 5.2 Эхографические характеристики послеоперационных рубцов при динамическом осмотре после миомэктомии с и без лапароскопической окклюзии восходящих ветвей маточных сосудов

Эхографический мониторинг послеоперационного рубца показал отсутствие существенных различий в показателях толщины стенки матки в его проекции, в среднем – $9,8 \pm 1,3$ мм.

Градация по степеням эхогенности тканей в области интактного миометрия после ЛСМ в сочетании с ЛСО ВВ МА способствовала выделению вариантов: «средняя» – через три месяца – у 80%, «высокая» – 15%, «низкая» – 5%; полгода – 87,5%, 10% и одной (2,5%) соответственно.

Характер эхогенности тканей после ЛСМ способствовал следующему распределению по группам: 82,1%, 13,9% и 4% соответственно – через три месяца, 85,7%, 9% и 5,3% – к полугоду наблюдения.

Анализ характеристик рубцов на матке в зависимости от объема вмешательств показал их большую эхографическую «состоятельность» в группах с сочетанием миомэктомии с окклюзией.

Участки втяжения миометрия со стороны серозной оболочки матки после комбинированной миомэктомии констатировали несколько реже, чем изолированной: через три месяца – у 5% против 10,7%, полгода – 2,5% против 5,4%, при соответствии толщины миометрия в проекции послеоперационного рубца критериям эхографической состоятельности «8 мм и более».

Частота аваскулярных жидкостных включений диаметром до 2,5 мм и/или гиперэхогенных включений неправильной формы по ходу послеоперационного рубца после изолированной ЛСМ в сравнении с сочетанием ее с ЛСО ВВ МА составила 39,3% против 30% – через три месяца наблюдения, 7,2% против 7,5% – через полгода. Показатели визуализации лигатур в группах не отличались: через три месяца – у 25% и 35% женщин после ЛСМ и ее сочетанием с ЛСО ВВ МА, полгода – 7% и 10% соответственно. Ослабление сосудистого рисунка, низкоскоростной, высокорезистентный кровоток при ЦДК в миометрии, прилежащем к послеоперационному рубцу, обнаружили у 17,5% женщин, с энуклеацией миоматозных узлов на фоне дополнительного этапа – ЛСО ВВ МА и 28,6% – ЛСМ через три месяца, 5% и 10,7% через полгода. Констатация свободной

жидкости в дугласовом пространстве, ограничение смещаемости органов при тракциях датчиком и другие косвенные эхографические признаки спаечного процесса встречались в группах практически с равной частотой, независимо от типа вмешательства: через три месяца – в 14,3%, полгода – 8,6%.

Следует отметить, что спустя шесть месяцев после вмешательства, независимо от его типа, разница встречаемости неблагоприятных сонографических «находок» в группах практически нивелировалась.

Поскольку структурная состоятельность рубца закладывается уже с момента ушивания послеоперационной раны, именно чрезмерное электрокоагуляционное воздействие при ЛСМ, вызванное затяжной или выраженной интраоперационной кровопотерей, способствует формированию грубого, морфологически неполноценного соединительнотканного рубца. С учетом гипотетической возможности трудностей при энуклеации крупных миоматозных узлов, введение этапа ЛСО ВВ МА совершенно оправданно.

5.2 Особенности тактики ведения после ЭМА

Лечебный эффект ЭМА при ММ обусловлен прекращением артериального кровотока в сосудах перифиброидного сплетения в момент введения эмболов – с развитием асептического некроза миоматозных узлов. Нарастание периферического сопротивления в бассейне МА приводит к тромбозу ВВ МА. Ангиографические критерии эмболизации: остановка кровотока в МА, отсутствие контрастирования миоматозных узлов, ретроградный выброс контраста с контрастированием ветвей внутренней подвздошной артерии.

– **в раннем периоде** – анализ частоты, типов ПЭС и характера лечебных мероприятий.

Особенностями метаболизма после ЭМА принято считать последствия локальной тканевой ишемии в области манипуляций: развитие асептического некроза миоматозного узла, вегетативные проявления в виде тошноты, рвоты, болевого синдрома. В большинстве случаев симптоматика острого инфаркта деваскуляризованной ткани миоматозного узла оказывалась

кратковременной, в среднем – от 3-4-х дней до недели. Ранний период после эндоваскулярного вмешательства сопровождался болевым синдромом разной степени выраженности, купирование которого требовало применения анальгетиков (наркотических (23,6%) и ненаркотических (76,4%)).

Интенсивность болевого синдрома в срезе корреляции с размером миоматозного узла оказалась наиболее значительной при диаметре более 5 см ($r=0,65$, $p=0,004$). Лейкоцитоз крови, со сдвигом формулы влево, приростом СОЭ на фоне вегетативного криза, развитием пирогенной реакции, наибольшей в течение первых трех-четырех суток после вмешательств (до $38,7^{\circ}\text{C}$ в среднем), далее – субфебрильной – до 7-8 дней ($36,8-37,4^{\circ}\text{C}$ – в среднем) отмечали у всех женщин, с различной степенью интенсивности проявлений и длительности. Гипертермия свыше 38°C развилась у 14,5%. Максимальный лейкоцитоз (до 13,5 тыс/мкл) в первые трое суток после ЭМА сопровождался кровянистыми выделениями из половых путей длительностью до 8 дней.

Вегетативные реакции в виде тошноты, сопровождаемой рвотой от одного до трех раз в день, в первые сутки после операции отмечали у 17 %. Данная симптоматика легко купировалась назначением метоклопромида и инфузионной терапией. В 44,3% в течение первых трех суток после ЭМА наблюдали скудные мажущие выделения из половых путей.

Отличительной особенностью раннего периода после ЭМА в отсутствие адекватного обследования и коррекции выявленных нарушений репродуктивного здоровья выступала симптоматика выраженной метаболической перестройки, затяжного субфебрилитета и сдвига по гемограмме (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Особенности раннего периода после ЭМА

Группы		N	Метаболические проявления	Болевой синдром	Гематологические проявления
После ЭМА с дооперационной подготовкой	Абс.	108	37	26	29
	%		34,3	24,1	26,9
Отсутствие подготовки в дооперационном периоде	Абс.	16	16*	9*	11*
	%		100,0	56,2	68,8
Всего	Абс.	124	53	35	40
	%		42,7	28,2	32,3

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с подготовкой в периоперационном периоде)

Наличие адекватного подготовительного курса до ЭМА определяло меньшую частоту метаболического курса – в три раза ($p < 0,05$), болевой синдром – в 2,5 раза ($p < 0,05$), гематологических реакций провоспалительного характера – практически в три раза ($p < 0,05$). Купирование симптоматики – болевого и интоксикационного синдрома осуществлялось с помощью инфузионной, противовоспалительной терапии и анальгетиков.

Детальный анализ характеристик женщин с выраженными проявлениями ЭМА показал принадлежность большинства из них к категории с высоким инфекционным риском (по клинико-anamnestическим данным и результатам лабораторно-инструментальных исследований). Полагаем целесообразным выделить когорты женщин с риском развития ПЭС по типу синдрома системного воспалительного ответа – на основании расширения объема обследования – комплексной микробиологической диагностики в группах с высоким инфекционным потенциалом и коррекцией выявленных нарушений, санации хронических очагов инфекции. Остальные случаи течения ПЭС в рамках ранее описанных временных интервалов и степени тяжести (легкая, средняя) следует рассматривать как прогнозируемую реакцию организма на локальную ишемию органа.

Особенности осложнений ЭМА при субмукозной ММ – анализ рисков осложнений, выступающих причиной риска повторных хирургических вмешательств – острого эндометрита и кровотечения.

Спонтанная экспульсия субмукозных узлов «2 типа» размером от 2 до 8 см произошла в 15 наблюдениях через 1–6 месяцев после ЭМА.

Миграция узлов в полость матки состоялась с превращением в доступные для энуклеации «типы 0» или «I», возрастанием транзиторной мено- и метроррагии. Транспозиция узлов определяла возможность трансцервикальной миомэктомии механическим доступом – с фрагментацией под гистероскопическим контролем или электрохирургическим, как и комбинации методик – декапсуляции с помощью гистерорезектоскопа и откручивания.

Продолжительность миомэктомии при субмукозной опухоли – от 25 до 60 мин. в среднем, кровопотеря не выше 150 мл.

Энуклеация миоматозных узлов сопровождалась кюретажем некротизированных масс – излитием содержимого фрагментированной опухоли. Гистероскопическое удаление детрита осложнилось развитием острого эндометрита, пролеченного консервативно (антибактериальная, противовоспалительная, дезинтоксикационная терапия) у двух пациенток.

Развитие через две недели после ЭМА острого эндометрита с выраженным болевым синдромом за счет миграции субмукозного узла в полость матки потребовало лапароскопической надвлагалищной ампутации матки (НАМ) без придатков (n=1).

У двух больных произведена гистерэктомия без придатков в связи с симптоматикой рождающегося узла больших размеров. Кровотечение как осложнение ЭМА при субмукозной миоме матки в двух случаях – через три и 11 месяцев после вмешательства потребовало выполнения лапаротомической экстирпации матки без придатков. Конвертация узлов в «0 и I типы» способствовала сокращению размеров матки на 42,8% – к месяцу наблюдения

после ЭМА и 67,5% в среднем – к трем, без существенной динамики размеров узла в дальнейшем – к году до 14%.

Восстановление васкуляризации – кровотока в МА не инициировало возобновления мено- и метроррагий в связи с полной экспульсией и удалением субмукозных миоматозных узлов.

Эпителизация ложа миоматозного узла состоялась без формирования внутриматочных синехий – подтверждено по данным сонографии органов малого таза. Эффективность хирургического лечения субмукозной ММ (преимущественно гистерорезектоскопии) оценивали по восстановлению анатомической основы матки, физиологического менструального цикла или нивелированию симптомов – мено– и метроррагий (в 87,8%), болевого синдрома (в 92,5%).

5.3 Анализ исходов различных технологий дифференцированного выбора лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом с выявлением дефектов тактики ведения

С целью профилактики рецидивов заболевания более трети женщин после органосохраняющих операций получали гормональную терапию агонистами гонадотропин-рилизинг гормонов в течение 4-6 месяцев (золадекс, диферелин), с восстановлением менструального цикла в среднем через 28 дней после их отмены.

Подобная тактика определила сокращение объема менструальной кровопотери, частоты и тяжести дисменореи, нормализации менструальной функции, как и в группах с отказом от инъекций аГнРГ – комбинированных оральных контрацептивов или от медикаментозного лечения.

Эффективность лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом констатировали на основании достоверной редукции негативной симптоматики, включая длительные и обильные менструации, хроническую железодефицитную анемию, чувство тяжести внизу живота, нарушение функции соседних органов, негативно влияющих на КЖ и ограничивающих работоспособность больных женщин.

Уменьшению кровопотери способствовало восстановление сократительной способности миометрия – за счет уменьшения размеров миоматозных узлов, анатомии матки после энуклеации субмукозных узлов. Компрессионная симптоматика на фоне большого объема матки и миоматозных интерстициально-субсерозных узлов (боли, диспареуния, дизурические проявления, мено-/метроррагии) купировалась в течение трех-шести месяцев после вмешательств.

Анализ **предикторов благоприятных исходов различных технологий** лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом и **факторов ухудшения КЖ** базировался на оценке регресса симптоматики и объемов матки, доминантных миоматозных и аденомиозных узлов, объема деваскуляризации после окклюзионных методов лечения – с учетом особенностей кровоснабжения матки и опухолей.

Объем реабилитационной терапии после вмешательств при ММ и ее сочетании с аденомиозом – агонисты ГнРГ (Бусерелин 3,75 мг в/м, Гозерелин 3,6 мг п/к и Лейпрорелин 3,75 мг в/м или п/к), монофазные пероральные контрацептивы и диеногест (Жанин, Визанна), метаболический курс и бальнеотерапия, противорецидивная терапия ГПЭ/ПЭ – нацелен не только на минимизацию рецидивов миоматозного роста, но и реализацию при заинтересованности репродуктивной функции.

• **Анализ темпов регресса миоматозных узлов – изолированных и в сочетании с аденомиозом, объема деваскуляризации**

Эффективность окклюзионных методов лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом подтверждало достоверное уменьшение продолжительности, интенсивности менструальной кровопотери и нормализация цикла регул.

Степень выраженности клинических проявлений после ЭМА и ЛСО ВВ МА в группах с комплексом реабилитационных мероприятий и в ее отсутствие различалась (таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Динамика жалоб после ЭМА и ЛСО ВВ МА

Группы			N	Болевой синдром	Мено-/метроррагии	Болевой синдром	Мено-/метроррагии	Болевой синдром	Мено-/метроррагии	Болевой синдром	Мено-/метроррагии
				один месяц		три месяца		6 месяцев		12 месяцев	
Эмболизация маточных артерий	реабилитация	Абс.	108	28	37	13	29	9	14	9	5
		%		25,9	34,3	12,0	26,9	8,3	13,0	8,3	4,6
	без реабилитации	Абс.	16	13 ∞	11 ∞	8 ∞	8	5	6	7 ∞	8 ∞
		%		81,2	68,8	50,0	50,0	31,2	37,5	43,8	50,0
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий	реабилитация	Абс.	59	28*	21	10	13	9	6	6	7
		%		47,5	35,6	16,9	22,0	15,3	10,2	10,2	11,9
	без реабилитации	Абс.	14	12 ∞	7	6	6	5	3	5	4
		%		85,7	50,0	42,9	42,9	35,7	21,4	35,7	28,6

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ЭМА), ∞ – внутригрупповые

Сохранность боли и дискомфорта за счет компрессионного синдрома, отличающего до лечения 86,3% всех женщин с ММ, определена: через месяц после вмешательств с реализацией комплекса лечебно-диагностических мероприятий в периоперационном периоде у четверти после ЭМА и практически половины – ЛСО ВВ МА (47,5%)($p < 0,05$), в отсутствие РК – у 83,4%.

Встречаемость болевого синдрома к трем месяцам после вмешательств с РК сократилась до 14,4% в среднем: в два раза – после ЭМА, три – ЛСО ВВ МА, в отсутствие лечебно-восстановительного курса – несмотря на двукратное снижение – у 46,4% женщин. Симптоматику сдавления смежных органов (тяжесть внизу живота, дизурия, запоры) к полугоду после лечения ГПМ отмечали у трети женщин без лечебно-оздоровительных мероприятий, втрое реже – в группах с РК (11,8%)($p < 0,05$). Отсутствие восстановительного курса определило большую частоту жалоб на наличие болевого синдрома к году – в четыре раза (39,7% и 9,2% соответственно)($p < 0,05$).

Эффективность ЭМА и ЛСО ВВ МА в устранении мено- и метроррагий оказалась наиболее значительной после лечебно-восстановительного курса в периоперационном периоде – через месяц – у 65,0% женщин.

Отсутствие РК определяло сохранность менструальной дисфункции у половины женщин после ЛСО ВВ МА и 68,8% – ЭМА. Частота нарушений менструальной функции/цикла (НМЦ) через три месяца после лечения ГПМ: при наличии РК – снизилась в полтора раза, вне восстановительного курса – с 59,4% до 46,4% в среднем. Результативность РК после вмешательств прослеживалась в сокращении менструальной дисфункции: через три месяца – вдвое (24,4% против 46,4% в среднем), полгода – практически в три раза после ЭМА, 2,5 раза – ЛСО ВВ МА.

К году наблюдения встречаемость мено- и метроррагий в отсутствие лечебно-восстановительных мероприятий в периоперационном периоде отмечена: у половины в группе с ЭМА (50,0%) и трети – ЛСО ВВ МА. Наличие реабилитационного курса минимизировало менструальную дисфункцию до 4,6% в группе с ЭМА и 11,9% – ЛСО ВВ МА.

Оценка динамики болевого синдрома к году указывала на значимое сокращение показателей после РК: в группе с ЭМА – в три раза, ЛСО ВВ МА – в пять, вне восстановительного курса – в два и три раза соответственно. Нивелирование НМЦ в семь и три раза после эндоваскулярного вмешательства и ЛСО ВВ МА соответственно отмечено в группах с РК, в отсутствие лечебно-восстановительных мероприятий – только в полтора раза.

Итогом комплексного подхода при лечении ММ и ее сочетания с аденомиозом оказалось устранение симптоматики сдавления смежных органов (тяжесть внизу живота, дизурия, запоры) к году – у 90,7% женщин. Изолированные вмешательства способствовали редукции компрессионной симптоматики только у 56,2% и 64,3% женщин (после ЭМА и ЛСО ВВ МА соответственно). Коррекция НМЦ к году состоялась у 86,7% женщин с РК в периоперационном периоде, в отсутствие восстановительного курса – у 50,0% – в группе с ЭМА и 71,4% – ЛСО ВВ МА.

Резкое сокращение менструальной кровопотери и ациклических кровянистых выделений после вмешательств с РК отмечали: к первому месяцу у 63,3% женщин, трем – 85,5%, полугоду – 88,2%, году – 90,7%. Транзиторное нарастание меноррагий в 15 случаях связывали с процессом миграции субмукозных узлов в полость матки и последующим восстановлением менструальной кровопотери до физиологической нормы. Сокращение дисменореи после энуклеации узлов и окклюзии ВВ МА с реабилитационным курсом состоялось: к месяцу – у 65,0%, трем – 75,5%, полугоду – 88,4%, году – 91,7%.

Данные о вариабельности симптоматики после миомэктомии представлены в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Динамика жалоб после миомэктомии

Группы		N	Болевой синдром	Мено-/метроррагии	Болевой синдром	Мено-/метроррагии	Болевой синдром	Мено-/метроррагии	Болевой синдром	Мено-/метроррагии
			Через три месяца		Через шесть месяцев		Через 12 месяцев		Более года	
Лапаротомическая миомэктомия, реабилитация	Абс.	216	0	0	0	1	1	1	0	0
	%		0,0	0,0	0,0	0,5	0,5	0,5	0,0	0,0
Лапаротомическая миомэктомия, без реабилитации	Абс.	51	1	1	1	1	2	2	0	0
	%		2,0	2,0	2,0	2,0	3,9	3,9	0,0	0,0
Лапароскопическая миомэктомия, реабилитация	Абс.	248	0	0	2	4	2	5	0	0
	%		0,0	0,0	0,8	1,6	0,8	2,0	0,0	0,0
Лапароскопическая миомэктомия, без реабилитации	Абс.	36	1	1	2	2	3	4	1	1
	%		2,8	2,8	5,6	5,6	8,3	11,1	2,8	2,8

Особенности встречаемости болевого синдрома после миомэктомии в отсутствие реабилитационного курса: через три месяца – в 2,4%, полгода – 3,8%, к году – прирост показателей в два и три раза после ЭМА и ЛСО ВВ МА соответственно, 6,1% в среднем. Частота болевого синдрома в группе с РК после

ЛСМ оставалась неизменной с шести до 12 месяцев (0,8%), более года – его отмечали только в отсутствие восстановительного курса (2,8%).

Мено-/метроррагии чаще беспокоили женщин без РК, с приростом в динамике, более значительным – к году – в четыре раза после ЛСМ при сохранности симптоматики кровопотери в 3,3%. Показатели менструальной дисфункции в группах с РК в шесть месяцев и год указывали на единичность случаев.

Структура мено-/метроррагий на протяжении срока наблюдения после изолированной миомэктомии возрастала: в группе с ЛСМ – с 33,3% до 83,3%, ЛТМ – с меньшей частотой – с 11,8% до 58,8% (таблица 5.7).

Таблица 5.7 – Нарушения менструальной функции и болевой синдром в зависимости от наличия реабилитационного курса после лапароскопической и лапаротомической миомэктомии

Группы		N	Мено- /метроррагии		Болевой синдром		Мено- /метроррагии		Болевой синдром		Мено- /метроррагии		Болевой синдром		Мено- /метроррагии		Болевой синдром	
			Через три месяца				Через шесть месяцев				Через 12 месяцев				Более года			
			Реабилитация	Без реабилитации	Реабилитация	Без реабилитации	Реабилитация	Без реабилитации	Реабилитация	Без реабилитации	Реабилитация	Без реабилитации	Реабилитация	Без реабилитации	Реабилитация	Без реабилитации	Реабилитация	Без реабилитации
Лапаротомическая миомэктомия	Абс.	6	0	2	0	1	1	3	0	3	1	5	1	5	0	0	0	0
	%		0,0	33,3	0,0	16,7	16,7	50,0	0,0	50,0	16,7	83,3	16,7	83,3	0,0	0,0	0,0	0,0
Лапароскопическая миомэктомия	Абс.	17	0	2	0	3	3	5	2	4	4	10	2	8	0	3	0	3
	%		0,0	11,8	0,0	17,6	17,6	29,4	11,8	23,5	23,5	58,8	11,8	47,1	0,0	17,6	0,0	17,6
Всего	Абс.	23	0	4	0	4	4	8	2	7	5	15	3	13	0	3	0	3
	%		0,0	17,4	0,0	17,4	17,4	34,8	8,7	30,4	21,7	65,2	13,0	56,5	0,0	13,0	0,0	13,0

Совокупный показатель менструальной дисфункции к трем месяцам после вмешательств составил 17,4%, полгода – вдвое больше (34,8%), к году – возрос до 65,2%, более – сократился до значений, близких к диапазону через три месяца (17,6%).

Реализация РК обеспечивала меньшую частоту НМЦ после оперативного лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом: отсутствие эпизодов к трем месяцам, 17,4% – полугоду (вдвое меньше, чем без восстановительного курса), с незначительным возрастанием – до 21,7% – к году. Вне реабилитационной терапии в периоперационном периоде частота мено-/метроррагий оказалась выше после ЛТМ в сравнении с ЛСМ – в шесть и 12 месяцев – в полтора раза.

Встречаемость компрессионного синдрома через три месяца после миомэктомии без РК составила 17,4%, практически вдвое чаще – к шести месяцам (30,4%), с аналогичным приростом – до 56,5% – к году. Превалирование болевого синдрома на фоне рецидива ММ отмечено в группе с ЛТМ, с наибольшим показателем – к году (83,3%), практически вдвое выше, чем после ЛСМ (47,1%). Частота болевого синдрома в интервале более года после ЛСМ коррелировала с показателем НМЦ (17,6%).

Наличие восстановительного курса после органосохраняющего лечения определяло меньшие показатели: в интервале «шесть месяцев – год» – после ЛСМ (11,8%), эпизодом – ЛТМ – к году с совокупной частотой в 10,8%.

Результаты сравнительного анализа характеристик менструального цикла в группах с ГПМ в периоперационном периоде в зависимости от наличия лечебно-восстановительных мероприятий представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Характеристики менструального цикла после различных технологий лечения ММ в зависимости от наличия реабилитационного курса

Группы			N	Гипоменструальный синдром	Физиологическая менструальная кровопотеря	Мено-,метроррагии	Возобновление гиперполименореи			Аменорея
							Через 1 месяц	Три месяца	6 месяцев	
Лапаротомическая миомэктомия	реабилитация	Абс.	216	20	183	7	0	3	4	7
		%		9,3	84,7	3,2	0,0	1,4	1,9	3,2
	без реабилитации	Абс.	51	4	38	5	1	3	1	4
		%		7,8	74,5	9,8	2,0	5,9	2,0	7,8
Лапароскопическая миомэктомия	реабилитация	Абс.	248	15	222	4∞	0	2	1	6
		%		6,0	89,5	1,6	0,0	0,8	0,4	2,4
	без реабилитации	Абс.	36	3	28	4	0	2	2	2
		%		8,3	77,8	11,1	0,0	5,6	5,6	5,6
Эмболизация маточных артерий	реабилитация	Абс.	108	14	21* ^{***}	9∞ ^{***}	3	5∞	1	12
		%		13,0	19,4	8,3	2,8	4,6	0,9	11,1
	без реабилитации	Абс.	16	2	5* ^{***}	7* ^{***}	1	5* ^{***}	2 ^{***}	2
		%		12,5	31,2	43,8	6,2	31,2	12,5	12,5
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий	реабилитация	Абс.	59	4	35∞' ***'#	7* ^{***}	0	6* ^{***}	1	9
		%		6,8	59,3	11,9	0,0	10,2	1,7	15,3 *
	без реабилитации	Абс.	14	2	3* ^{***}	4	2	1	1	5* ['] **
		%		14,3	21,4	28,6	14,3	7,1	7,1	35,7

Примечание: * (p<0,05) – различия показателей статистически значимы (от группы с ЛТМ), ** – от группы с ЛСМ, ∞ - внутригрупповые, # – от всех групп

Установлено: в группе с ЛСО ВВ МА гипоменструальный синдром встречался вдвое чаще в отсутствие РК (14,3% против 6,8%), при сопоставимых показателях после других технологий лечения ГПМ: в 12,7% – ЭМА и 7,8% – остальных. Развитие олигоменореи после вмешательств рассматривали как естественную реакцию для женщин менопаузального возраста, что подтверждалось особенностями гормонального профиля.

Физиологическая менструальная кровопотеря определена у 81,6% женщин с РК после ЛТМ и ЛСМ (p<0,05), четверти – ЭМА, в три раза чаще – ЛСО ВВ МА (59,3% против 21,4%)(p<0,05). Частота мено- и метроррагий превалировала после ЭМА (43,8% против 8,3%)(p<0,05) – практически в пять

раз, ЛСО ВВ МА в 2,4 раза (28,6% против 11,9%). Показатели НМЦ в группах с ЛТМ и ЛСМ оказались наибольшими в группах без РК (2,4% против 10,4%)($p<0,05$).

Констатация гиперполименореи состоялась преимущественно в отсутствие РК: через месяц – с преобладанием после ЛСО ВВ МА (14,3%), три – ЭМА – в шесть раз чаще (31,2% против 4,6%)($p<0,05$), при сопоставимости показателей в остальных группах (3,6% – ЛТМ и ЛСМ, 8,6% – ЛСО ВВ МА). Реализация комплексного подхода при ведении больных с ГПМ в периоперационном периоде обеспечивала минимизацию обильных менструальных выделений (к полугоду после вмешательств – у 1,6% женщин)($p<0,05$), в отсутствие РК – преобладание показателей после эндоваскулярных манипуляций ($p<0,05$) и ЛСО ВВ МА (9,8%).

Развитие транзиторной аменореи наблюдали у 11,8% женщин в группе с ЭМА, вдвое чаще – вне РК при ЛСО ВВ МА (35,7% против 15,3%)($p<0,05$), при единичных случаях – после других технологий лечения (2,8%)($p<0,05$). Длительность аменореи в среднем варьировала до 3-4 мес. Эффект гиперторможения яичников после курсов агонистов гонадотропинов у трех женщин репродуктивного возраста за один-два месяца до технологии лечения потребовал восстановления менструального цикла, достигаемого назначением циклической гормональной терапии. Развитие устойчивой аменореи чаще выявляли в отсутствие РК: в единичном случае (2,1%) в группе с ЛТМ, ЛСО ВВ МА и ЭМА – в четыре раза (21,4% против 5,1%) и пять раз (12,5% против 2,6%) соответственно.

Совокупная частота НМЦ в зависимости от реализации лечебно-восстановительных мероприятий в периоперационном периоде после различных технологий лечения ГПМ представлена в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Характеристики менструального цикла после различных технологий лечения ММ в зависимости от наличия реабилитационного курса

Группы		N	Гипоменструальный синдром	Физиологическая менструальная	Мено-, метроррагии	Возобновление гиперполименореи			Аменорея
						Через один месяц	Три месяца	6 месяцев	
Реабилитация	Абс.	631	54	463	27	3	16	8	34
	%		8,6	73,4	4,3	0,5	2,5	1,3	5,4
Без реабилитации	Абс.	117	11	73*	21*	3	11*	6*	13
	%		9,4	62,4	17,9	2,6	9,4	5,1	11,1

Примечание: * ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы

Частота гипоменструального синдрома составила 9,0%, физиологической менструальной кровопотери – 62,4% против 73,4% ($p<0,05$). Отсутствие лечебно-восстановительных мероприятий до и после вмешательств по поводу ГПМ реализовалось в высокой частоте НМЦ: аменореи – в два раза ($p<0,05$), гиперполименореи – в 3,8–5 раз ($p<0,05$), мено- и метроррагий – в четыре ($p<0,05$) в сравнении с показателями в группах с комплексным подходом.

Восстановление гематологических показателей у больных с анемией при длительных мено- и метроррагиях коррелировало с сокращением симптоматики регулярной кровопотери – наиболее значительной – к полугоду наблюдения (таблица 5.10).

Таблица 5.10 – Динамика гематологических показателей в зависимости от наличия реабилитационной терапии после различных технологий лечения гиперпластических заболеваний матки

Группы			N	Анемия легкой степени	Анемия средней степени	Анемия тяжелой степени	Анемия всего
Лапаротомическая миомэктомия	реабилитация	Абс.	216	0	1	0	1
		%		0,0	0,5	0,0	0,5
	без реабилитации	Абс.	51	0	2	1	2
		%		0,0	3,9	2,0	3,9
Лапароскопическая миомэктомия	реабилитация	Абс.	248	1	2	0	4 ∞
		%		0,4	0,8	0,0	1,6
	без реабилитации	Абс.	36	3 ∞	1	0	4
		%		8,3	2,8	0,0	11,1
Эмболизация маточных артерий	реабилитация	Абс.	108	3	3 ∞	0	5*' ∞
		%		2,8	2,8	0,0	4,6
	без реабилитации	Абс.	16	0	8*' ∞	1	8*' ∞
		%		0,0	50,0	6,2	50,0
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий	реабилитация	Абс.	59	3	4*' ∞	0	7*' ∞
		%		5,1	6,8	0,0	11,9
	без реабилитации	Абс.	14	1	3	0	4*' ∞
		%		7,1	21,4	0,0	28,6

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ЛТМ), ** – от группы с ЛСМ, ∞ - внутригрупповые

Отсутствие/неадекватный объем лечебно-восстановительных мероприятий в периоперационном периоде нивелировало эффективность ферротерапии с констатацией анемии у половины женщин в группе с ЭМА ($p < 0,05$), трети – ЛСО ВВ МА ($p < 0,05$), 11,1% – ЛСМ, 3,9% – ЛТМ. Преимущество ЭМА – в меньшем объеме кровопотери, что актуально для контингента с исходно низким уровнем гемоглобина при хронической анемии, компенсации которой (до приближенных к нормативным значениям) до вмешательства удалось добиться у 18,6% женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом.

Результативность антианемической терапии в группах с РК определила низкую частоту анемии, с наиболее значительным показателем после ЛСО ВВ

МА (11,9% против 2,2% в среднем ($p<0,05$) – после других технологий лечения).

Анимию легкой степени определяли у 7,7% женщин без реабилитационного комплекса после ЛСМ и ЛСО ВВ МА; 2,8% – различных технологий лечения ММ с восстановительным курсом, за исключением ЛТМ. Анемия средней степени тяжести преобладала в отсутствие РК: у половины с ЭМА, каждой пятой – ЛСО ВВ МА, 3,3% – миомэктомии, при невысоких показателях после ЛСО ВВ МА с курсом реабилитации (6,8%). Железодефицитную анемию тяжелой степени выявили у 4,1% женщин без лечебно-восстановительных мероприятий в периоперационном периоде.

Оценка объема инфаркта опухоли при эндоваскулярной окклюзии МА приведена в таблице 5.11.

Таблица 5.11 – Объемы деваскуляризации миоматозных узлов в динамике наблюдения после ЭМА

Группы		N	Через три месяца			Через шесть месяцев		
			полностью	почти полностью	частичная	полностью	почти полностью	частичная
После ЭМА с комплексной реабилитацией	Абс.	108	94	7	7	91	11	6
	%		87,0	6,5	6,5	84,3	10,2	5,6
Без комплексной реабилитации	Абс.	16	6*	6*	4	6*	7*	3
	%		37,5	37,5	25,0	37,5	43,8	18,8
Всего	Абс.	124	100	13	11	97	18	9
	%		80,6	10,5	8,9	78,2	14,5	7,3

Примечание: * ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ)

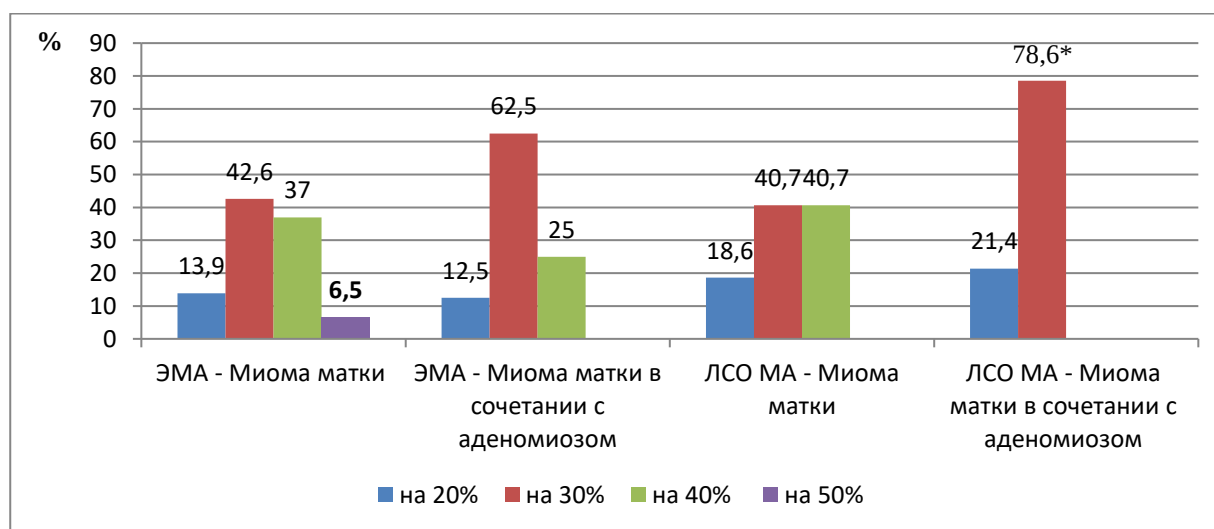
«Полная» деваскуляризация доминантного миоматозного узла (более 90%) через три месяца состоялась у 80,6% женщин, «почти полная» и «частичная» – 9,7% в среднем. Большая интенсивность темпов и объема деваскуляризации отмечена в группе с РК – практически вдвое (87,0% против 37,5%, $p<0,05$). Напротив, неполная ишемия тканей ММ оказалась характерна для представительниц группы с отсутствием должного объема подготовительных и реабилитационных мероприятий в периоперационном

периоде: у трети – «почти полный инфаркт», четверти – «частичный» – практически в шесть ($p<0,05$) и четыре раза чаще соответственно.

В динамике – через шесть месяцев после ЭМА за счет реваскуляризации узлов перераспределение вариантов из категории «полный инфаркт» – в «почти полный» состоялось в большей степени в отсутствие РК (с 37,5% до 43,8% против с 6,5% до 10,2%).

Количество эпизодов «частичной» деваскуляризации миоматозных узлов в сравнении с показателями к третьему месяцу после вмешательства сократилось: втрое больше в отсутствие РК (18,8% и 5,6% соответственно). «Полная» деваскуляризация при множественных узлах имела место у 61,5% женщин.

Объем регресса миоматозной ткани после ЭМА и ЛСО ВВ МА значительно различался (рисунок 5.3).



Примечание: * ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ)

Рисунок 5.3 – Динамика редукции объема миоматозных узлов через три месяца после ЭМА и ЛСО ВВ МА

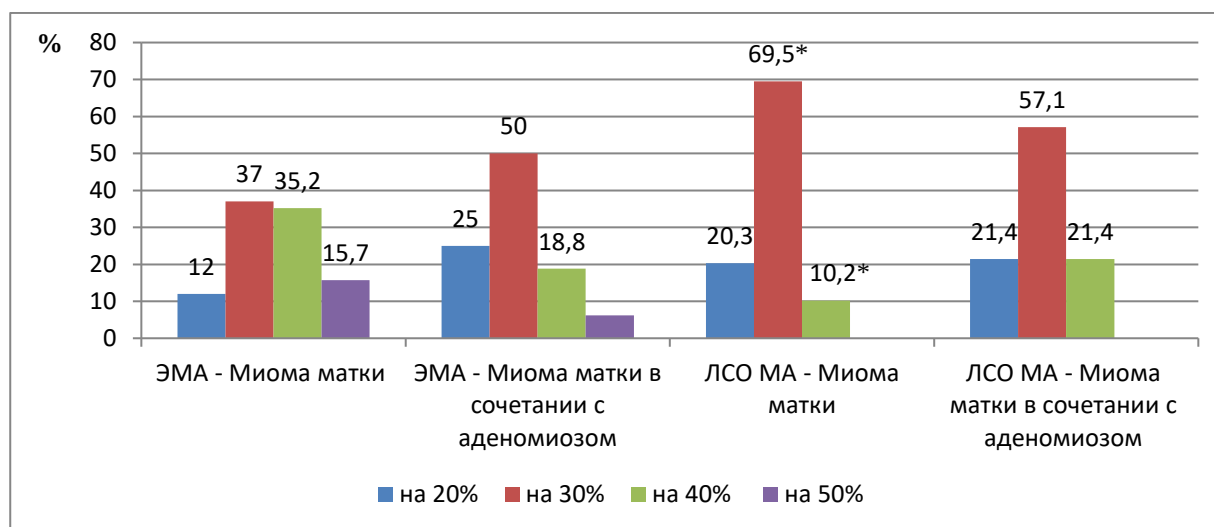
Темпы сокращения миоматозных узлов – изолированно или в сочетании с аденомиозом с градацией по объему разнились: на 20% – у 13,2% женщин после ЭМА и каждой пятой – ЛСО ВВ МА; 30% – 41,6% женщин с ММ с – несколько больше после ЛСО ВВ МА (78,6% против 62,5%, $p<0,05$). Регресс

узлов на 40% состоялся у 38,8% женщин с ММ, 25,0% – ее сочетанием с аденомиозом.

Сокращение размеров опухоли на 30-40% выявлено: при ММ – практически с равной частотой – после ЭМА – у 39,8% в среднем, ЛСО ВВ МА – 40,7%.

Сочетание ММ с аденомиозом определяло преимущественную редукцию опухоли на 30% – после ЛСО ВВ МА – в большей степени, чем ЭМА. Уменьшение объема миоматозных узлов вдвое наблюдали только у 6,5% женщин с ММ после ЭМА.

Объем редукции миоматозных узлов к полугоду после различных технологий лечения отличался: на 30% – после ЭМА – вдвое чаще при сочетании ММ с аденомиозом, чем при ее изолированном варианте (25,0% против 12,0%), ЛСО ВВ МА – только у каждой пятой женщины (20,8% в среднем)(рисунок 5.4).



Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ)

Рисунок 5.4 – Динамика редукции миоматозных узлов через 6 месяцев после ЭМА и ЛСО ВВ МА

Снижение объема опухоли на 40% состоялось у 63,3% женщин после ЛСО ВВ МА, в меньшей степени – ЭМА: трети – с ММ и половины – с сочетанными ГПМ. Уменьшение объема миоматозных узлов вдвое от исходного объема наблюдали у трети с ММ и 18,8% – с ГПМ – после эндоваскулярной окклюзии МА, каждой пятой с ГПМ и вдвое реже – ЛСО ВВ

МА ($p < 0,05$). Наибольшая динамика размеров миоматозных узлов – до 60% отмечена в группе с ЭМА – в 2,5 раза чаще при изолированной опухоли (15,7% против 6,2%).

Результаты оценки динамики регресса матки и миоматозных узлов после ЭМА в зависимости от объема лечебно-реабилитационных мероприятий в периоперационном периоде представлены на рисунке 5.5.

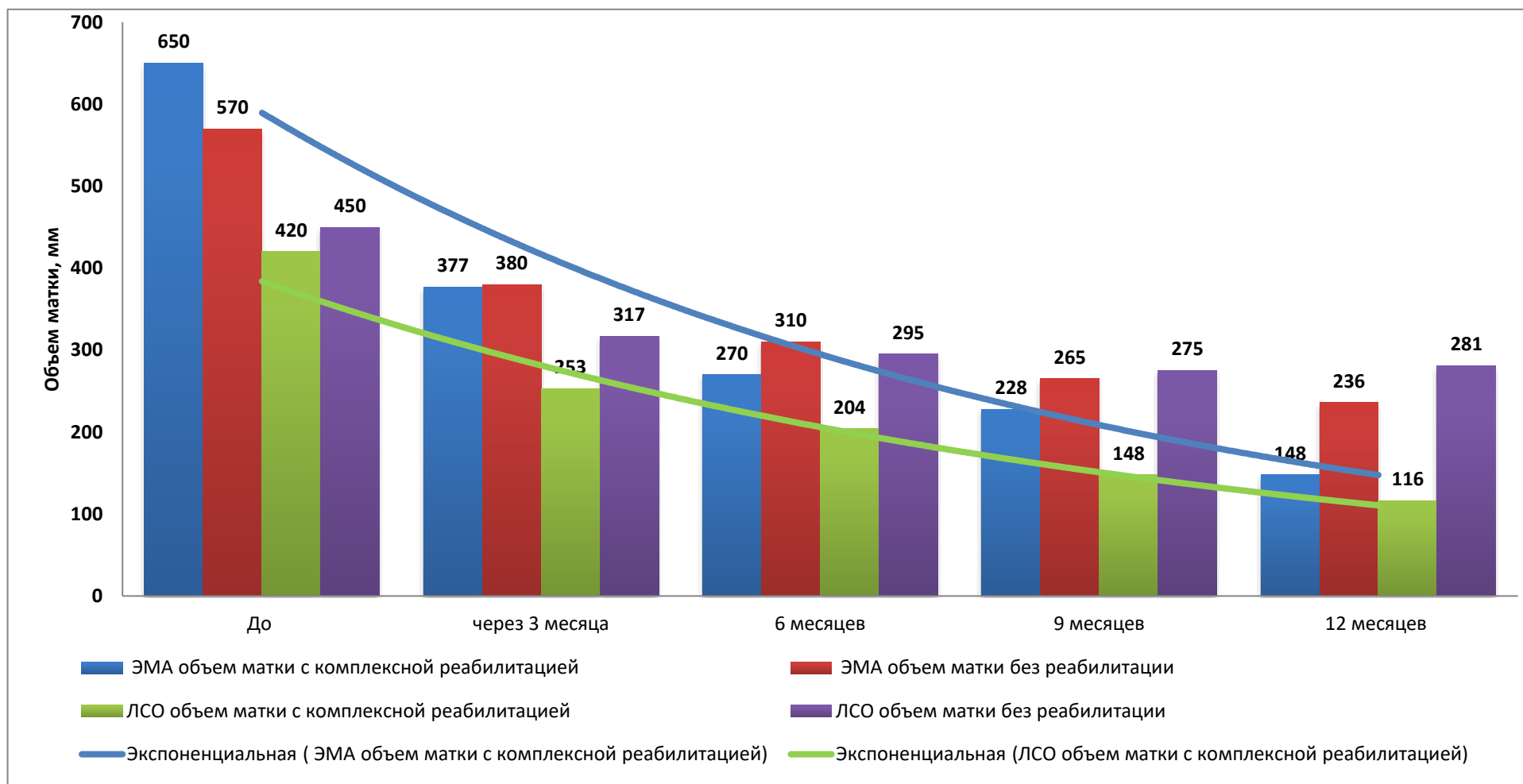


Рисунок 5.5 – Динамика редукции объема матки после ЭМА и ЛСО ВВ МА в зависимости от наличия реабилитационного курса (см³)

Установлено, что при изначально сопоставимом в группах объеме матки ($650 \pm 106,5 \text{ см}^3$ и $570 \pm 192,13 \text{ см}^3$) и миоматозных узлов ($280 \pm 158,33 \text{ см}^3$ и $320 \pm 88,44 \text{ см}^3$) в выборке с ЭМА динамика их сокращения варьировала в зависимости от наличия РК.

В течение года наблюдения редукция объема матки при ГПМ состоялась в большей степени в группе с РК – в 4,4 раза после ЭМА (с 650 см^3 до 148 см^3), 3,6 раза – ЛСО ВВ МА (с 420 см^3 до 116 см^3). Темпы сокращения объема матки в отсутствие лечебно-восстановительного курса – с 570 до 236 см^3 и 450 до 281 см^3 соответственно – оказались меньшими.

Анализ темпов редукции размеров матки к различным срокам наблюдения позволил установить сопоставимость показателей к третьему месяцу после ЭМА: в 1,6 раза в среднем и несколько большую динамику к году в группе с реабилитационным курсом (в 4,4 и в 2,4 раза соответственно).

Регресс объемов матки в интервале «три месяца – год» после ЭМА состоялся в 1,7 – 2,4 – 2,8 раза в группе с РК при незначительной динамике – в отсутствие восстановительного курса (в 1,5–2,4 раза – за счет рецидива опухолевого образования).

Наибольшее сокращение объема матки к году после эндоваскулярной и лапароскопической окклюзии МА отмечено в группах с РК – с достижением размеров органа нормативных для репродуктивного возраста показателей (в среднем, $106\text{--}116 \text{ см}^3$) или 5-недельной беременности (в среднем, $120\text{--}30 \text{ см}^3$) – в группе с ЛТМ. Объем редукции объема матки к году, несмотря на отсутствие восстановительного курса, после ЭМА превосходил показатели в группе с ЛСО ВВ МА – в 2,4 раза и 1,6 раза соответственно.

Клинический эффект в виде регресса симптомов ММ и уменьшения размеров узлов после ЭМА отмечен у 75% женщин (рисунок 5.6).

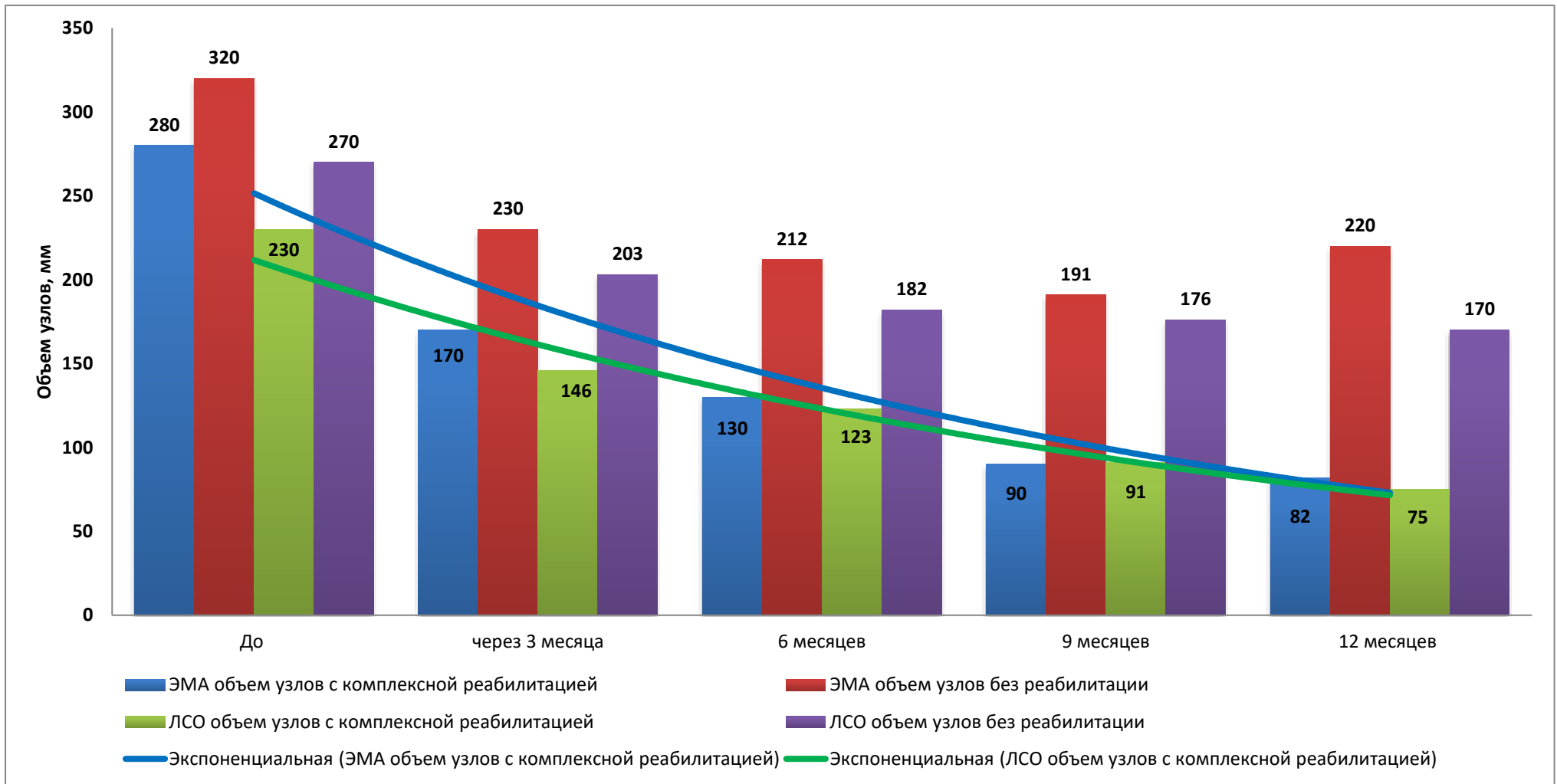


Рисунок 5.7 – Динамика редукции объема узлов после ЭМА и ЛСО ВВ МА в зависимости от наличия реабилитационного курса

Реализация комплекса лечебно-восстановительного курса после ЭМА определила большие темпы регресса доминантных миоматозных узлов по срокам наблюдения (в 1,6 – 1,3 раза – 1,4 раза – на 8,9%). Темпы склерозирования и дегидратации миоматозных узлов в группах без РК оказались менее значительными со склонностью к реваскуляризации: в 1,4–1,1 раза, с отрицательной динамикой к году (прирост на 15,2%) в сравнении с показателем к 9-му месяцу (на 10,0%).

Аналогичная тенденция определена в отношении темпов сокращения доминантных миоматозных узлов после ЛСО ВВ МА, в группах с РК – наибольшей динамикой к трем месяцам (в 1,6 раза), с незначительными изменениями опухолевого объема в течение срока наблюдения – в 1,2–1,3–1,2 раза. Отсутствие восстановительного курса после вмешательства определяло меньшие показатели редукции миоматозных узлов – в 1,3-1,1 раза к 6 месяцам без существенной динамики в дальнейшем – на 3,3% – к году.

Закономерности сокращения размеров матки после ЭМА и ЛСО ВВ МА реализовались в сопоставимости показателей при наличии РК – с четырехкратной оценкой в течение года наблюдения, начиная с третьего месяца: на 40,9%, 54,9%, 64,9% и 74,9% соответственно (рисунок 5.8).

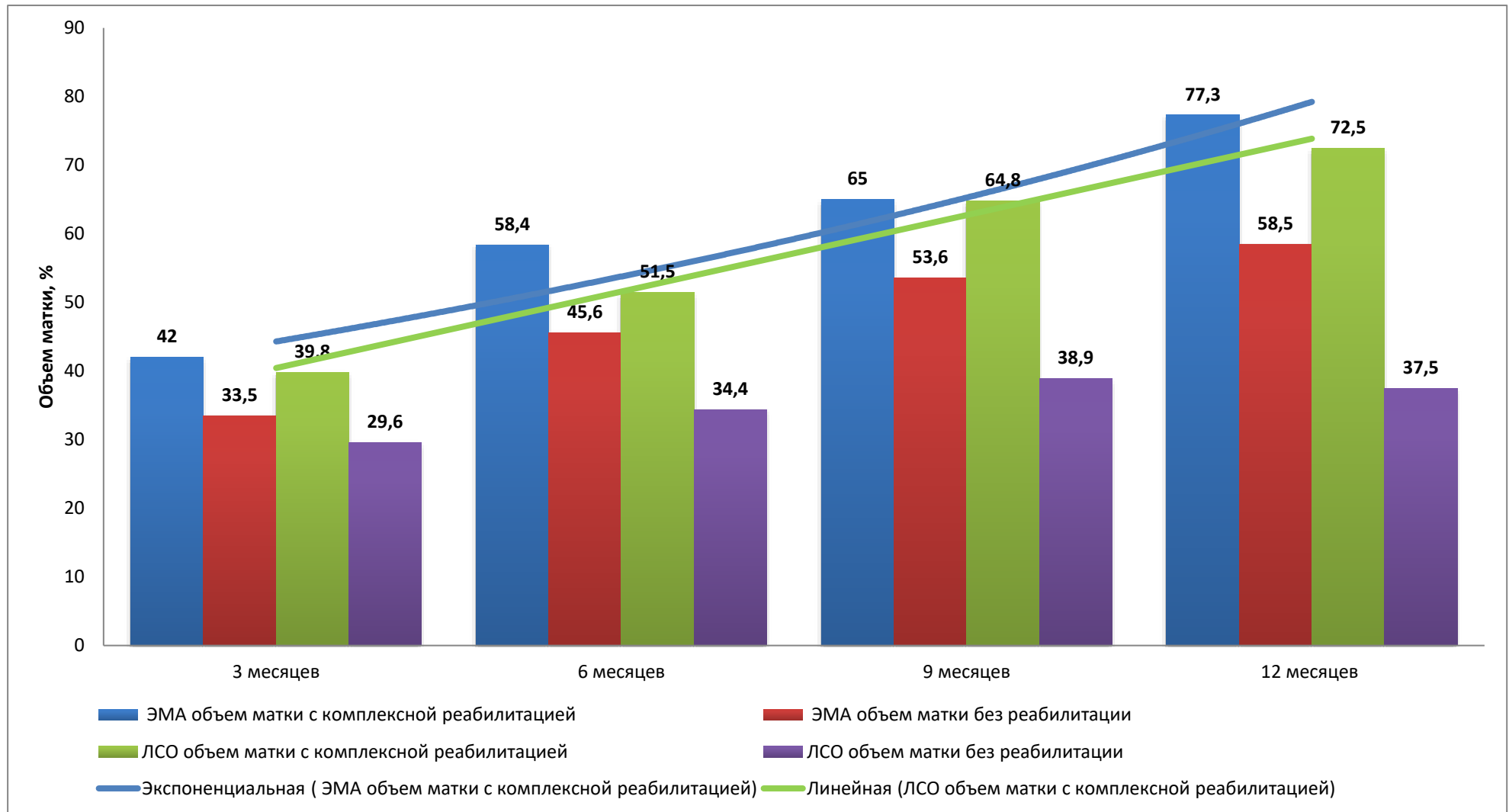


Рисунок 5.8 – Динамика редукции объема матки в зависимости от наличия и отсутствия реабилитации после ЭМА и ЛСО ВВ МА

Динамика объемов матки в отсутствие восстановительных мероприятий после различных технологий лечения ГПМ оказалась менее значительной: к третьему месяцу – на 31,5% в среднем, начиная с полугода – в 1,6–2,4–три раза.

Темпы редукции объема матки в группе с ЛСО ВВ МА в отсутствие РК, начиная с полугода, изменялись незначительно – с тенденцией к опухолевому росту к 12 мес. наблюдения – за счет реваскуляризации. Показатели редукции миоматозных узлов в группах с ЛСО ВВ МА уступали таковым после ЭМА – вне лечебно-восстановительного курса в периоперационном периоде: к полугоду – в 1,3 раза, 9 месяцам – 1,4 раза, году – 1,6 раза.

Динамика сокращения среднего объема узлов матки после ЭМА и ЛСО ВВ МА в сравнении с исходным в зависимости от реализации РК представлена на рисунке 5.9.

Сокращение размеров узлов к году после лечения ММ с реабилитационным курсом состоялось на 69,0% в среднем. Отсутствие лечебно-восстановительного комплекса в периоперационном периоде способствовало регрессу доминантных миоматозных узлов на 31,2% после ЭМА и 37,0% – ЛСО ВВ МА.

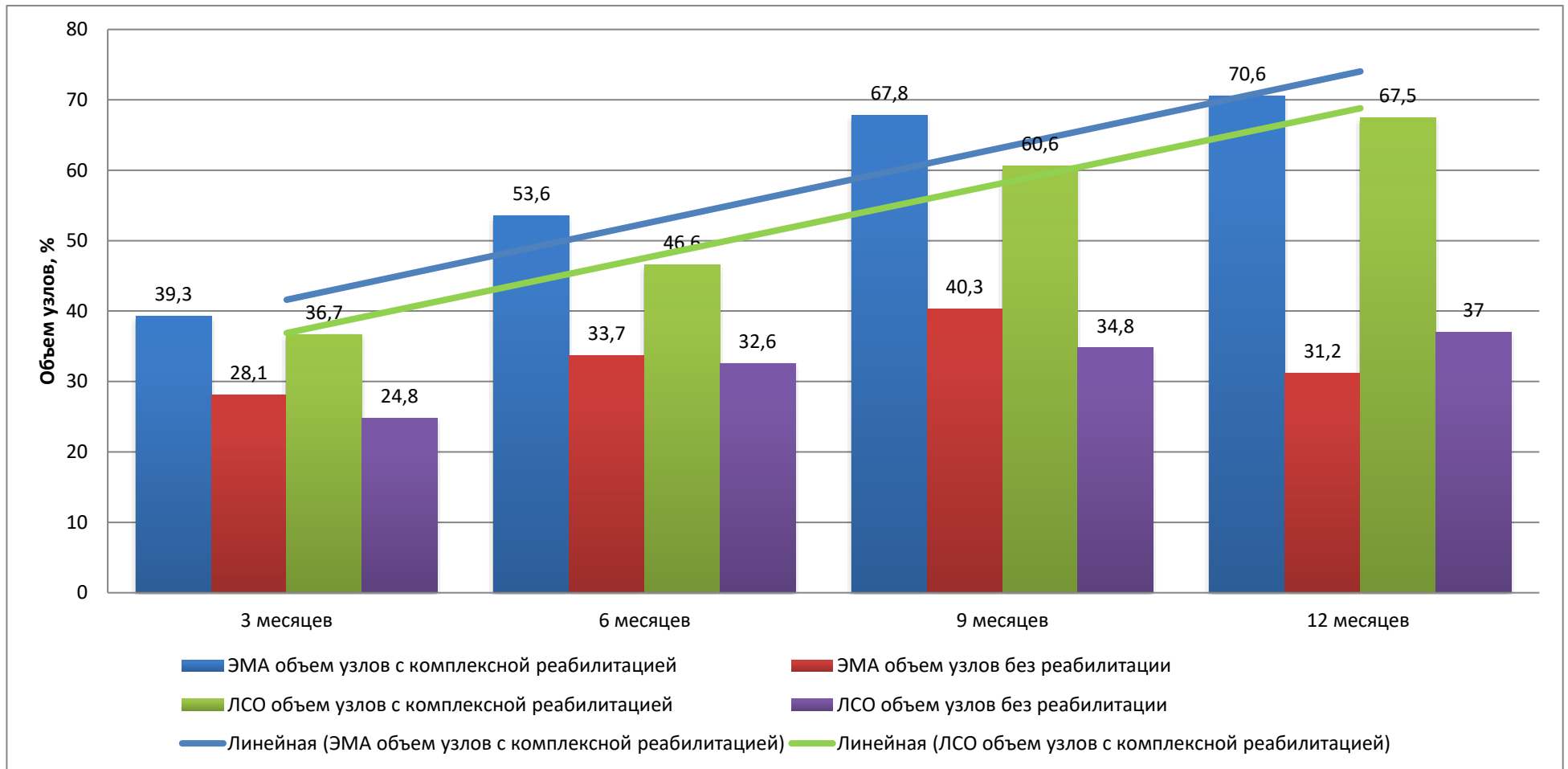


Рисунок 5.9 – Динамика редукции объема миоматозных узлов в зависимости от наличия и отсутствия реабилитации после ЭМА и ЛСО ВВ МА

Динамика редукции объема доминантных узлов после ЭМА и ЛСО ВВ МА с РК оказалась сопоставима: через три месяца – 38% в среднем, шесть – 50,1%, 9 месяцев – 64,2%, год – 69%; в его отсутствие – на 26,4%, 33,1%, 37,5% и 34,1% соответственно. Наибольшие темпы регресса миоматозных узлов отмечены к трем месяцам наблюдения – в 1,6 раза; с минимальными показателями к году, однако после ЛСО ВВ МА таковые превосходили в группе с ЭМА – в 1,2 раза и на 8,9% соответственно.

Неравномерность темпов редукции объема миоматозных узлов после ЛСО ВВ МА, начиная с полугода наблюдения, контрастировала с более монотонным уменьшением – к году – после ЭМА. Отсутствие значительных изменений объема миоматозного узла – только на 3,3% к году наблюдения после ЛСО ВВ МА и некоторым приростом на фоне рецидивов опухолевого роста – на 15,2% наблюдали в группах с отсутствием восстановительного курса после вмешательств.

Отмечены несколько большие темпы регресса миоматозных узлов после ЭМА в сравнении с ЛСО ВВ МА – к полугоду, 9 месяцам и году наблюдения в группе с реализацией лечебно-восстановительного курса – на 7,0% 7,2% и 3,1% соответственно. Отсутствие РК, напротив, определяло неоднородность объемов редукции узлов после различных технологий лечения ММ: к 9 месяцам наблюдения в группе с ЛСО ВВ МА – на 5,5% ниже, чем с ЭМА, году – 5,8% выше. Сопоставление показателей редукции объема матки к году показало, что в группе с ЭМА после РК объем матки и доминантных миоматозных узлов сократился в 4,4 и 3,6 раза соответственно, ЛСО ВВ МА – в 3,6 и три раза соответственно. В отсутствие восстановительного курса в группе с ЭМА регресс объема матки состоялся в 2,4 раза, миоматозных узлов – в 1,4 раза, ЛСО ВВ МА – в 1,6 раза по обоим анализируемым параметрам в сравнении с исходными показателями.

Сокращение объема матки к году у контингента с ММ состоялось несколько в большей степени, чем при ее сочетании с аденомиозом (с 37,9% до 69,1% и с 26,3% до 53,3% в среднем соответственно)(таблица 5.12).

Таблица 5.12 – Динамика редукции объема матки в группах с ММ и ее сочетанием с аденомиозом после комплексной реабилитации в группах с ЭМА и ЛСО ВВ МА

Группы			V матки исходный, см ³	три месяца	шесть месяцев	9 месяцев	12 месяцев
Эмболизация маточных артерий	миома матки	Абс.	650	255 [∞]	348 [∞]	441 [∞]	459 [∞]
		%		39,2	53,5	67,8	70,6
	миома матки в сочетании с аденомиозом	Абс.	570	145	210	260	288
		%		25,4	36,8	45,6	50,5
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий	миома матки	Абс.	580	213 [∞]	269*' [∞]	352*' [∞]	392 [∞]
		%		36,7	46,4	60,7	67,6
	миома матки в сочетании с аденомиозом	Абс.	620	169	213	300	348
		%		27,3	34,4	48,4	56,1

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ЭМА)

Показатели редукции размеров опухолевого образования при сочетанных ГПМ уступали таковым при ММ – в полтора раза – при поинтервальной оценке в течение каждых трех месяцев наблюдения.

Динамика сокращения размеров матки в группе с ММ после ЛСО ВВ МА уступала таковой после ЭМА, ее сочетании с аденомиозом – оказалась сопоставима. Темпы сокращения размеров опухолевых образований матки к году наблюдения после ЛСО ВВ МА не отличались, независимо от характера нозологии – изолированной или сочетанной – практически вдвое от исходного объема. Сравнение темпов регресса объема матки после вмешательства указывало на большую «потерю» опухолевой массы при ММ – в полтора раза в сравнении с показателями женщин сочетания миоматозного роста с аденомиозом.

- **Отсутствие противорецидивной терапии при гистологически верифицированной ГПЭ/ПЭ или ее гиподиагностике на дооперационном этапе – значимы с позиций риска рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом.**

Доказано, что ЭМА как манипуляция не приводит к излечению ГПЭ, диагностику которой ускоряет выявление обильных кровянистых выделений вплоть до исходного объема кровопотери.

Частота ГПЭ, подтвержденная гистологически, представлена в таблице 5.13.

Таблица 5.13 – Данные патоморфологического исследования эндометрия после различных технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом

Группы			N	Полип эндометрия	Сложная гиперплазия эндометрия	Простая гиперплазия эндометрия	Всего патологии эндометрия
Лапаротомическая миомэктомия	Реабилитация	Абс.	216	3	3	5	11
		%		1,4	1,4	2,3	5,1
	Без реабилитации	Абс.	51	5∞	3	1	9∞
		%		9,8	5,9	2,0	17,6
Лапароскопическая миомэктомия	Реабилитация	Абс.	248	4	1	6	11
		%		1,6	0,4	2,4	4,4
	Без реабилитации	Абс.	36	2	3	3	8
		%		5,6	8,3	8,3	22,2
Эмболизация маточных артерий	Реабилитация	Абс.	108	1	2	3	6
		%		0,9	1,9	2,8	5,6
	Без реабилитации	Абс.	16	3∞	3∞	1	7
		%		18,8	18,8	6,2	43,8
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий	Реабилитация	Абс.	59	0	0	3	3
		%		0,0	0,0	5,1	5,1
	Без реабилитации	Абс.	14	3	2	1	6∞
		%		21,4	14,3	7,1	42,9

Примечание: ∞ (p<0,05) – различия показателей статистически значимы внутригрупповые

ПЭ в отсутствие РК после ЛСО ВВ МА и ЭМА диагностировали в 20,1% в среднем, с меньшей частотой – в группе с ЛСМ – в 3,6%, независимо от наличия лечебно-реабилитационного курса. Наибольшие отличия выявлены у женщин после ЛТМ – в 7 раз (9,8% против 1,4%)(p<0,05). Встречаемость ПЭ у контингента с наличием лечебно-восстановительных мероприятий оказалась единичной (1,3% в среднем).

Сложную ГПЭ в группах без РК выявляли: после ЭМА (p<0,05) и ЛСО ВВ МА – практически вдвое чаще, чем других технологий лечения (16,5% и

7,1% соответственно), с реализацией лечебно-восстановительного курса – в единичных случаях (1,2%).

Простая ГПЭ встречалась у 2,1% женщин в группе с ЛТМ, после других вмешательств при ММ – практически вдвое больше при РК (7,2% против 3,4%). Своевременность лечебно-диагностических мероприятий в периоперационном периоде обеспечивала сокращение потребности в РДВ по поводу заболеваний эндометрия до 5,0%, в отсутствие РК – вдвое больше после ЭМА и ЛСО ВВ МА ($p<0,05$), чем миомэктомии (43,3% против 19,9%).

Встречаемость ГПЭ в выборке женщин после вмешательств по поводу ГПМ представлена в таблице 5.14.

Таблица 5.14 – Данные патоморфологического исследования эндометрия после различных технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом

Группы		N	Полип эндометрия	Сложная гиперплазия эндометрия	Простая гиперплазия эндометрия	Всего патологии эндометрия
Миома матки	Абс.	476	11	6	8	25
	%		2,3	1,3	1,7	5,3
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Абс.	272	10	11*	15*	36*
	%		3,7	4,0	5,5	13,2
Всего	Абс.	748	21	17	23	61
	%		2,8	2,3	3,1	8,2

Примечание: * ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ)

Частота ПЭ составила 2,8%, простой ГПЭ – 3,1%, сложной – 2,3%, с некотором преобладанием показателей при сочетании ММ с аденомиозом ($p<0,05$). Суммарная частота заболеваний эндометрия составила 8,2%, с наибольшим удельным весом ПЭ и простой ГПЭ (2,9% в среднем).

• **Неучтенные до проведения ЭМА особенности кровоснабжения матки** – как предикторы рецидивов миоматозного роста – изолированно или в сочетании с аденомиозом.

По результатам УЗИ и ЦДК на 1-2 сутки после вмешательства констатировали признаки асептического некроза деваскулиризованных миоматозных узлов

и резкое снижение всех показателей кровотока в сосудах матки. На смену острой ишемии миометрия в исходе закупорки артерий, кровоснабжающих миоматозный узел, в течение года наблюдения констатировали постепенное восстановление объема кровотока в основной ветви МА – за счет анастомозирующих радиальных артерий интактного миометрия, коллатералей внутренней подвздошной артерии. Реваскуляризация матки состоялась за счет перфузии аркуатных и радиальных артерий – практически до нормативных (исходных) значений – к полугоду – 12 месяцам, контрастно окклюзии капилляров миоматозной опухоли.

Резкое усиление кровоснабжения при контрольной ангиографии по яичниковым артериям позволяло судить о наличии маточно-яичниковых анастомозов: в 20,2% – в группе с ЭМА (двусторонние – 8, односторонние – 17), 24,3% – ЛСО ВВ МА (двусторонние – 4, односторонние – 7). Гиподиагностика сосудистых коммуникаций выступала причиной эмболизации яичниковых артерий, медленной реверсии кровотока в последующем и восстановления кровоснабжения опухолей матки – за счет реканализации обтурированных МА. Выявление анастомозов состоялось при брюшной аортографии или суперселективной.

Данные об ангиографических особенностях кровоснабжения матки и наличии анастомозов представлены в таблице 5.15.

Таблица 5.15 – Особенности кровоснабжения маточных артерий – в зависимости от наличия маточно-яичниковых анастомозов

Группы		N	До вмешательств		Через три месяца		Через шесть месяцев	
			Кривые скоростей кровотока	Индекс резистентности	Кривые скоростей кровотока	Индекс резистентности	Кривые скоростей кровотока	Индекс резистентности
Миома матки	Без анастомозов	448	0,37±0,02 (0,28-0,63)	0,66±0,02 (0,58-0,75)	0,23±0,02 (0,12-0,36)	0,65±0,03 (0,59-0,74)	0,27±0,02 (0,17-0,46)	0,74±0,02 (0,63-0,79)
	С маточно-яичниковыми анастомозами	28	0,36±0,02 (0,23-0,6)	0,65±0,03 (0,6-0,75)	0,32±0,01* (0,16-0,48)	0,71±0,03* (0,63-0,78)	0,4±0,02* (0,18-0,53)	0,76±0,02 (0,65-0,8)
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Без анастомозов	230	0,34±0,02 (0,24-0,64)	0,67±0,02 (0,59-0,76)	0,25±0,01 (0,15-0,34)	0,66±0,02 (0,6-0,73)	0,29±0,02 (0,18-0,48)	0,75±0,02 (0,65-0,8)
	С маточно-яичниковыми анастомозами	42	0,37±0,03 (0,25-0,62)	0,68±0,03 (0,58-0,78)	0,35±0,02** (0,19-0,47)	0,72±0,01** (0,63-0,74)	0,38±0,02** (0,17-0,46)	0,74±0,02 (0,68-0,82)

Примечание: *($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (внутригрупповые при ММ), ** – ее сочетании с аденомиозом

Определены особенности кровотока при наличии маточно-яичниковых анастомозов – более быстрое восстановление объема сосудистого русла: КСК при ММ оказалось практически в полтора раза больше, чем в отсутствие сосудистых коммуникаций ($0,32 \pm 0,01$ и $0,23 \pm 0,02$ соответственно, $p < 0,05$), при ее сочетании с аденомиозом тенденция оказалась аналогичной ($0,35 \pm 0,02$ и $0,25 \pm 0,01$, $p < 0,05$) при несколько больших исходных значениях. Показатели ИР возросли – в сравнении со значениями до вмешательств ($p < 0,05$) и превосходили их в группах без анастомозов ($p < 0,05$), при несколько большем сосудистом сопротивлении в группе с ГПМ.

К полугоду после лечения ММ методом ЭМА и ЛСО ВВ МА выявлено дальнейшее возрастание ИР при наличии сосудистых коммуникаций между маткой и яичником/ми, однако межгрупповых отличий показателей не наблюдалось. Динамика показателей КСК к шести месяцам: установлен их прирост до значений, сопоставимых (и даже более) с таковыми до вмешательств – ввиду рецидивов ГПМ.

Темпы восстановления кровотока после ЭМА и ЛСО ВВ МА в отсутствие маточно-яичниковых коммуникаций оказались более медленными, к полугоду уступали показателям до лечения и в группах с анастомозами, позволяя констатировать замедление артериального кровотока при повышенном периферическом сопротивлении.

Анализ влияния типов сосудистых коммуникаций на характер кровоснабжения матки с миомой или ее сочетанием с аденомиозом представлен в таблице 5.16.

Таблица 5.16 – Характеристика кровотока в яичниковых артериях в зависимости от наличия и типов анастомозов

		N	До вмешательств		Через три месяца		Через шесть месяцев	
			Кривые скоростей кровотока	Индекс резистентности	Кривые скоростей кровотока	Индекс резистентности	Кривые скоростей кровотока	Индекс резистентности
Миома матки	Без анастомозов	448	0,13±0,02 (0,11-0,17)	0,65±0,03 (0,58-0,72)	0,15±0,02 (0,12-0,17)	0,67±0,02 (0,6-0,73)	0,14±0,02 (0,11-0,16)	0,66±0,02 (0,62-0,7)
	Анастомозы II типа	28	0,34±0,03 (0,29-0,46)	0,74±0,03 (0,6-0,78)	0,18±0,03 (0,14-0,22)	0,65±0,01 (0,63-0,7)	0,21±0,02 (0,17-0,32)	0,68±0,02 (0,68-0,82)
Миома матки в сочетании с аденомиозом	Без анастомозов	230	0,15±0,03 (0,11-0,18)	0,67±0,02 (0,59-0,73)	0,16±0,02 (0,14-0,18)	0,7±0,03 (0,6-0,73)	0,15±0,02 (0,12-0,18)	0,66±0,02 (0,65-0,76)
	Анастомозы II типа	42	0,37±0,03 (0,25-0,62)	0,76±0,03 (0,44-0,78)	0,21±0,02* (0,17-0,27)	0,67±0,03 (0,64-0,7)	0,17±0,02* (0,13-0,19)	0,69±0,02* (0,63-0,72)

Примечание: *($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ММ внутри одноименного типа)

При измерении кровотока в яичниковых артериях (проекция воронкотазовой связки) женщин с ГПМ до и после вмешательств было установлено:

- в отсутствие визуализации по заключениям ангиографии коммуникаций между маточными и яичниковыми артериями низкая скорость кровотока на фоне высокого периферического сопротивления, невыраженность диастолического компонента;
- при выявлении анастомозов между артериями матки и яичников – высокоинтенсивный кровоток (за счет высоких показателей КСК и ИР, аналогичен таковому в маточных сосудах).

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

Отсутствие сосудистых коммуникаций при измерении кровотока в яичниках через три месяца определяло некоторое возрастание показателей КСК и ИР – вследствие снижения яичниковой перфузии при блокаде кровотока по анастомозам из МА и резервном обеспечении через артерию яичника. Транзиторное повышение кровотока в яичниковых артериях сменилось возвращением показателей к первоначальным значениям. Сравнительный анализ кровотока в маточной и яичниковой артериях после ЭМА и ЛСО ВВ МА показал нормализацию параметров к шести месяцам наблюдения, независимо от наличия сосудистых коммуникаций.

Выполнение ангиографии с целью контроля редукции артериального кровотока миоматозного узла позволило констатировать завершенность манипуляции в 86,8%.

Преодоление осложнений, обусловленных непреднамеренным попаданием эмболсфер в сосудистое яичниковое сплетение через анастомозы, достигалось селективностью: использование цилиндрических частиц

размером 700-900 мкм минимизировало объем деваскуляризации миометрия и окклюзии патологических опухолевых сосудов.

Анализ влияния ЭМА и ЛСО ВВ МА на показатели гормонального фона – через три и шесть месяцев показал их вариабельность в пределах нормативных значений (таблица 5.17).

Таблица 5.17 – Концентрация гипофизарных и яичниковых гормонов до и после окклюзионных методов лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом

Группы		ФСГ	ЛГ	Эстрадиол	ФСГ	ЛГ	Эстрадиол	ФСГ	ЛГ	Эстрадиол
		До			Через три месяца			Через шесть месяцев		
Эмболизация маточных артерий		7,8±1,2	5,6±1,1	183,8±11,5	11,4±1,3	6,7±1,3	138,6±15,4	10,8±1,7	5,9±1,0	294,7± 15,7
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий		8,2±1,1	4,8±1,7	222,3±16,4	10,2±1,8	6,5±1,2	155,4±12,2	9,6±1,5	6,9±1,1	277,5±13,5

Достоверных изменений содержания половых стероидов в периферической крови в течение одного года после окклюзионных методов лечения миоматозного роста – изолированного и в сочетании с аденомиозом выявлено не было, однако наблюдали тенденцию к повышению концентрации ФСГ и снижению – эстрадиола. Транзиторный характер гормональной диспропорции чаще констатировали у женщин позднего репродуктивного возраста, в категории старше 45 лет – отмечали устойчивый характер изменений, соответствующих перименопаузальным.

Развитие эстрогендефицитного состояния и медикаментозной аменореи на фоне лечения агонистами ГнРГ определило потребность в назначении фитоэстрогенов – в течение двух-трех месяцев.

Частота и степень выраженности нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений после окклюзионных методов лечения составила: в группе с ЭМА – 21,8%, ЛСО ВВ МА – 26,0%.

Урвагинальную атрофию выявляли у 5,6% женщин после окклюзионных методов лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом, явления цистоуретрита – 4,1%.

Степень влияния окклюзионных методов лечения на фолликулярный резерв, оцениваемый по динамике уровня АМГ, отражена на рисунке 5.10.

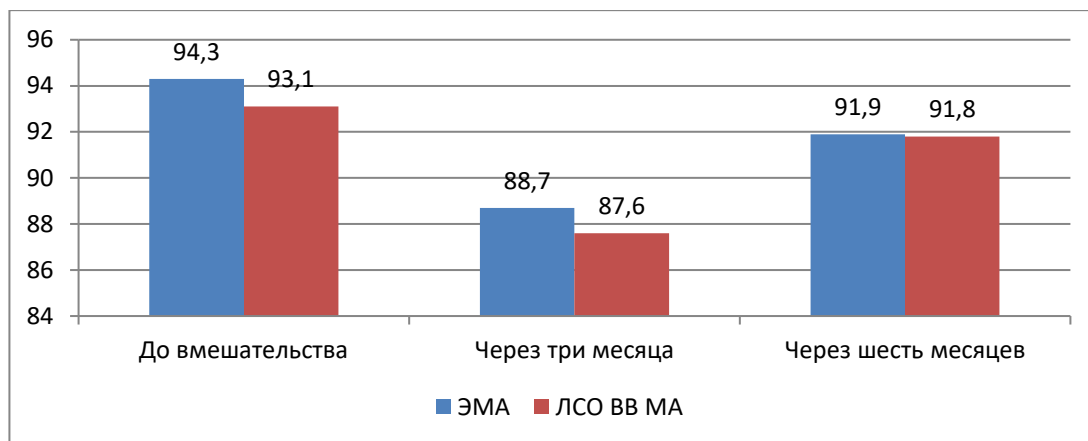


Рисунок 5.10 – Динамика уровня АМГ

Установлено транзиторное снижение уровня АМГ в сравнении с исходным значением – с 93,7% до 88,1% с постепенным приростом, в диапазоне показателей до ЭМА и ЛСО ВВ МА – в среднем, 91,8%.

5.4 Анализ отдаленных исходов дифференцированного выбора органосохраняющих методов лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом

В отсутствие рецидивов субмукозных миоматозных узлов через 6-9 месяцев после хирургической энуклеации определен рост опухолей другой локализации – субсерозно-интерстициальных и интерстициальных, однако отсутствие клинических проявлений и их малые размеры исключали потребность в оперативном лечении.

Сравнительный анализ показателей эффективности различных технологий лечения показал, что в сроки от месяца до года после ЭМА прооперированы 26 женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом (кроме того, трое – с экспульсией узлов, сопровождавшейся болевым синдромом и длительными кровянистыми выделениями), ЛСО ВВ МА – 16 женщин. Основными претендентами на повторное вмешательство после ЭМА

оказались пациентки с восстановлением, по данным УЗИ и доплерометрии матки, интранодулярного кровотока в миоматозных узлах (n=19).

Прогрессирующий рост доминантного миоматозного узла (остаточная васкуляризация в раннем послеоперационном периоде) у 10 пациенток после ЭМА, с нарастанием симптоматики гиперполименореи у шести выступал основанием для проведения: ЛСМ – у четырех женщин, ЛСМ и коагуляции очагов эндометриоза через четыре месяца – двух, повторного эндоваскулярного вмешательства – четырех.

Незначительную редукцию объема миоматозного узла (уменьшение узла на 25% к трем – шести месяцам сменилось ростом и реваскуляризацией) констатировали у 16 женщин.

Спустя год после вмешательства (уменьшение узла на 25% к 6 мес. сменилось его ростом и реваскуляризацией) двум женщинам выполнили лапаротомическую НАМ без придатков.

Отсутствие клинического эффекта, с сохранностью умеренного болевого синдрома через три-четыре месяца после ЭМА выявлено у 9 пациенток (шести – без реабилитационного курса). У четырех из них ЛТМ была выполнена через три месяца (с аденомиозом III степени у двоих из них), пяти – четыре месяца (с аденомиозом II и III степени у двоих и одной соответственно). В одном эпизоде потребовалась дополнительная коагуляция очагов эндометриоза с назначением курса агонистов гонадотропинов.

Кратковременная редукция узлов после ЭМА (в среднем, на 20% от исходного объема) обусловила необходимость: через два месяца – гистероскопии с выскабливанием слизистой матки в связи с рецидивом ГПЭ и последующей ЛТМ с коагуляцией очагов эндометриоза – у одной женщины. Сочетанные вмешательства выполнены трем женщинам: через шесть месяцев – в связи с кровотечением (констатация по УЗИ органов малого таза ГПЭ/ПЭ) выполнены гистероскопия с РДВ слизистой матки и ЛСМ.

Несмотря на наличие болевого синдрома, от предложенного оперативного лечения отказались две пациентки с рецидивами ММ в

сочетании с аденомиозом в различные сроки до года наблюдения. С целью сокращения вероятности прогрессирования симптоматики им предложено динамическое наблюдение с назначением медикаментозной терапии (агонисты ГнРГ, ВМК «Мирена»).

Характер вмешательств при рецидивах миоматозного роста – изолированного или с аденомиозом отражен на рисунке 5.11.

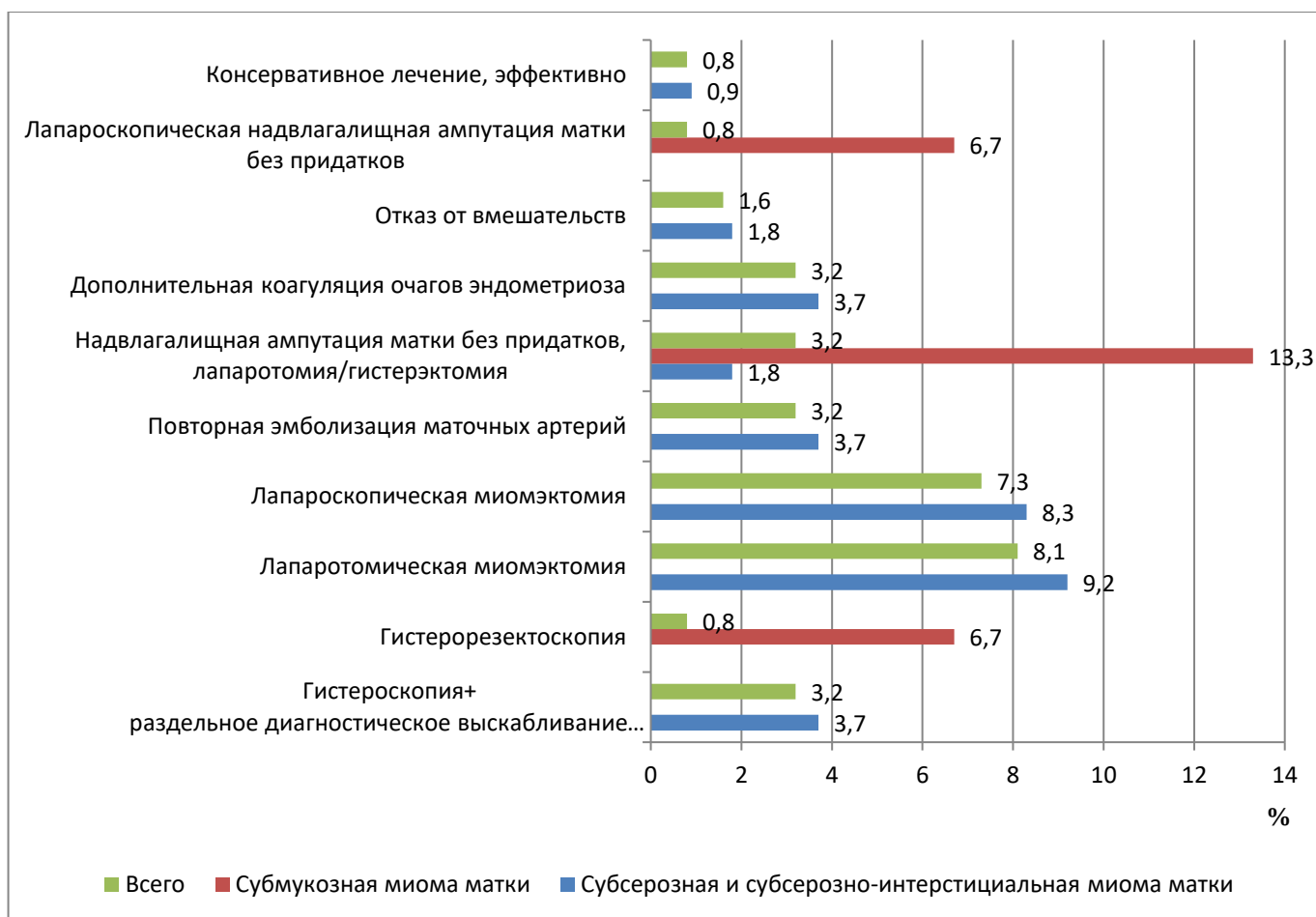


Рисунок 5.11 – Типы вмешательств при рецидивах миоматозного роста после ЭМА

Рецидив субмукозного узла выступал основанием для гистерорезектоскопии (n=1). Вмешательства при рецидивах или прогрессирующем росте миоматозных узлов после ЭМА: при равной частоте лапароскопической НАМ без придатков и гистерорезектоскопии (0,8%), ЛТМ и ЛСМ выполняли с сопоставимой частотой (7,7%). Повторную ЭМА провели в 3,2%, с аналогичной частотой при ЛСМ – дополнительную коагуляцию очагов эндометриоза, лапаротомическую НАМ без придатков/гистерэктомию. Отказ от вмешательств выказали 1,6% женщин.

Оценивали **эффективность двухэтапной схемы ЭМА** с последующей миомэктомией при множественной опухоли, выбор которой был обоснован фактами:

- изолированное вмешательство представляло технические сложности из-за большого размера (8-10 см) субсерозного или субмукозного миоматозных узлов;

•миомэктомия являлась противопоказанием из-за количества (более 10) образований.

При оценке эффективности сочетания ЭМА с миомэктомией (ЛСМ, ЛТМ, ЛСМ с гистерорезектоскопией) (n=5, 4,0%) за 15 мес. произошла полная инволюция начальных симптомов с уменьшением объема матки (в среднем, на 54%). Гистерэктомия не потребовалась. Несмотря на практику использования ЭМА как первого этапа лечения ММ, облегчающего последующее удаление редуцированных в объеме узлов, миомэктомия (ЛСМ) в связи с реваскуляризацией и дальнейшим их ростом потребовалась в одном случае (0,8%). Частота рецидивов роста миоматозных узлов после ЭМА как изолированного этапа и первого в комбинированном лечении вследствие сохраняющегося кровоснабжения миоматозных узлов составила 24,2% и 0,8% соответственно.

Выраженные нарушения менструальной функции после ЛСО ВВ МА у четырех пациенток и сохранность компрессионных симптомов у четырех способствовали выполнению ЛСМ (n=4), ЛТМ (n=2) и лапаротомической гистерэктомии без придатков (n=2)(рисунок 5.12).

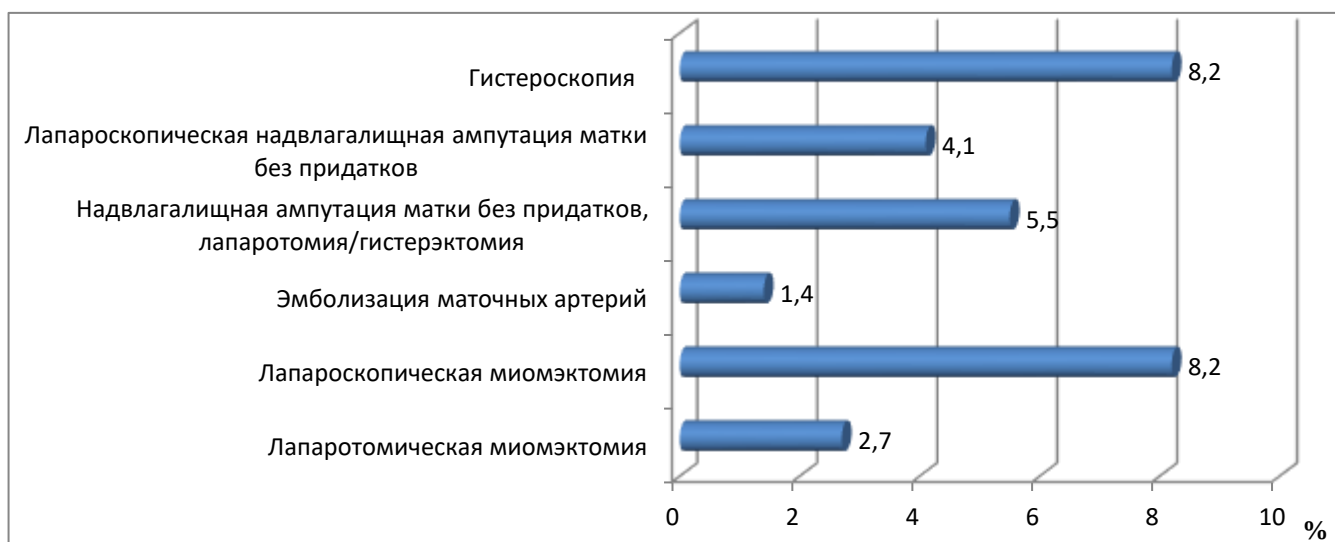


Рисунок 5.12 – Типы вмешательств при рецидивах миоматозного роста после ЛСО ВВ МА

Кровотечение через два-три месяца после ЛСО ВВ МА у четырех пациенток и двух – шесть соответственно отмечали вследствие выявленных по УЗИ и

верифицированных гистологически ГПЭ без признаков атипии наряду с рецидивами роста субсерозных и субсерозно-интерстициальных миоматозных узлов: ЛСМ (n=2), лапароскопической НАМ без придатков (n=3) и ЭМА (n=1). Клинические неудачи после ЛСО ВВ МА потребовали выполнения лапаротомической НАМ без придатков у двух пациенток.

Совокупная частота гистероскопии с РДВ слизистой матки, выполняемой в наряду с различными технологиями лечения рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом, оказалась наибольшей в группе с ЛСО ВВ МА (8,2%)(p<0,05), миомэктомией – только в 1,2%.

Гистерорезектоскопию выполняли после неэффективной ЭМА при субмукозной ММ (0,8%), как и ЛТМ (8,1%)(p<0,05) и 2,4% – в группах с ЛСО ВВ МА и ЛСМ (таблица 5.18).

Таблица 5.18 – Характер вмешательств при рецидивах ММ и ее сочетания с аденомиозом

Группы		N	Гистероскопия+ выскабливание слизистой матки	Гистерорезектоскопия	Лапаротомическая миомэктомия	Лапароскопическая миомэктомия	Эмболизация маточных артерий	Надвлагалищная ампутация матки/гистерэктомия	Дополнительная коагуляция очагов эндометриоза	Рецидивов миоматозного роста и его сочетания с аденомиозом всего	Консервативное лечение, эффективно	Отказ от вмешательств
Лапаротомическая миомэктомия	Абс.	267	3	0	0	3	1	2	3	7	0	1
	%		1,1	0,0	0,0	1,1	0,4	0,7	1,1	2,6	0,0	0,4
Лапароскопическая миомэктомия	Абс.	284	4	0	6	2	3	3	2	16	2	0
	%		1,4	0,0	2,1	0,7	1,1	1,1	0,7	5,6	0,7	0,0
Эмболизация маточных артерий	Абс.	124	4	1	10**	9***	4	4	4	31***	1	2
	%		3,2	0,8	8,1	7,3	3,2	3,2	3,2	25,0	0,8	1,6
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий	Абс.	73	6***	0	2	6***	1	7***	0	16***	0	0
	%		8,2	0,0	2,7	8,2	1,4	9,6	0,0	21,9	0,0	0,0

Примечание: * (p<0,05) – различия показателей статистически значимы (от группы с ЛТМ), ** – группы с ЛСМ

Выбор в пользу ЭМА имел место в 3,2% – как повторного вмешательства при одноименной группе и 0,9% – в остальных группах. ЛСМ состоялась в 0,9% – в группах с миомэктомией и в 7,7% – окклюзией МА – эндоваскулярной и лапароскопической ($p<0,05$).

НАМ без придатков/гистерэктомия выступала основным вмешательством после неэффективной ЛСО ВВ МА (9,6%)($p<0,05$), в три раза реже (3,2%) – ЭМА, 0,9% – миомэктомии. Дополнительную коагуляцию эндометриoidных гетеротопий выполняли в 2,5% в выборке с рецидивами ММ в сочетании с аденомиозом. Назначение агонистов гонадотропинов в качестве эффективной противорецидивной терапии отмечено после ЭМА и ЛСМ (0,7%). Отказ от вмешательств, несмотря на рост миоматозных узлов в группах с ЭМА и ЛТМ оказался единичным (1,0% в среднем).

Частота рецидивов составила 23,4% ($p<0,05$) – после ЭМА и ЛСО ВВ МА и 4,1% – миомэктомии.

Варианты технологий лечения, используемых при повторном или прогрессирующем росте миоматозных узлов, в зависимости от реализации РК представлены в таблице 5.19.

Частота гистероскопии в совокупности с выскабливанием слизистой матки оказалась выше в отсутствие РК: при ЛСО ВВ МА – практически у четверти (28,6%)($p<0,05$), ЭМА – каждой шестой (18,8%)($p<0,05$), ЛСМ – вдвое больше, чем ЛТМ (11,1% против 5,9%). Показатели манипуляции после ЭМА и ЛСО ВВ МА составили 2,1% в среднем. Случай гистерорезектоскопии был единичным (6,2%) – после ЭМА вне РК в периоперационном периоде. ЛТМ в связи с рецидивами ММ провели у четверти женщин в группе с ЭМА и 16,7% – ЛСМ, вдвое реже – ЛСО ВВ МА (7,1%).

Таблица 5.19 – Характер вмешательств при рецидивах миоматозного роста в зависимости от наличия реабилитационного курса

Группы		N	Гистероскопия+ выскабливание слизистой матки	Гистерорезектоскопия	Лапаротомическая миомэктомия	Лапароскопическая миомэктомия	Эмболизация маточных артерий	Надвлагалищная ампутация матки/гистерэктомия	Дополнительная коагуляция очагов эндометриоза	Рецидивов всего	Консервативное лечение, эффективно	Отказ от вмешательств
Лапаротомическая миомэктомия, реабилитация	Абс.	216	0	0	0	1	1	1	1	2∞	0	1
	%		0,0	0,0	0,0	0,5	0,5	0,5	0,5	0,9	0,0	0,5
Лапаротомическая миомэктомия, без комплексной реабилитации	Абс.	51	3	0	0	2	0	1	2	5	0	0
	%		5,9	0,0	0,0	3,9	0,0	2,0	3,9	9,8	0,0	0,0
Лапароскопическая миомэктомия, реабилитация	Абс.	248	0	0	0	1∞	1	1∞	0	5∞	2	0
	%		0,0	0,0	0,0	0,4	0,4	0,4	0,0	2,0	0,8	0,0
Лапароскопическая миомэктомия, без комплексной реабилитации	Абс.	36	4	0	6	1	2	3	2	11*	0	0
	%		11,1	0,0	16,7	2,8	5,6	8,3	5,6	30,6	0,0	0,0
Эмболизация маточных артерий, реабилитация	Абс.	108	1∞	0	6	7**	1*' ¹ ∞	1∞	2	18*' ¹ **	1	2
	%		0,9	0,0	5,6	6,5	0,9	0,9	1,9	16,7	0,9	1,9
Эмболизация маточных артерий, без комплексной реабилитации	Абс.	16	3	1	4	2	3	3	2	13*' ¹ **	0	0
	%		18,8	6,2	25,0	12,5	18,8	18,8	12,5	81,2	0,0	0,0
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий, реабилитация	Абс.	59	2∞	0	1	2∞	1	0	0	4∞	0	0
	%		3,4	0,0	1,7	3,4	1,7	0,0	0,0	6,8	0,0	0,0
Лапароскопическая окклюзия, без комплексной реабилитации	Абс.	14	4	0	1	4*' ¹ **	0	7*' ¹ **	0	12*' ¹ **	0	0
	%		28,6	0,0	7,1	28,6	0,0	50,0	0,0	85,7	0,0	0,0

Примечание: * (p<0,05) – различия показателей статистически значимы (от группы с ЛТМ), ** – с ЛСМ, ∞ – внутригрупповые отличия – с и без реабилитации

Наличие восстановительного курса определяло минимальные показатели ЛТМ – после ЛСО ВВ МА и 5,6% – ЭМА. ЛСМ с наибольшей частотой выполняли после неэффективной ЛСО ВВ МА – в 8 раз (28,6% против 3,4%)($p<0,05$), практически вдвое реже – ЭМА (12,5% против 6,5%)($p<0,05$); в 1,6% в среднем – ЛСМ. ЭМА в отсутствие РК выполняли повторно в 18,8% ($p<0,05$), в три раза реже (5,6%) – после ЛСМ.

НАМ/гистерэктомию в группе женщин без реабилитации провели в 50% ($p<0,05$), у каждой шестой – после ЭМА ($p<0,05$), 8,3% – ЛСМ и минимально – с ЛТМ (1,7%). Случаи ампутации/экстирпации матки после РК были единичными. Коагуляцию очагов эндометриоза в группе с ЭМА проводили чаще, чем с ЛСМ (12,5% против 5,6%).

Частота рецидивов превалировала в отсутствие восстановительного курса: в группе с ЛСО ВВ МА и ЭМА – 83,5% ($p<0,05$), ЛСМ – 30,6% ($p<0,05$) и ЛТМ – в каждом десятом случае ($p<0,05$). Показатель неэффективного лечения ММ методом ЭМА оказался в пять раз меньше, чем с восстановительным курсом (16,7% против 81,2%)($p<0,05$). Состоятельность консервативного лечения в группе с ЭМА определена в 0,9%, отказ от лечения – 1,9%.

Данные о рецидивах миоматозного роста и тактике лечения в группах с различными технологиями лечения опухолей матки представлены в таблице 5.20.

Таблица 5.20 – Совокупная частота рецидивов ММ и варианты тактики ведения

Группы		N	Рецидивов всего	Консервативное лечение, эффективно	Консервативная миомэктомия	Надвлагалищная ампутация матки/гистерэктомия	Внутриматочные вмешательства	Эмболизация маточных артерий	Дополнительная коагуляция очагов эндометриоза
Лапаротомическая миомэктомия	Абс.	267	7	1	3	2	3	1	3
	%		2,6	0,4	1,1	0,7	1,1	0,4	1,1
Лапароскопическая миомэктомия	Абс.	284	16	2	8	3	4	3	2
	%		5,6	0,7	2,8	1,1	1,4	1,1	0,7
Эмболизация маточных артерий	Абс.	124	31***	1	19***	4*	5*	4	4
	%		25,0	0,8	15,3	3,2	4,0	3,2	3,2
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий	Абс.	73	16***	0	8***	7*	6*	1	0
	%		21,9	0,0	11,0	9,6	8,2	1,4	0,0

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ЛТМ), ** – с ЛСМ

Неэффективность технологий ЛСО ВВ МА и ЭМА отмечена в 23,4% в среднем, консервативной миомэктомии – в 4,1% ($p < 0,05$).

Медикаментозное лечение рецидивов миоматозного роста оказалось состоятельно в 0,8% после ЭМА и 0,5% – ЛТМ и ЛСМ. Консервативную миомэктомию после ЛСО ВВ МА и ЭМА выполняли в 13,1% и 2,0% – ЛСМ и ЛТМ ($p < 0,05$). НАМ в группе с ЛСО ВВ МА выполняли втрое чаще, чем с ЭМА и в 0,9% – консервативной миомэктомией ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечена в отношении внутриматочных вмешательств – разница показателей в группах с ЛСО ВВ МА и ЭМА оказалась двукратной (8,2% и 4,0% соответственно) ($p < 0,05$). Частота повторной ЭМА оказалась сопоставима с таковой коагуляции очагов эндометриоза (3,2%).

Анализ причин неэффективности органосохраняющего лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом показал: в группе с эндоваскулярным вмешательством в 10 случаях имел место прогрессирующий рост

миоматозного узла – ввиду остаточной васкуляризации в раннем послеоперационном периоде (таблица 5.21).

Таблица 5.21 – Причины рецидивов и встречаемость факторов при различных исходах лечения ММ (ЭМА и ЛСО МА) и ее сочетания с аденомиозом

Группы			N	рост доминантного узла	Реваскуляризация миоматозного узла	Наличие маточно-яичниковых анастомозов	Односторонние	Двусторонние	Наличие шеечно-перешеечных узлов больших размеров	Влагалищная ветвь маточной артерии	Тип ветвления маточных артерий	Сочетание миомы матки и аденомиоза
ЭМА	Эффективное лечение	Абс.	93	0	0	16	11	5	3	2	2	27
		%		0,0	0,0	17,2	11,8	5,4	3,2	2,2	2,2	29,0
	Рецидивы	Абс.	31	10	21	9	6	3	3	1	1	15
		%		32,3	67,7	29,0	19,4	9,7	9,7	3,2	3,2	48,4
ЛСО МА	Эффективное лечение	Абс.	57	0	0	6	3	3	0	0	0	24
		%		0,0	0,0	10,5	5,3	5,3	0,0	0,0	0,0	42,1
	Рецидивы	Абс.	16	0	16*	5	4	1	1	1	0	9
		%		0,0	100,0	31,2	25,0	6,2	6,2	6,2	0,0	56,2

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ЭМА)

Прогрессирующий рост доминантного узла ММ в группе с ЭМА составил 32,3%, реваскуляризация опухоли состоялась в 100% рецидивов после ЛСО ВВ МА ($p < 0,05$) и у двух третей – ЭМА. Обусловленность рецидивов миоматозного роста наличием маточно-яичниковых анастомозов, недиагностированных на дооперационном этапе, имела место в пяти случаях в группе с ЛСО ВВ МА.

Своевременное выявление сосудистых коммуникаций способствовало дискретному введению эмболов соответствующего калибра. Технические сложности при ЭМА как причину рецидивов ММ связывали с наличием шеечно-перешеечных узлов больших размеров ($n=3$), односторонним ангиоспазмом ($n=1$), особенностями ветвления МА ($n=1$). Восстановление интранодулярного кровотока выявляли в 21 случае рецидивов миоматозного роста, наличии маточно-яичниковых анастомозов в 4 случаях, двух –

дополнительного бассейна кровоснабжения узла из влагалищной ветви маточной артерии; сочетании ГПМ – 15.

Односторонние сосудистые анастомозы при рецидивах ММ встречались в 22,2%, с эффективным лечением – после ЭМА вдвое чаще, чем с ЛСО ВВ МА (11,8% против 5,3%), двусторонние – в 6,6%.

Сочетание ММ с аденомиозом выступало причиной рецидива опухолевого роста в 49,1% – в группе с ЛСО ВВ МА, ЭМА – в полтора раза чаще. Данные факты способствуют заключениям о высокой эффективности алгоритма ведения женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом, предусматривающего адекватный объем лечебно-диагностических мероприятий на дооперационном этапе и периоперационную тактику (комплексная противорецидивная терапия).

5.5 Качество жизни после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом

Снижение КЖ больных с ММ и ее сочетанием с аденомиозом обуславливала симптоматика хронической менструальной кровопотери и ациклических маточных кровотечений с развитием железодефицитной анемии. Преобладание метроррагий определяло ограничение работоспособности, выступая интегральным фактором неблагополучия при симптомных гиперпластических заболеваниях матки.

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

Динамика индекса КЖ после различных технологий лечения ММ варьировала в незначительных пределах: в 1,4-1,6 раз в сравнении с исходными значениями ($p < 0,05$) (таблица 5.22).

Таблица 5.22 – Динамика параметров шкал качества жизни до и после различных технологий лечения через три месяца, баллы

Группы		N	Тяжесть симптомов	Обеспокоенность симптомами	Активность	Бодрость/ утомляемость	Контроль	Самовосприятие	Сексуальная функция	Всего
Лапаротомическая миомэктомия	исходно	267	63,5	32,5	38,9	46,6	40,7	42,8	46,7	41,4
	через 3 месяца	267	43,7*	56,2*	46,4	60,7*	65,0*	57,5*	50,0 ∞	56,0*
Лапароскопическая миомэктомия	исходно	284	61,4	32,8	46,9	48,8	48,5	39,3	50,8	44,5
	через 3 месяца	284	44,0*	55,2*	56,7*	64,1*	62,3*	57,2*	65,0*	60,1*
Эмболизация маточных артерий	исходно	124	60,3	34,7	48,2	46,3	48,1	37,8	43,8	43,2
	через 3 месяца	124	37,2*' ∞	60,4*	63,6*	71,7*' ∞	67,4*	65,0*' ∞	70,5*' ∞	66,4*' ∞
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий	исходно	73	70,5	35,6	40,4	48,4	42,4	45,3	49,5	43,6
	через 3 месяца	73	46,5*	56,6*	47,2 ∞	61,2*	64,4*	56,5*	60,4*	57,7*

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (в сравнении с исходным показателем), ∞ - внутригрупповые

При сопоставлении показателей шкал оценки КЖ женщин с ММ и ее сочетания с аденомиозом наибольший регресс определяли после ЭМА ($p < 0,05$). Наиболее значительные изменения прослеживались в сокращении негативных отметок по параметрам: «бодрость/утомляемость» – в полтора раза в сравнении с группами с ЛСМ, ЛТМ ($p < 0,05$) и ЛСО ВВ МА (в 1,3 раза); «самовосприятие» – в 1,7 раза против 1,2-1,4 раза соответственно ($p < 0,05$). Различия по переменной «совокупность признаков» («всего») соответствовали аналогичной тенденции – с превалированием положительной динамики после ЭМА в сравнении с другими типами вмешательств при ММ – в полтора и 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$).

Контрастными после различных технологий лечения ММ оказались значения параметров «активность», с улучшением балльных отметок, в большей степени – после ЭМА (в 1,3 раза) ($p < 0,05$) против 1,2 раза – консервативной миомэктомии и только на 6,8% – в группе с ЛСО ВВ МА ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция прослеживалась в отношении параметра

«сексуальная функция» – с наибольшей динамикой (в 1,6 раза) после ЭМА ($p<0,05$), в 1,2–1,3 раза – ЛСО ВВ МА и ЛСМ. Незначительное – на 3,3% улучшение показателя имело место в группе с ЛТМ ($p<0,05$). Вариабельность балльной градации переменной «контроль» отмечена в зависимости от технологии лечения ММ: в 1,3-1,6 раза, с наименьшим приростом – после ЛСМ и оптимальным – ЛТМ ($p<0,05$).

Анализ регресса симптоматики ММ – изменения балльной отметки параметров в зависимости от технологий лечения показал: в группе с ЛТМ наибольшая динамика отмечена для признаков «обеспокоенность» (разрешение симптома в 1,7 раз) и «контроль» (в 1,6 раз) при минимальном изменении «сексуальной функции». Аналогичная тенденция оптимизации состояния по переменной «обеспокоенность» выявлена после ЛСМ (в 1,7 раз), при менее значительной динамике для остальных параметров – в 1,2–1,4 раза.

Представительниц в группе ЛСО ВВ МА отличала наибольшая вариабельность значений переменных «контроль» и «обеспокоенность» – в 1,5-1,6 раз в сравнении с исходными данными.

Сравнительный анализ балльных отметок переменных шкал КЖ в зависимости от наличия РК после лечения ГПМ представлен в таблице 5.23.

Таблица 5.23 – Динамика параметров шкал качества жизни в зависимости от наличия реабилитационного курса через три месяца после различных технологий лечения миомы матки, баллы

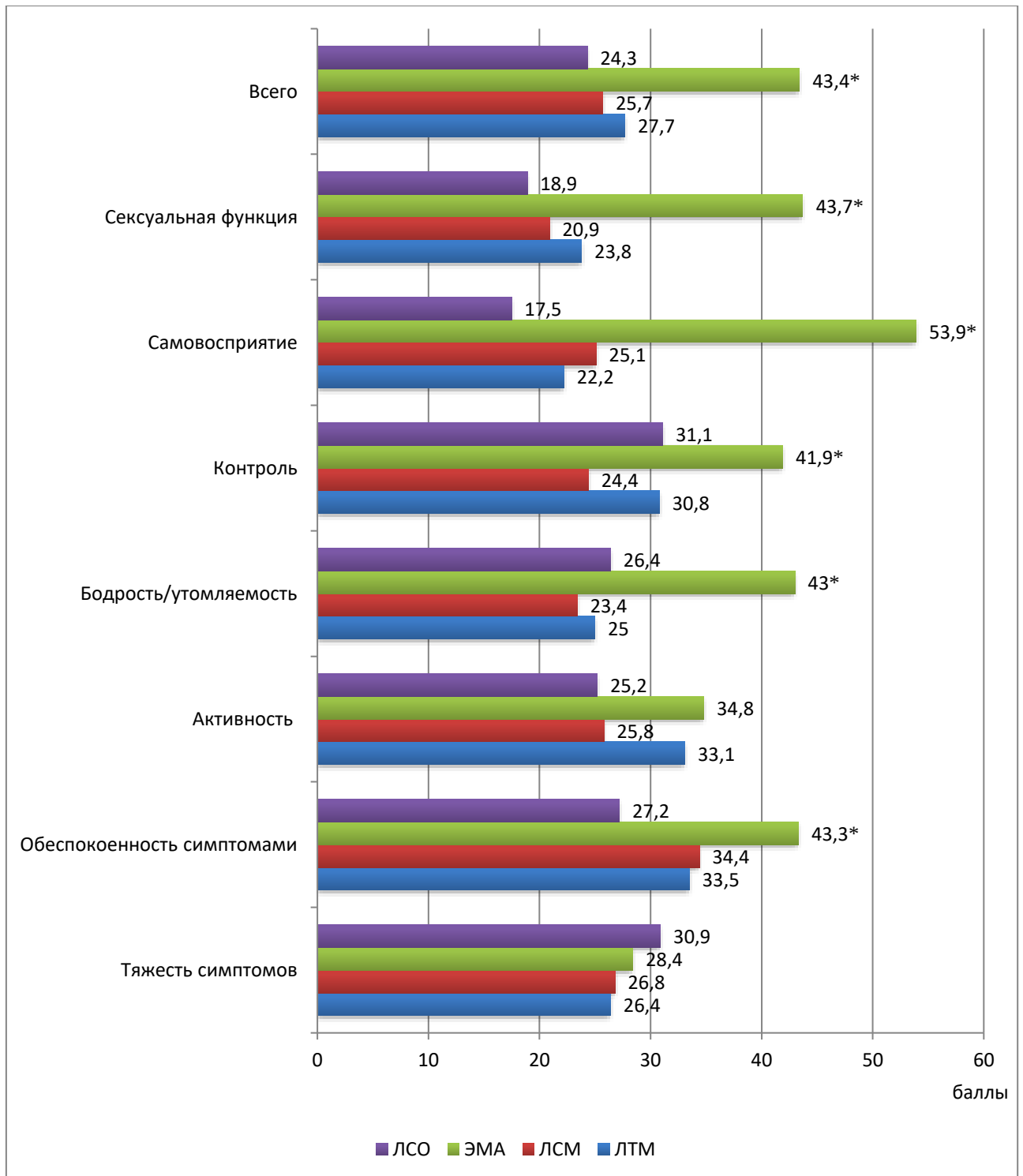
Группы		N	Тяжесть симптомов	Обеспокоенность симптомами	Активность	Бодрость/ утомляемость	Контроль	Самовосприятие	Сексуальная функция	Всего
Лапаротомическая миомэктомия	реабилитация	162	37,1*	66,0*	70,0*	71,6*	71,5*	65,0*	70,5*	69,1*
	без реабилитации	105	50,3	46,0	22,8	49,8	58,5	50,0	29,5	42,8
Лапароскопическая миомэктомия	реабилитация	192	34,6*	67,2*	72,7*	72,2*	72,9*	64,4*	71,7*	70,2*
	без реабилитации	92	53,4	43,2	40,7	56,0	51,7	50,0	58,3	50,0
Эмболизация маточных артерий	реабилитация	82	31,9*	78,0*' ∞	83,0*' **'#	89,3*' ∞	90,0*' ∞	91,7*' ∞	87,5*' ∞	86,6*' ∞
	без реабилитации	42	42,5	42,8	44,2	54,1	44,8	38,3	53,5	46,3
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий	реабилитация	40	39,6*	62,8	65,6*	74,8*	73,5*	62,8*	68,4*	67,9*
	без реабилитации	33	53,4	50,5	28,8	47,6	55,4	50,3	52,5	47,5

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы без РК), ∞ - внутригрупповые, # - от всех групп

Определено значительное превалирование показателей после лечения ММ в совокупности с РК ($p < 0,05$) – в сравнении с отсутствием восстановительных мероприятий – в 1,4 раза после ЛСО ВВ МА и ЛСМ, 1,6 раза – ЛТМ при наибольшей динамике – в 1,9 раза – в группе с ЭМА.

Улучшение состояния женщин с ММ в зависимости от технологий лечения реализовалось в динамике параметров шкал КЖ: после ЛТМ – «активности» – более чем в три раза, «сексуальной функции» – в 2,4 раза; ЛСМ – «активности» – в 1,8 раза; ЭМА – «контроля» и «самовосприятия» – в 2-2,4 раза; ЛСО ВВ МА – «активности» – в 2,3 раза.

Наибольшее сокращение тяжести симптомов в группе с РК отмечено после ЛСО ВВ МА (на 30,9%), остальных вмешательств – на 27,2% в среднем (рисунок 5.13).



Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от групп без РК)
 Рисунок 5.13 – Динамика параметров КЖ в группах с наличием/отсутствием комплексной реабилитации через три месяца после различных технологий лечения

Сокращение негативных проявлений ММ реализовалось в положительной динамике параметров после лечения ($p < 0,05$). Влияние реабилитационного курса реализовалось в: улучшении по шкале «активность» (29,2% в среднем), положительном разрешении по параметрам

«обеспокоенность», «бодрость/утомляемость», «контроль», «самовосприятие» и «сексуальная функция», наиболее значительном после ЭМА ($p<0,05$). Разница в показателях оказалась двухкратной (48,4% против 24,1% в среднем) – в сравнении с остальными технологиями лечения ($p<0,05$).

Критериями эффективности органосберегающих технологий через шесть месяцев после лечения ММ считали значимое снижение индекса тяжести состояния в сравнении с исходным показателем ($p<0,05$): в 2,6 раза – в группе с ЛТМ, три – ЛСО ВВ МА и ЛСМ, четыре – ЭМА (таблица 5.24).

Таблица 5.24 – Динамика шкал параметров качества жизни после различных технологий лечения, баллы

Группы		N	Тяжесть симптомов	Обеспокоенность симптомами	Активность	Бодрость/ утомляемость	Контроль	Самовосприятие	Сексуальная функция	Всего
Лапаротомическая миомэктомия	исходно	267	63,5	32,5	38,9	46,6	40,7	42,8	46,7	41,4
	через 6 месяцев	267	23,9*	73,8*	75,6*	76,2*	75,9* [∞]	68,4*	71,0*	73,5* [∞]
Лапароскопическая миомэктомия	исходно	284	61,4	32,8	46,9	48,8	48,5	39,3	50,8	44,5
	через 6 месяцев	284	20,9*	81,1* [∞]	78,7*	73,6*	77,3*	75,9* [∞]	77,6*	77,4*
Эмболизация маточных артерий	исходно	124	60,3	34,7	48,2	46,3	48,1	37,8	43,8	43,2
	через 6 месяцев	124	15,7* [∞]	71,1*	81,2*	83,8* [∞]	78,9*	79,2* [∞]	83,2* [∞]	79,6* [∞]
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий	исходно	73	70,5	35,6	40,4	48,4	42,4	45,3	49,5	43,6
	через 6 месяцев	73	22,4*	70,2*	76,8*	80,2*	77,4* [∞]	70,6*	82,4*	76,3*

Примечание: * ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы (от групп с РК),
∞ - внутригрупповые

Усредненная балльная отметка показателей составила: до лечения – 63,9 баллов, после – 20,7. Повышение интегрального показателя КЖ после вмешательств состоялось за счет купирования клинической симптоматики и практически нивелирования негативных эмоциональных реакций с установками на готовность к регулярным маточным кровотечениям и риску малигнизации эндометрия.

Наибольшая положительная динамика параметров шкал КЖ после лечения ММ отмечена для признака «обеспокоенность симптомами» – в два раза – в группе с ЛСО ВВ МА и ЭМА, 2,4 раза – остальных технологий ($p<0,05$). Уровень балльной градации для переменных «бодрость/утомляемость» и «сексуальная функция» оказался наибольшим после ЭМА – в сравнении с остальными технологиями лечения – в 1,8 и 1,9 раза соответственно ($p<0,05$). Динамика по параметрам «контроль», «активность» и «самовосприятие» оказалась сопоставимо высокой – после ЛТМ и ЛСО ВВ МА – в 1,8 и 1,9 раза в среднем ($p<0,05$); ЛСМ и ЭМА – практически в два ($p<0,05$). Суммарно (в категории «всего») – показатели оказались высокими после ЛТМ и ЭМА (в 1,8 раза в среднем) ($p<0,05$), ЛСМ и ЛСО ВВ МА – в 1,7 раза (с 43,2 до 76,7 баллов на всю выборку в среднем).

Превалирование вариабельности переменных в зависимости от технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом состоялось: в группе с ЛТМ – за счет разрешения «обеспокоенности» (в 2,3 раза), «активности» и «бодрости/утомляемости» (в 1,9 раза); ЛСМ – «обеспокоенности» (в 2,5 раза) и «самовосприятия» (в 1,9 раза); ЭМА – «обеспокоенности» и «самовосприятия» (в два раза). Регресс миоматозных узлов после ЭМА способствовал улучшению КЖ представительниц со значительным балльным приростом по остальным параметрам – в 1,7-1,9 раза. Изменение показателей переменной «контроль» к полугоду после ЭМА состоялось только в 1,6 раза.

Эффективность РК определяла минимизацию симптоматики дисменореи и диспареунии, исчезновение признаков компрессии тазовых органов, сокращение менструальной кровопотери, более значительные, чем в отсутствие восстановительных мероприятий (таблица 5.25).

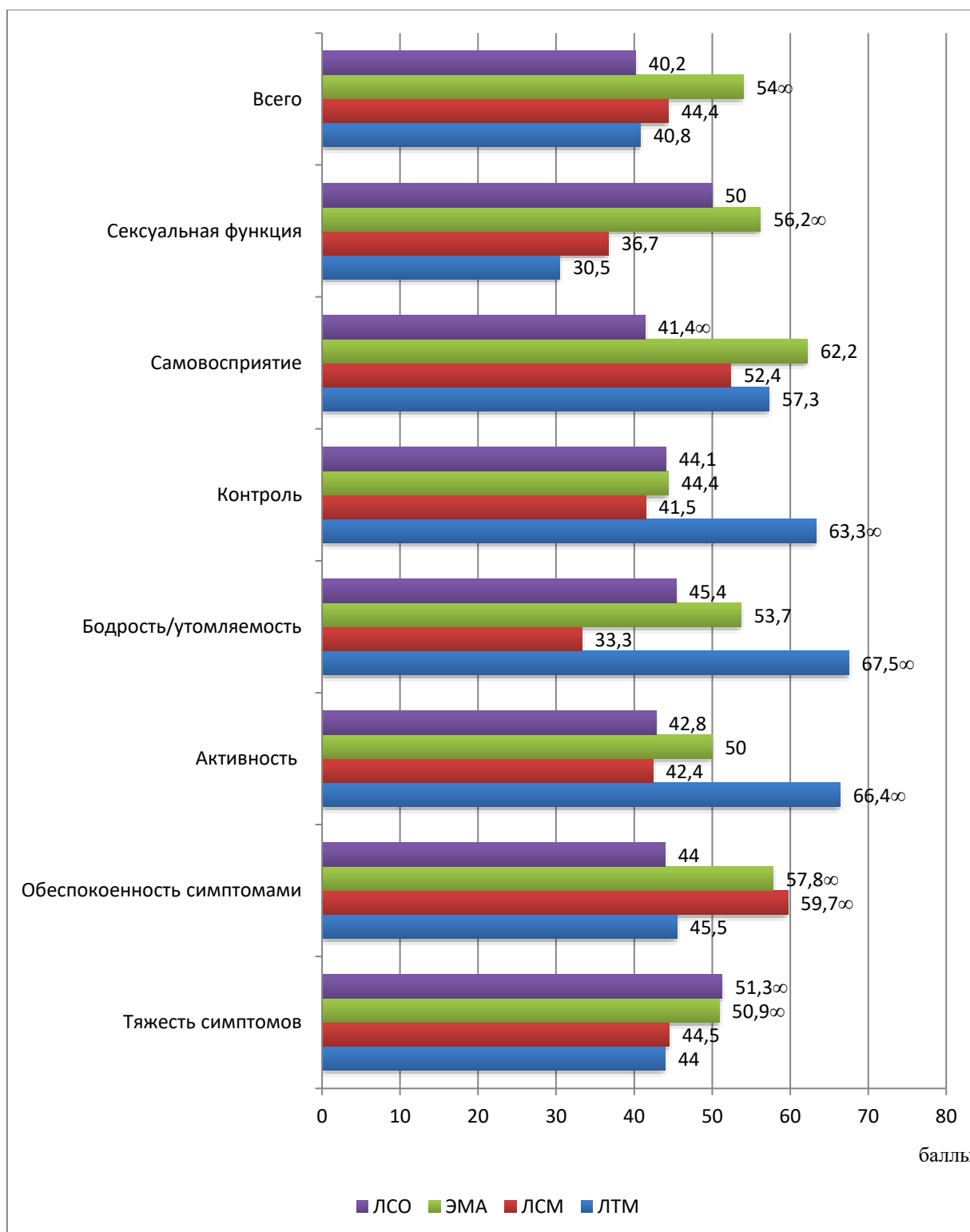
Таблица 5.25 – Динамика параметров шкал качества жизни в зависимости от наличия реабилитационного курса через шесть месяцев после различных технологий лечения ММ, баллы

Группы		N	Тяжесть симптомов	Обеспокоенность симптомами	Активность	Бодрист/утомляемость	Контроль	Самовосприятие	Сексуальная функция	Всего
Лапаротомическая миомэктомия	реабилитация	162	19,5*	78,0*	84,8*' ∞	84,9*' ∞	88,5*' ∞	79,6*	77,2*	82,2*
	без реабилитации	105	28,3	66,5	66,4	67,5	63,3	57,3	64,8	64,3
Лапароскопическая миомэктомия	реабилитация	192	16,9*	92,5*' ∞	89,3*	82,1*	90,0*	91,7*	87,5*	88,9*
	без реабилитации	92	24,9	69,8	68,2	65,2	64,6	60,2	67,8	66,0
Эмболизация маточных артерий	реабилитация	82	9,4*' ∞	92,5*' ∞	98,2*	100,0*	92,5*	100,0*' ∞	100,0*' ∞	97,2*' ∞
	без реабилитации	42	22,0	72,7	64,2	67,6	65,4	58,4	66,4	65,8
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий	реабилитация	40	19,2*	79,6*	83,2*	93,6*	86,5*	86,7*	99,5*	83,8*
	без реабилитации	33	25,6	60,8	70,4	66,8	68,3	54,5	65,3	68,8

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от групп без РК), ∞ - внутригрупповые

Доказательством обоснованности восстановительного курса выступал прирост балльной отметки по шкалам, совокупно характеризующим КЖ женщин после различных технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом ($p < 0,05$). Отсутствие реабилитационных мероприятий после вмешательств по поводу ГПМ определило меньшую динамику показателей по шкалам КЖ: суммарно – в 1,3 раза (66,2 балла против 88) ($p < 0,05$), в отношении параметра «самовосприятие» – не только в группе с восстановительными мероприятиями (57,6 против 89,5 баллов) ($p < 0,05$), но и другими переменными.

Динамику состояния женщин с ММ оценивали по индексу тяжести симптомов после вмешательств, со снижением на 44,7% в среднем – в совокупности с РК (рисунок 5.14).

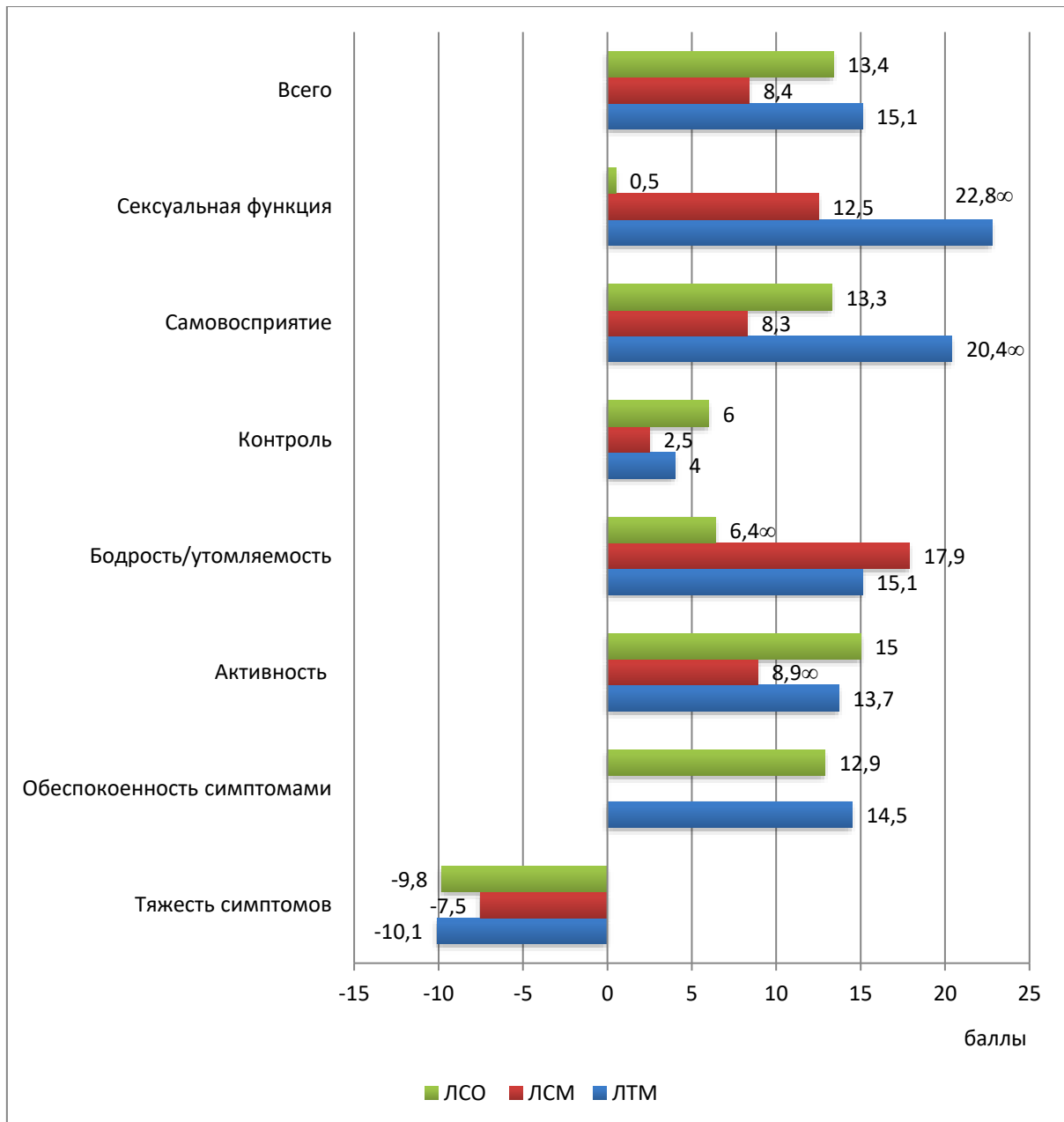


Примечание: ∞ ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы (от групп без РК)

Рисунок 5.14 – Динамика параметров КЖ в группах с наличием/отсутствием комплексной реабилитации через шесть месяцев после различных технологий лечения

Интегральный показатель КЖ женщин после хирургического и восстановительного лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом оказался наибольшим в группе с ЭМА – на 54% в сравнении с остальными технологиями (на 41,8% в среднем)($p<0,05$). Разрешение симптоматики, обусловленной наличием ГПМ, реализовалось в оптимизации балльных отметок: для переменной «обеспокоенность» – на 58,7% после ЛСМ и ЭМА против 44,7% – остальных вмешательств ($p<0,05$). Более значительная динамика показателей параметра «сексуальная функция» отмечена в группах с ЭМА и ЛСО ВВ МА (на 53,1% против 33,6%)($p<0,05$). Сопоставление данных показало большую вариабельность балльного исчисления в отношении переменной «активность» – 66,4% в группе с ЛТМ и 45,1% – другими технологиями лечения ($p<0,05$). Высокий уровень изменчивости по балльной градации в группе с ЛТМ выявлен в отношении параметров «бодрость/утомляемость» – на 67,5% (на 49,5% – после ЭМА и ЛСО ВВ МА, треть – ЛСМ) ($p<0,05$) и «контроль» – на 63,3% (против 43,3% в остальных группах)($p<0,05$). Показатель переменной «самовосприятие» возрастал после вмешательств с последующим восстановительным курсом, в меньшей степени – ЛСО ВВ МА (на 57,3% и 41,4% соответственно)($p<0,05$).

Сравнительный анализ динамики балльного исчисления по шкалам КЖ указывал на большую оптимизацию показателей в группе с реабилитацией после ЭМА в сравнении с остальными типами лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом (рисунок 5.15).



Примечание: [∞] ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы от группы с ЭМА
 Рисунок 5.15 – Динамика параметров КЖ в группе с реабилитационным курсом через шесть месяцев после ЭМА в сравнении с остальными технологиями лечения ММ

Различия параметров шкал КЖ после вмешательств по поводу ММ установлены в отношении: «обеспокоенности симптомами» – на 13,7% меньше в группах с ЛТМ и ЛСО ВВ МА, «активности» – 12,5%, «бодрости/утомляемости» – 16,5% после миомэктомии и 6,4% – ЛСО ВВ МА, «самовосприятия» – 20,4% ($p < 0,05$) с ЛТМ и 10,8% – другими технологиями лечения.

Значительная динамика показателей выявлена в отношении переменной «сексуальная функция» – на 22,5% в сравнении с ЛТМ ($p < 0,05$) и 12,5% – ЛСМ.

Среди всех параметров минимальная вариабельность отмечена для параметра «контроль» – 4,2% в среднем, независимо от типа вмешательств.

Сопоставление интегральной оценки параметров (категория «все») показало меньшую динамику показателей после различных технологий лечения в сравнении с ЭМА: в группе с ЛСМ – на 8,4%, других вмешательств – 14,2% в среднем. Сравнительно небольшое снижение значений параметров шкал КЖ при симптомной ММ и ее сочетании с аденомиозом вне РК после вмешательств за счет сохранности умеренного болевого синдрома при незначительном уменьшении размеров узлов или отсутствии динамики (после ЭМА или изолированной ЛСО ВВ МА) стало основанием для повторного хирургического лечения ГПМ.

Суммация повторных вмешательств имела место в 16 случаях после ЛСМ, 7 – ЛТМ, 16 – ЛСО ВВ МА и 31 – эндоваскулярной окклюзии МА.

5.6 Результаты реализации репродуктивной функции после различных технологий лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом

Эффективность лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом оценивали по факту реализации фертильности, планирование беременности допускалось через год после вмешательства.

Данные о ЧНБ и ее исходах представлены в таблице 5.26.

Из 196 женщин, заинтересованных в деторождении после различных технологий лечения ММ, беременность состоялась в 117 случаях.

В отсутствие репродуктивных планов беременность констатирована у 13 женщин – с последующим ее прерыванием (аборт).

Таблица 5.26 – Реализация репродуктивной функции после различных технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом в зависимости от планирования

Группы			N	Наступление желанной беременности	Заинтересованы в планировании беременности	Совокупная частота наступления беременности
Лапаротомическая миомэктомия	реабилитация	Абс.	162	39 ∞	44	42 ∞
		%		24,1	27,2	25,9
	без реабилитации	Абс.	105	10	23	10
		%		9,5	21,9	9,5
Лапароскопическая миомэктомия	реабилитация	Абс.	192	35 ∞	42	36 ∞
		%		18,2	21,9	18,8
	без реабилитации	Абс.	92	5	23	8
		%		5,4	25,0	8,7
Эмболизация маточных артерий	реабилитация	Абс.	82	21	30*** ∞	27*** ∞
		%		25,6	36,6	32,9
	без реабилитации	Абс.	42	5	26*	5
		%		11,9	61,9	11,9
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий	реабилитация	Абс.	40	2#	3#	2#
		%		5,0	7,5	5,0
	без реабилитации	Абс.	33	0	5***	0
		%		0,0	15,2	0,0

Примечание: * ($p < 0,05$) – различия показателей статистически значимы от группы с ЛТМ, ** – ЛСМ, *** – ЭМА, ∞ – внутригрупповые, # – от всех групп

ЧНБ в группах с РК после консервативной миомэктомии и ЭМА ($p < 0,05$) составила 22,6% в среднем – в три раза больше, чем в отсутствие восстановительного курса (8,9%); ЛСО ВВ МА – 5,0%. Беременность после восстановительных мероприятий отмечали чаще: у 22,6% из 28,6% – в группах после ЛТМ, ЛСМ и эндоваскулярного вмешательства, вне реабилитации – после консервативной миомэктомии – только у трети из заинтересованных в деторождении (7,4% из 24,5% женщин).

Показатель ЧНБ после ЭМА с реабилитационным курсом оказался высоким – у четверти из 36,6% женщин, вне восстановительных мероприятий – только у пятой части планирующих деторождение (11,9% из 61,9%).

Показатель ЧНБ в целом (у 13 женщин – нежеланной) в выборке с РК после различных технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом оказался выше, чем в отсутствие лечебно-оздоровительного курса: в группе с ЛТМ – в 2,7 раза ($p<0,05$), ЛСМ – практически в два раза, ЭМА – в три, ЛСО ВВ МА – оказался наименьшим (5,1%) в сравнении с остальными группами ($p<0,05$).

Деторождение состоялось у 19,1% женщин в группах с реабилитационным курсом после миомэктомии и ЭМА, в единичных случаях – после ЛСО ВВ МА (2,5%)($p<0,05$); в отсутствие РК – только у 1,9% женщин, перенесших ЛТМ (таблица 5.27).

Таблица 5.27 – Исходы беременности после различных технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом

Группы			N	Роды (всего)	Абдоминальное родоразрешение	Самопроизвольные выкидыши	Трубная беременность	Неразвивающаяся беременность	Аборты
Лапаротомическая миомэктомия	реабилитация	Абс.	162	34 ∞	29	3	1	1	3
		%		21,0	18,0	1,9	0,6	0,6	1,9
	без реабилитации	Абс.	105	2	2	4	0	4	0
		%		1,9	1,9	3,8	0,0	3,8	0,0
Лапароскопическая миомэктомия	реабилитация	Абс.	192	32	27	2	0	0	1
		%		16,7	14,0	1,0	0,0	0,0	0,5
	без реабилитации	Абс.	92	0	0	5	0	0	3
		%		0,0	0,0	5,4	0,0	0,0	3,3
Эмболизация маточных артерий	реабилитация	Абс.	82	16	5	1	2	3	6**
		%		19,5	6,1	1,2	2,4	3,7	7,3
	без реабилитации	Абс.	42	0	0	3	0	3	0
		%		0,0	0,0	7,1	0,0	7,1	0,0
Лапароскопическая окклюзия маточных артерий	реабилитация	Абс.	40	1#	0	1	0	0	0
		%		2,5	0,0	2,5	0,0	0,0	0,0
	без реабилитации	Абс.	33	0	0	0	0	0	0
		%		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Примечание: ** ($p<0,05$) – различия показателей статистически значимы (от группы с ЛСМ), ∞ - внутригрупповые, # - от всех групп

Самостоятельными родами закончились: 5 беременностей после ЛТМ, 5 – ЛСМ, 11 – ЭМА. Абдоминальное родоразрешение по сумме относительных

показаний было выполнено у 29, 27 и 5 пациенток соответственно. Ни у одной из пациенток не было выявлено несостоятельности рубца на матке во время беременности и родов.

Репродуктивные потери констатированы чаще в отсутствие восстановительного курса: выкидыши в малом сроке – в 5,4% против 1,6%, неразвивающаяся беременность – в 5,4% против 2,1% – в группах с ЛТМ и ЭМА. Искусственное прерывание беременности в сроке 6-9 недель по причине пренебрежения методами контрацепции выполнено у 13 женщин, с наибольшим показателем после эндоваскулярного вмешательства (7,3%)($p<0,05$).

Трубная беременность диагностирована у одной женщины после ЛТМ и двух – ЭМА.

ГЛАВА 6

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РИСКОВ РЕЦИДИВОВ МИОМАТОЗНОГО РОСТА И ЕГО СОЧЕТАНИЯ С АДЕНОМИОЗОМ

Недостаточная изученность патогенетических механизмов развития рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом затрудняет возможность прогнозирования и профилактики заболеваний.

Предпринята попытка установить влияние отдельных клинико-анамнестических факторов на вероятность развития рецидивов миоматозного роста.

6.1 Факторы риска рецидивов миомы матки и ее сочетания с аденомиозом

Для прогнозирования риска развития рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом построена модель бинарной логистической регрессии – пошагового включения/исключения с выбором наиболее значимых факторов по данным клинико-анамнестического и лабораторно-инструментального обследования. Основанием выбора данного метода для расчета взаимосвязей выступала принадлежность ряда признаков к номинальной или порядковой шкале, количественным переменным. Инструментом отбора значимых факторов выступала статистика Вальдовского, позволяющая сформировать группы повышенного риска.

Итоги анализа рисков на всех этапах ведения женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 – Факторы риска рецидивов миоматозного роста и его сочетания с аденомиозом

Факторы риска	OR	95%ДИ
Дооперационный этап		
Множественные узлы	9,4	5,2-16,8
Анемия		
Бактериальная обсемененность цервикального канала + рецидивирующий бактериальный вагиноз	12,6	6,9-22,8
Обсемененность цервикального канала+ инфицирование миоматозных узлов	10,2	6,5-20,4
Инфицирование миоматозных узлов:		
Хламидийная инфекция	15,1	8-28,1
Анаэробы (гарднерелла)	8,3	4,9-14
Уреа/микоплазменная инфекция	23,2	13-41,2
Вирус простого герпеса	10,3	5,8-18,4
3D доплер	9,6	3,2-28,7
Предикторы рецидивов «ложного» роста узла		
Совокупность оперативных вмешательств на органах малого таза	4,3	1,4-12,9
Репродуктивные потери (внутриматочные вмешательства)	7,5	2,3-24,1
Инфицированность цервикального канала (при миоме матки и аденомиозе)	2,2	0,8-5,8
Рецидивирующий бактериальный вагиноз/вагиниты	3,2	1,1-8,5
Инфицирование эндометрия	5,3	1,3-21,4
Послеоперационный этап		
Умеренная экспрессия Ki-67	10,2	4-26,1
Умеренная и высокая экспрессия PR	8,4	2,9-24,7
Умеренная и высокая экспрессия виментина	2,4	0,7-7,9
Умеренная и высокая экспрессия коллагена IV типа	1,5	0,6-3,8
Диаметр сосудов узлов ММ со стенкой (от 99,6 μm)	13,5	5,3-34,7
Маточно-яичниковые анастомозы	8,6	5,8-21,4
Иммунологические предикторы рецидивов «ложного» роста узла		
Реакция хронического стресса	8,9	2,9-27,5
Гипореактивность	4,4	1,5-12,9
рецидивов «истинного» роста узла		
Гиперреактивность	4,4	1,5-12,7
Реакция тренировки	7,5	2,5-22,4
В отдаленном послеоперационном периоде		
Гиперпластический процесс эндометрия	8,2	4,8-19,5

6.2 Модель прогнозирования рецидивов миомы матки и ее сочетания с аденомиозом и оценка ее эффективности

Разработана прогностическая модель развития рецидивов ММ после различных технологий лечения (таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Данные расчета для логистической регрессионной модели прогнозирования рецидивов миоматозного роста

Факторы	Коэффициент регрессии В	Статистика Вальда, χ^2	Значимость р	Exp В	95% доверительный интервал для Exp (p)	
Множественные узлы	1,219	4,502	0,034	3,385	1,1	10,4
Анемия средней степени тяжести	1,989	11,960	0,001	7,308	2,4	22,6
Бактериальная обсемененность цервикального канала + рецидивирующий бактериальный вагиноз	1,328	5,654	0,017	3,775	1,3	11,3
Обсемененность цервикального канала+ инфицирование миомат. узлов	1,393	6,259	0,012	4,027	1,3	11,9
Ki-67 – умеренная экспрессия	1,450	6,731	0,009	4,265	1,4	12,7
Экспрессия рецепторов к прогестерону – умеренная, высокая	1,640	8,815	0,003	5,156	1,7	15,2
Экспрессия рецепторов к виментину – умеренная, высокая	1,527	7,387	0,007	4,602	1,5	13,8
Экспрессия рецепторов к коллагену – умеренная, высокая	1,120	4,322	0,038	3,065	1,1	8,8
Наличие сосудистых анастомозов между маткой и яичниками/другими сосудами	1,217	4,040	0,044	3,376	1,0	11,05
Реакция хронического стресса	1,532	4,861	0,027	4,626	1,2	18,0
Реакция тренировки	1,984	7,998	0,005	7,273	1,8	28,8
Гипореактивность	1,253	4,737	0,030	3,500	1,1	10,8
Гиперреактивность	1,551	5,302	0,021	4,717	1,3	17,7
Гиперплазия эндометрия	2,170	13,547	0,000	8,754	2,757	27,796
Полиморфизм D гена GSTP1	1,314	5,790	0,016	3,722	1,276	10,854
Нулевой вариант гена GSTT1	1,923	9,611	0,002	6,840	2,028	23,066
Комплексная реабилитация	-1,578	8,091	0,004	,206	,070	,612
Диаметр сосудов со стенкой (от 99,6 μm)	2,660	17,056	0,000	14,298	4,046	50,531
Нулевой вариант гена GSTM1	1,800	7,677	0,006	6,052	1,694	21,626
Константа	-11,764	42,308	0,000	0,000	-	-

Общие данные для прогностической модели со статистически значимыми факторами риска прогнозирования развития миоматозного роста после вмешательств: коэффициент регрессии В – 0,99; статистика Вальда χ^2 – 50,4; p – 0,00; Exp В – 0,37. Согласно значению показателя Нэйджелкерка, данная модель позволяет объяснить 75% дисперсии переменных.

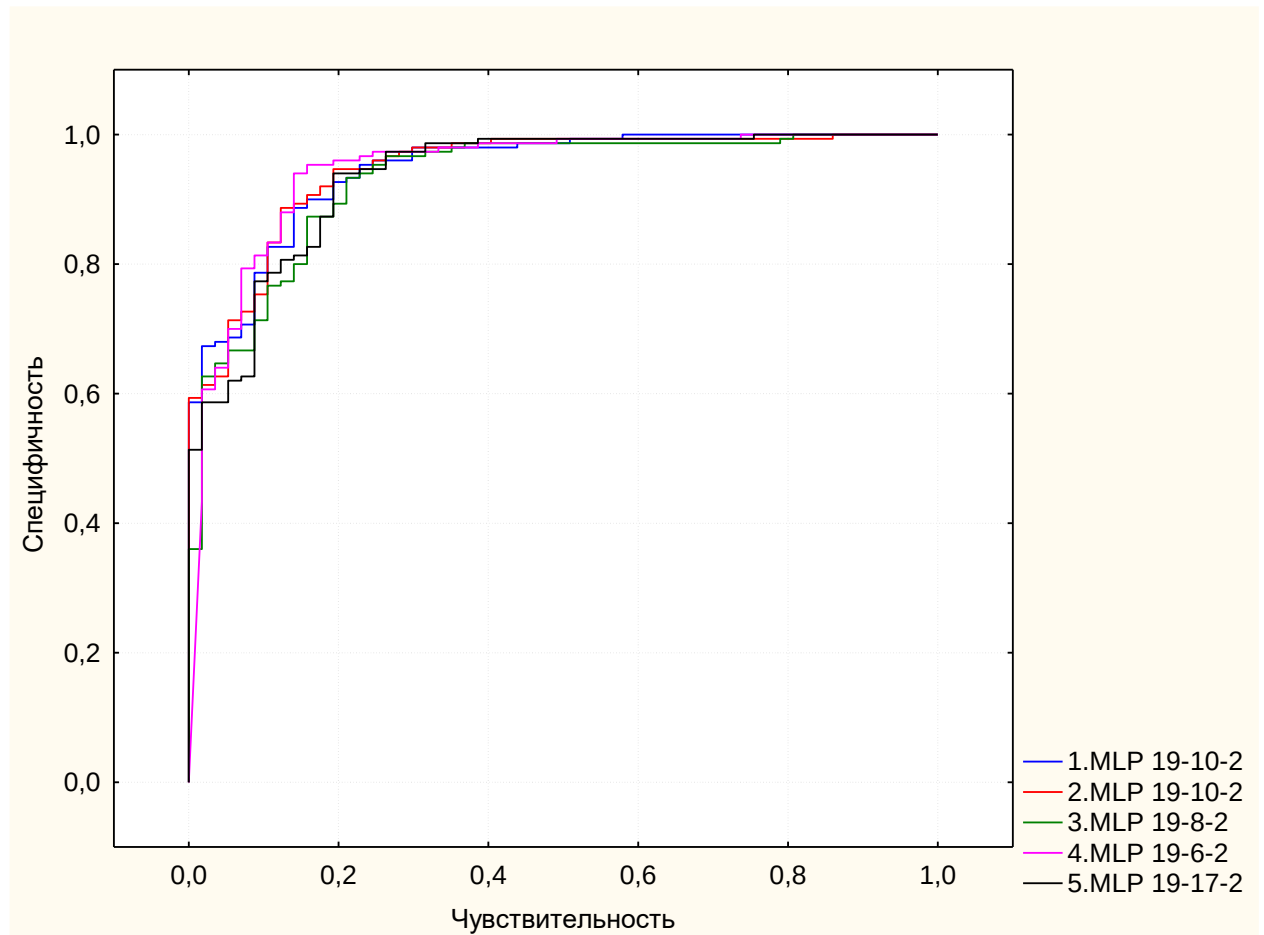


Рисунок 6.1 – ROC-анализ прогностической модели

Расчет площади под кривой при ROC-анализе (AUC – 0,94, $p < 0,001$, с оценкой модели как «отличной») указал на ее высокую прогностическую значимость с представленными переменными – предикторами рецидивов миоматозного роста с выделением критического значения риска (cut-off – 0,5)

Чувствительность прогностической модели составила 84,3%, специфичность – 94,2%, диагностическая эффективность – 89,1%.

Расчет переменных эффективности представленной логистической регрессии представлен в таблице 6.3.

Таблица 6.3 – Индикаторы эффективности прогностической модели

	Рецидив миомы матки	Здорова, нет рецидива
Рецидив, положительный результат теста	Совпадение, истинно положительный результат 171	Ложно- положительный результат 32
Здорова, рецидива нет, отрицательный результат	Гиподиагностика 32	Совпадение заключений об отсутствии болезни, истинно отрицательный результат 513

Чувствительность логистической регрессии – доля верно прогнозируемых случаев рецидивов ММ – 84,2%; специфичность – доля точно предсказанных случаев – 94,1%. Диагностическая эффективность логистической модели, определяемая удельным весом всех верных прогнозов – истинных случаев рецидивов и их отсутствия составила 89,1%.

ПЦПР – 84,2%, ПЦОР – 94,1%.

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

$z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \dots + a_nx_n$,

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

Разработанная математическая модель позволила сформировать группы повышенного риска рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом с пограничным значением p : $p > 0,5$ имеет место высокий риск, $p < 0,5$ — низкий.

Совокупность факторов, обозначенных в модели как значимых, отражает высокую вероятность реализации рисков при избыточной пролиферативной активности ММ и ее сочетания с аденомиозом: биометрических (множественные узлы), клинических (анемия средней степени тяжести, отсутствие комплексной реабилитации в периоперационном

периоде), микробиологических (бактериальная обсемененность цервикального канала + рецидивы БВ/инфицирование узлов).

Молекулярно-биологическими предикторами рецидивов миоматозного роста выступали: умеренный и высокий уровень экспрессии к прогестерону, умеренный – виментину, коллагену и Ki-67 – в опухолях матки на фоне аномалий кровоснабжения (маточно-яичниковых анастомозов) и гиперплазии эндометрия при возрастании диаметра сосудов в узлах.

Определены сопутствующие патологической миометриальной пролиферации иммунологические сдвиги аномальная иммунореактивность, реакции хронического стресса и тренировки на фоне носительства мутантных полиморфизмов генов глутатионтрансфераз GST (GSTT1, GSTM1, GSTP1). При прогнозировании высокой вероятности рецидивов миоматозного роста – изолированно или в сочетании с аденомиозом рекомендовано:

- коррекция управляемых факторов риска, санация очагов инфекции – в группах с высоким инфекционным потенциалом и риском «ложного» роста ММ после вмешательств, при заинтересованности в деторождении – выбор в пользу ЛТМ, ЛСМ – при возможности обеспечения условий оптимальной репарации послеоперационной раны с формированием состоятельного рубца на матке («V-lock» при ушивании дефектов стенки матки).

При низком риске рецидивов и реализации комплекса лечебно-диагностических мероприятий и оптимальных биометрических характеристиках миоматозных узлов допускается выбор любой технологии лечения.

ГЛАВА VII ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность проблемы ГПМ – ММ и ее сочетания с аденомиозом объясняется позициями ухудшения качества репродуктивного здоровья женщин, нередко – с отсроченным планированием деторождения, контраверсиями в тактике ведения – от сроков начала лечения – с момента констатации заболевания или появления симптоматики, выбора технологии лечения, объема реабилитационного курса до прогнозирования рецидивов миоматозного роста [2,81,131,169]. Рост ММ и ее сочетания с аденомиозом у молодых женщин определяет научно-практический интерес к органосберегающим вмешательствам, технологические возможности которых способствуют редукции объема опухолевой ткани и минимизации клинической симптоматики [109,165,200]. Прогнозируемые преимущества выбора технологии лечения ГПМ должны быть соотнесены с рисками, вероятностью улучшения КЖ [116]. Высокая частота рецидивов ММ и сочетания ее с аденомиозом обосновывает потребность в дифференцированном подходе, особенно – при заинтересованности в реализации фертильности, с учетом особенностей репродуктивной системы – возрастных, анамнестических, сопутствующих заболеваний, ГПЭ [156,271].

Обсуждаются механизмы развития ГПМ, общность предикторов ММ и аденомиоза, потребность в расширении представлений об этиологии и патогенезе заболеваний, течении послеоперационного периода и рецидивах заболеваний [183,205]. Мнения о приоритетности доступов и методов лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом изобилуют контраверсиями – от технологических нюансов до периперационной терапии, значимость которых в предикции рецидивов ГПМ окончательно не установлена [73,155,205,271].

Требуют детализации вопросы о закономерностях развития ММ или ее сочетания с аденомиозом: факторах, влияющих на пролиферативную активность клеток мио- и эндометрия, генетической детерминированности

заболеваний [140,154]. Поиски способов управления сокращением рецидивов ГПМ предполагают комплексный анализ – с предикторов истинного или «ложного» вариантов миоматозного роста, выбора технологий лечения – с учетом установленных рисков, тактики ведения контингента – с предоперационного периода и до этапа реабилитации.

Обсуждение патогенеза рецидивов миоматозного роста – изолированного или в сочетании с аденомиозом требует комплексного анализа – с позиций молекулярно-биологических характеристик опухоли и особенностей кровоснабжения узлов в зависимости от типов – «истинного» и «ложного» [145]. Представляет интерес выяснение особенностей иммунного фона – составляющей в генезе ММ и ее сочетания с аденомиозом, векторизации нарушений иммунореактивности и АР, дисбаланса цитокиновых каскадов, сопутствующих патологической пролиферации тканей матки при факторах риска [183].

Многочисленные сообщения о генетической детерминации реализации активного эндометриоидного роста побуждают к исследованию причастности к рецидивам сочетанных ГПМ – ММ с аденомиозом «нулевых» аллелей глутатионтрансфераз [179].

Полагаем целесообразной с целью прогноза неэффективности лечения ГПМ и рисков рецидивов ГПЭ оценку структурных особенностей эндометрия до вмешательств. Остается неуточненной эффективность современных методов исследования (сонография с ЦДК, МРТ, ангиография), их совокупная значимость в мониторинге биометрии матки и ее образований – размеров миоматозных узлов, их локализации, диагностике аденомиоза, особенностей кровоснабжения и маточно-яичниковых артериальных коммуникаций, как и оценке рисков рецидивов ГПМ [200].

Обсуждаются особенности вагинального биотопа женщин с ММ и ее сочетания с аденомиозом в периоперационном периоде, характеристики микробиоты различных отделов генитального тракта, совокупность факторов

инфекционно-воспалительного генеза – с позиций предикции рецидивов опухолевого роста.

Дискуссионность фактов об эффективности современных технологий лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом, их преимуществ, недостатков и рисков усложняет выбор – в пользу миомэктомии или методик, приводящих к ишемизации миоматозных узлов, – ЭМА или ЛСО ВВ МА – как этапов хирургического лечения или самостоятельных [28,141,178]. Остается неуточненным вопрос минимизации рецидивов миоматозного роста образований, невыявленных и неудаленных интраоперационно.

Ведутся дискуссии об эффективности мероприятий, сокращающих вероятность кровопотери, одним из которых признана транзиторная ЛСО ВВ МА – при ЛСМ. Необходима оптимизация навыков ЛСМ – для морцелляции и наложения швов при минимально инвазивной хирургии.

Обсуждается влияние различных технологий лечения ГПМ на динамику симптомов, редукцию размеров ММ и ее сочетания с аденомиозом в зависимости от топологии миоматозных узлов и их типов [280,283,293].

Данные об исходах эндоваскулярного вмешательства или лигирования ВВ маточных сосудов – как предшествующего миомэктомии этапа или изолированного – разнятся, с акцентом на необходимость анализа эффективности методик при больших миоматозных узлах, прогнозируемой технической сложности или хирургических рисках [159,177,203].

Представления о темпах сокращения размеров матки и миоматозных узлов после ЭМА, объеме деваскуляризации, эффективности вмешательства и возможностях прогнозирования рецидивов опухолевого роста противоречивы [98,282]. Продуктивность ЭМА оценивают по перфузии кровотока в миоматозных узлах. Неудачи эндоваскулярного вмешательства связывают с нахождением хирургов на стадии «кривой обучения», наличием аномалий кровоснабжения матки, значимость выявления которых на дооперационном этапе рассматривают как возможность минимизации рецидивов ГПМ,

предшествующих технических сложностей – показаний к выбору миомэктомии [12].

Недостаточно изучены вопросы эффективности и безопасности ЭМА у больных с подслизистой ММ, минимизации осложнений при энуклеации конвертированных после манипуляции в полость матки узлов.

Влияние ЭМА на функцию яичников дискутируется – от утверждений об отсутствии значимых изменений в гонадах до фактов угасания овариальной функции после вмешательства [201].

Остается нерешенной проблема реализации фертильности после ЭМА – более категоричные отрицания подобной возможности сменили сообщения об успешном вынашивании беременности, наряду с рисками репродуктивных потерь [90,272]. Другие авторы склонны считать определяющим при заинтересованности в беременности выбор миомэктомии.

Уточняется роль РК после различных технологий лечения, особенностей иммунологического профиля, микробной колонизационной резистентности – биоты нижних отделов генитального тракта в генезе рецидивов миоматозного роста.

Представляется перспективной комплексная оценка прогнозирования осложнений различных технологий лечения при ММ и ее сочетании с аденомиозом на основании изучения особенностей иммунологического статуса, типа иммунореактивности и адаптационного профиля.

Отсутствие систематизированного подхода при ведении больных с ММ, противоречивые данные об исходах лечения в зависимости от дифференцированного выбора технологии, последующем КЖ оставляют открытым вопрос о долгосрочности послеоперационного результата, необходимом объеме до и послеоперационного обследования, целесообразности реабилитационных мероприятий, следовательно, возможности сохранения фертильности.

Обсуждаются возможности оптимизации тактики ведения послеоперационного этапа — выделения контингента с высоким риском рецидивов ГПМ и коррекции выявленных нарушений репродуктивного здоровья [212]. Малодоступны данные о предикции рецидивов миоматозного роста на основании интегральных показателей по шкалам оценки КЖ после органосохраняющих вмешательств [109]. Полагаем целесообразным для расширения представлений о механизмах рецидивов миоматозного роста анализ «слабых» мест на этапах ведения контингента с ГПМ — до-, интра- и послеоперационном.

Вероятно, использование алгоритмированного подхода при ведении женщин с ГПМ позволит повысить результативность лечения ММ и ее сочетание с аденомиозом, восстановление репродуктивной функции и улучшение КЖ женщин на основании разработки и внедрения дифференцированного выбора лечебной технологии, соответствующей конкретным репродуктивным устремлениям пациентки.

В соответствии с поставленными целью и задачами обследовано женщин репродуктивного возраста ($n=748$), обратившихся в Клинику с целью органосберегающего лечения ММ и ее сочетания с аденомиозом.

Анализ анамнестических факторов риска развития ГПМ способствовал выявлению предпосылок к развитию гормонально-обусловленных заболеваний матки, с объективизацией предикторов рецидивов, кумуляции представлений о «фенотипах» рецидивов миоматозного узла — «истинном» или «ложном» с (высоким инфекционным потенциалом) — за счет перенесенных заболеваний — соматических и репродуктивного тракта.

Склонность к рецидивам миоматозного роста выявлена у контингента 19-35 лет, в большей степени — при сочетании ММ с аденомиозом. Возрастание частоты ММ в поздний репродуктивный период представляется следствием «накопленной» за 20-30 лет гормональной стимуляции эстрогеном и прогестероном — с формированием «пласта» «болезней цивилизации» —

ановуляции и хронической гиперэстрогении, доброкачественных образований яичников, эндокринно–обменных нарушений [51,82].

Распространенность ММ как изолированной опухоли менее значительна, чем в сочетании с аденомиозом, что соответствует показателям в выборке. Зависимости риска рецидивов ГПМ на фоне избыточного веса женщин выявлено не было, аналогично данным других авторов [129].

Возрастные особенности тенденции к росту опухолей матки (контингент 36-45 лет) связывают с суммацией гормональных нарушений за счет возрастания чувствительности эндокринной системы к повреждающим воздействиям и мутаций клеток на фоне дезадаптации организма [82].

Ранний средний возраст развития ММ и ее сочетания с аденомиозом дает основание утверждать о генетической детерминации активности локального стероидогенеза – более чем у трети женщин [263]. Отсутствие исчерпывающей информации о наследственной отягощенности по ГПМ более чем у половины женщин не исключает «пролиферативно избыточную настроенность тканей матки» у большей части контингента [31].

Превалирование раннего менархе в выборке с ГПМ рассматривают в срезе триггера избыточной активации клеточного деления в миометрии уже с пубертатного периода, риском достижения «пиковых» концентраций уже в репродуктивном возрасте [82]. Позднее менархе в группах с рецидивами ММ и аденомиозом, обильные и длительные менструальные выделения, дисменорея позволяют утверждать об изначально существующей эндокринной дисфункции в системе регуляции репродуктивной системы.

Полагаем обоснованным мнение авторов о необходимости коррекции нарушений нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы с момента ее констатации – как индукторов избыточной пролиферации тканей матки, особенно – при наследственных рисках ГПМ [31].

Наличие анамнестических фактов травматического повреждения эндометрия, с опорожнением матки при репродуктивных потерях и абортах,

длительным использованием внутриматочной контрацепции и диагностических манипуляций призывают рассматривать с позиций детерминации опухолевой трансформации тканей матки [82].

Превалирование факторов негативного влияния на эндометрий – даже в случае «благоприятного» исхода абортот присутствуют нарушения его рецептивности. Отсутствие «протективных» влияний – реабилитационных мероприятий, низкая доля потребления эстроген-гестагенных препаратов с доказанным угнетением митотической активности миометрия предваряют готовность активации пролиферативных клеточных каскадов после локальных повреждений тканей матки. Анализ фоновых состояний в генезе ГПМ требует учета соматической отягощенности, определяющей развитие эндокринно-метаболической дисфункции – дезадаптивных состояний и сниженной иммунореактивности.

Изучение биометрических характеристик опухоли позволило выявить факторы, суммирующие вероятность рисков в присутствии множественных узлов при сочетании ММ с аденомиозом, средней их величине (2-5 см), патологической кровопотере – более чем у трети женщин. Наличие опухолей больших размеров коррелировало с превалированием объем-связанной симптоматики – болевого синдрома, хронической кровопотери, анемизации – ввиду мено- и метроррагий – в большей степени – при сочетании ММ с аденомиозом [112,141]. Важность детального опроса женщин с ГПМ объясняется фактом «умалчивания» о регулярной кровопотере – ввиду чего объем и длительность менструаций должны оцениваться специалистами адекватно! Безальтернативность хирургического органосохраняющего лечения ГПМ доказывал временный эффект консервативной терапии – облегчение состояния и купирования симптоматики объемной опухоли.

Ятрогенным фактором рецидивного (!) роста миоматозных узлов следует считать гиподиагностику мелких интерстициальных и субсерозно-интерстициальных узлов в процессе миомэктомии – ввиду «погружного»

интрамурального эффекта, обусловленного терапией агонистами гонадотропинов с целью уменьшения размеров матки и фиброидов, снижения кровопотери. Подобные наблюдения согласуются с мнением ряда авторов [14,45]. Формирование представлений о «фенотипе» ММ и вариантах миоматозного роста – «ложном» или истинном базируется на основании уточнения «рисковых» анамнестических факторов дооперационно.

Подтверждением «воспалительной» основы пролиферативных заболеваний матки выступает совокупность факторов «инфекционного» риска – рецидивирующих вагинозов и вагинитов, цервицитов, длительно нелеченной эктопии шейки матки, неоднократной заболеваемости ИППП – более трех эпизодов в год, детерминирующих нарушение локального иммунитета. Инфицированность биотопов генитального тракта – от нижних отделов до эндометрия в группах с высокой частотой механических «травм» слизистой выступает прогностически неблагоприятным фоном рецидивных форм «ложного» миоматозного роста.

Наличие в анамнезе нелеченных хронических воспалительных заболеваний, в итоге – хронического вялотекущего эндометрита с лимфоцитарной инфильтрацией и застойным полнокровием слизистой является индуктором снижения иммунореактивности с активацией цитокиновых каскадов провоспалительного типа. Отсутствие лечебно-оздоровительных мероприятий в дооперационном периоде и реабилитационного курса – после вмешательств определяют сохранность нарушений биоты генитального тракта и диссоциации активности гипофизарно-яичниковой оси – состояний, свойственных хроническому очагу инфекции.

Прогностически значимыми факторами в генезе рецидивов истинного миоматозного роста выступают воздействия на эндометрий – в исходе лечебно-диагностических манипуляций, особенно многократных. Следствием механического повреждения слизистой матки и зоны миометрия является

неполноценная регенерация с развитием пролиферативного «ответа» [54,80]. Значимость фоновых в анамнезе женщин с аденомиозом внутриматочных вмешательств с механическими повреждениями слизистой и развитием хронических воспалительных заболеваний следует рассматривать с позиций формирования структурной основы заболевания – инвагинации базального слоя эндометрия с плюрипотентными стволовыми клетками, в подлежащие отделы миометрия [88,132].

Взаимосвязь агрессивных с позиций повреждения зоны стыка эндо- и миометрия внутриматочных манипуляций, отека – при хроническом эндометрите – с развитием аденомиоза рассматривается в рамках однотипности преморбидного фона ГПМ. Следствием «травм» стволовых клеток эндометрия являлись цитогенетические aberrации и мутации, предрасполагающие к невынашиванию, наибольшему в группах с сочетанием ММ и аденомиоза [88]. Альтернативой деторождению выступало длительно некомпенсируемое воздействие эстрогенов при ановуляторном менструальном цикле у малорожавших или бесплодных.

Превалирование оперативных вмешательств на органах малого таза в группах с рецидивами миоматозного роста, в большей степени – аденомиозом – указывает на наличие изначально высокого пролиферативного потенциала в женской репродуктивной системе, в том числе – молочных железах, взаимосвязь которых с ГПМ доказана рядом исследований [173]. Уточнение особенностей преморбидного фона позволяет предположить «фенотип» рецидивов миоматозного роста и реализовать коррекцию управляемых с позиций лечебно-оздоровительного влияния факторов – двухэтапную коррекцию дисбиозов вагинального биотопа при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях генитального тракта.

Мультифакториальность генеза пролиферативных заболеваний матки подтверждало наличие в генотипе женщин с рецидивами ГПМ мутантных полиморфизмов генов глутатионтрансфераз, контролирующей активность

ферментов ксенобиотиков [172,189]. Преобладание в генной карте женщин с рецидивами ММ с аденомиозом аллелей генов GSTP1 D, GSTT1 и GSTM1 связывали с избыточной пролиферацией тканей матки – в исходе дефектной инактивации катехолэстрогенных метаболитов [122].

Полагают, что активность факторов клеточного роста в присутствии «нулевых» аллелей генов глутатионтрансфераз способствует усилению инвазии эндометриоидных гетеротопий на фоне возрастания чувствительности клеток эндо- и миометрия к повреждению свободными радикалами, ксенобиотиками, метаболитами катехолэстрогенов [122].

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.

Гиподиагностику факторов, как составляющую неадекватной тактики ведения контингента с ГПМ, предположительно причастных к патологическому пролиферативному росту эндо- и миометрия, следует считать причиной рецидивов ГПМ. Следовательно, задачей клиницистов является выявление управляемых предикторов опухолевого роста – с целью оздоровления контингента и коррекции выявленных нарушений репродуктивного здоровья на дооперационном этапе.

Ограниченность сонографической диагностики интерстициальных или субсерозно-интерстициальных узлов подтверждает их последующий рост, однако причисление подобных случаев к «рецидивам» ГПМ полагаем необоснованным. Возможность диагностических «упущений» согласуется с данными литературы – до 22,4% при субсерозных узлах.

Нюансы диагностики ГПМ касались большей информативности гистероскопии в выявлении субмукозных узлов I типа – в сравнении с сонографией; сопоставимости методов – в выявлении ГПЭ.

Детализация причин неэффективности ЭМА – гиподиагностика узловой формы аденомиоза – ввиду недостаточной чувствительности сонографии, ложных заключений в пользу ММ или отрицания опухолевых образований матки убеждает в целесообразности дооперационной МРТ [185]. Информативность метода при верификации узловой формы аденомиоза превосходила сонографическую (98,2%), с констатацией диагностических заблуждений. Состоятельность МРТ в распознавании узловой и диффузной формы доказывают результаты других авторов – до 95% [283]. Представлена эффективность сонографического мониторинга редукции объема матки и доминантного миоматозного узла после ЭМА вследствие его ишемии и дегенерации, нередко – с сохранностью периферийных сигналов на фоне гиперэхогенных локусов опухолевой ткани, МРТ [187].

Анализ корреляции особенностей кровоснабжения миоматозных узлов с морфологическим «фенотипом», сочетанием с аденомиозом, темпами редукции объема матки позволяет прогнозировать течение заболевания, риск рецидивов и, соответственно – эффективность технологий лечения ГПМ.

Изучение причин повторного роста миоматозных узлов показало прогностическую значимость недостаточного объема обследования до вмешательства и/или отсутствие противорецидивного лечения ГПЭ – у половины женщин с сочетанием ММ и аденомиоза, трети – изолированной опухолью [121]. Гиподиагностика ГПЭ – в половине случаев, в равной степени – сложной и ПЭ преобладала в группе с ЭМА, выказывая сопряженность с рецидивами ГПМ. Подобные наблюдения соответствуют концепции, что предполагаемым источником эндометриоза могут выступать клетки гиперплазированного эндометрия, проявления опухолевого роста – обусловлены наличием и формой ГПЭ [211]. Прогноз совокупной гиперплазии эндо- и миометрия представляется вероятным при превалировании в анамнезе хронических воспалительных заболеваний органов малого таза,

формирующих эндокринно-иммунный диссонанс на фоне повреждений слизистой матки после абортов и внутриматочных манипуляций.

Наличие ГПЭ при сочетании ММ с узловой формой аденомиоза соответствует представлениям об активации локального метаболизма тканей матки и дисбаланса продукции гормональных «мессенджеров» наряду с усилением митогенной и инвазивной активности клеток эндо- и миометрия [183].

Превалирование рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом на фоне ГПЭ объясняется потенцированием эффектов пролиферативной «настроенности» тканей – ввиду общности патогенеза и нарушения регуляции управления клеточными каскадами.

Стратегией сокращения рецидивов ГПМ, обусловленных гиподиагностикой ГПЭ, выступает целенаправленное использование диагностической пайпель-биопсии эндометрия – в отсутствие сонографических признаков заболевания, и вакуум-аспирация слизистой матки – при соответствующих «стигмах» [181]. Основанием для гистологического и ИГХ исследований во вторую фазу цикла в отличие от авторов, считающих более целесообразной оценку пиковых значений рецепторов стероидных гормонов, является принадлежность к старшей возрастной группе (поздний репродуктивный и перименопаузальный) [19].

Нарушение экспрессии рецепторов стероидных гормонов при ГПЭ следует рассматривать как фактор дополнительного «диссонанса» в сигнальных каскадах управления продукцией факторов роста и развитием локальной гиперэстрогении [31,88].

Анализ причин неэффективности ЭМА требует изучения особенностей кровоснабжения матки и узлов – с целью оптимальной подготовки и предикции технических сложностей. Возобновление интранодулярного кровотока объясняется гиподиагностикой сосудистых аномалий матки, подтверждая значимость тазовой ангиографии для их выявления [249].

Согласно данным авторов, именно неучтенные источники кровоснабжения миоматозных узлов – из яичниковых ветвей определяют их реваскуляризацию, отсутствие регресса фиброидов при наличии маточно-яичниковых анастомозов в 56% [239]. Дефекты технического обеспечения ЭМА объясняются сосудистым спазмом. Представление о наличии сосудистых маточно-яичниковых коммуникаций формировалось на основании их особенностей – высокоинтенсивного, подобного в маточных сосудах, кровотока – показателей КСК и ИР. Выявление дополнительных источников коллатерального кровоснабжения матки с «недостаточным» инфарктом ММ способствовало изменению тактики ведения повторной ЭМА – селективной катетеризации сосудов. Закономерным следствием отсутствия коммуникаций являлось замедление кровотока с возрастанием периферического сопротивления, о чем свидетельствовали сопоставимые показатели в маточных и яичниковых сосудах, разительно контрастные с состоянием гемодинамики до манипуляции и группой с аномальным кровоснабжением матки [34].

Улучшение исходов различных технологий лечения ГПМ заключается в анализе «состоятельности» интраоперационного этапа, обеспечиваемого степенью обследования и лечебно-оздоровительных мероприятий до вмешательства. Очевидно, что опыт специалистов и биометрические параметры ММ (размеры, типы, локализация, солитарные или множественные) оказывают совокупное влияние на объем кровопотери, уровень гемоглобина, длительность операции, скорость ушивания дефектов миометрия и операционной раны.

Полагаем, что значимой составляющей стратегии снижения рецидивов ГПМ является совершенствование технологий лечения и их отдельных этапов, как и создание условий для улучшения репарации миометрия, сохранности адаптационных резервов организма – контроля состояния с учетом состояния иммунного профиля – в динамике, на фоне реализации реабилитационного

курса. Известно, что именно техническое мастерство хирурга определяет длительность вмешательства, значимо отличную у начинающих и экспертов [255]. Степень сложности ЛСМ в условиях ограниченной эндоманипуляционной активности и кровоточащей раны сопряжена со стрессовой нагрузкой на хирурга.

Сравнительный анализ объективных и субъективных показателей позволил выделить преимущества нити «V-lock»: простота наложения непрерывного шва; удержание сопоставляемых краев раны без необходимости постоянного натяжения, вязания узлов и «третьей руки» [108]. Подобные выводы приведены в исследовании T. Song et al. (2015), однако изменений длительности миомэктомии в целом нами не отмечено. Сокращение интраоперационной кровопотери и длительности процесса ушивания миометрия с помощью швов «V-Lock» без влияния на продолжительность ЛСМ подтверждают, и другие исследователи [119]. Отсутствие во всех случаях ЛСМ с использованием системы «V-lock» необходимости перехода на лапаротомию, гемотрансфузии, сонографических признаков несостоятельности послеоперационного рубца указывало на ее эффективность и безопасность. Подобного мнения придерживаются и другие авторы, отрицающие, однако взаимосвязь между типом шовного материала и частотой осложнений. Детальное изучение клеточного состава послеоперационного рубца и частоты спайкообразования на животной модели после использования непрерывного безузлового шва и традиционного полиглактина 210 также не выявило достоверных отличий [123,160]. Минимизация негативного термического воздействия на миометрий способствовала формированию «состоятельного» рубца, с более однородным строением, подтверждаемым по УЗИ на 3-4 сутки и через шесть месяцев, что крайне значимо при наличии репродуктивных планов.

Таким образом, использование нити «V-lock» с требуемыми для полноценного восстановления анатомии матки физическими и

биологическими свойствами уменьшало медикаментозную нагрузку (в том числе, длительность анестезиологического пособия), способствовало сокращению интра - и послеоперационных осложнений, пребыванию в стационаре и периода реабилитации [137].

Стратификация технологий лечения ММ указывает на приоритет ЛСМ в сравнении с ЛТМ за счет меньшей продолжительности операции и кровопотери, значимость которых в условиях анемизации переоценить сложно; минимизации осложнений и облегчения течения восстановительного периода. Подобную результативность обеспечивает опыт хирургической команды и высокое анестезиологическое управление, с минимальными осложнениями даже при больших размерах опухоли и множественных узлах, наличие которых сопряжено с длительностью вмешательства и объемом кровопотери. Анализ предикторов интраоперационной кровопотери подтвердил ее сопряженность с размерами узлов – диаметром более пяти см, количеством – более пяти, наличием сопутствующего аденомиоза, предшествующих оперативных вмешательств – с позиций спаечного процесса в малом тазу. Среди прочих биологических факторов значимыми для исходов миомэктомии представляются локализация миоматозных узлов, гематологический статус и соматическая отягощенность.

Представления, что диаметр и тип ММ следует рассматривать в качестве предикторов кровопотери и длительности вмешательства – с целью минимизации риска осложнений, гемотрансфузии и конверсии в ЛТМ, согласуется с мнением других авторов [149]. Длительность болевого синдрома – наибольшую после ЛТМ и ЭМА наряду с гипертермией и инфильтрацией швов, кровотечений оценивали с позиций технического «исполнения» вмешательств и дооперационной коррекции факторов риска.

Снижение общехирургических рисков при ЛТМ достигалось анатомичным сопоставлением краев раны и легким протягиванием нити через миометрий, надежным гемостазом, как итог – минимальной частотой гематом

или участков некроза, влияющих на качество рубца. Минимизация натяжения в послеоперационной ране в отсутствие узелков – своего рода инородных тел в ране – выступала гарантом сокращения воспалительной реакции и наилучшего заживления в условиях оптимальной васкуляризации.

Очевидна сопряженность эффективности ЛСО ВВ МА со знаниями основ ангиологии, мануальными навыками правильной окклюзии или клипирования сосудов, поэтому операции подобного рода являются прерогативой учреждений с квалифицированными специалистами.

Эффективность ЛСО ВВ МА в качестве этапа, предшествующего ЛСМ, доказана при «крупных» размерах миоматозных узлов – с целью сокращения кровопотери, продолжительности операции и осложнений – в сравнении с «традиционной» хирургией [110,217]. Самостоятельная значимость технологии несколько уступала результатам после ЭМА – высокотехнологичной альтернативы миомэктомии, улучшающей КЖ за счет редукции объема матки, деваскуляризации миоматозных узлов и нивелирования симптоматики – болевого синдрома и мено- и метроррагий, что согласуется с результатами работ других исследователей [26,204,206,237].

С учетом наибольшей частоты повторного роста ММ или нераспознанных интраоперационно узлов в выборках без РК следует указать на предиктивную роль некорректируемых после органосохраняющих технологий лечения нарушений иммунного, микробного и гормонального фона. Очевидно, что само вмешательство – миомэктомия или ЭМА, ЛСО ВВ МА не устраняет причину заболевания, следовательно – не исключает рецидивы ГПМ.

Полученные данные позволяют утверждать, что прогноз исходов органосохраняющего лечения ММ достигается при суммации слагаемых – адекватной периоперационной тактики ведения, реабилитационной терапии, коррекции дисметаболических нарушений и неспецифической резистентности организма, дисбаланса продукции цитокинов. Снижение развития

послеоперационных осложнений и рецидивов миоматозных узлов возможно при оптимизации подходов, предусматривающих наряду с адекватным выбором технологии лечения ГПМ рациональную коррекцию выявленных нарушений репродуктивной сферы в периоперационном периоде. Целесообразность гормональной антипролиферативной терапии после различных технологий лечения объясняется эффективностью исключительно «тандемного» воздействия – операция+регрессивная медикаментозная терапия, до достижения инволютивных изменений в матке.

Состоятельность раннего послеоперационного периода определяется адекватностью реализацией лечебно-оздоровительных мероприятий при выявлении «управляемых» факторов риска осложнений вмешательств и рецидивов заболеваний – в частности, любых очагов острой и хронической инфекции в периоперационном периоде.

Анализ ПЭС с позиций обусловленности затяжных проявлений – длительного болевого синдрома, гипертермии и гематологических сдвигов [7] – невыявленными и/или нелечеными до манипуляции состояниями, формирующими симптоматику системного воспалительного ответа, подтверждает значимость лечебно-восстановительных мероприятий в группе с «высоким инфекционным риском». Предикторами осложненной экспульсии субмукозных узлов – «мокрой», по названию отдельных авторов [148], выступали «локальные» факторы – инфицированность самой опухоли, нелеченный ХЭ и хронические вагинозы/вагиниты, формирующие тканевую несостоятельность на фоне хронического иммунодефицита, в отсутствие адекватной предоперационной подготовки и лечебно-профилактических мероприятий. Констатация признаков острого эндометрита имела место при инфицированности узлов и ГПЭ.

Совокупность реакций после ЭМА при субмукозных узлах – болевой синдром и значительные гематологические сдвиги провоспалительного

характера полагаем возможным расценивать как проявление синдрома системного воспалительного ответа.

Реализация лечебно-диагностического минимума до ЭМА обеспечивала эффективность консервативной терапии острого воспаления матки с отказом от гистерэктомии, частота которой оказалась наибольшей в отсутствие в группах РК. Полагаем обоснованным указать на возможность минимизации инфекционных осложнений после ЭМА в группе с субмукозной ММ при реализации стратегии адекватного объема эрадикационной антибактериальной терапии с выявлением локусов инфицирования, восстановлением нормоценоза влагалища и лечением ХЭ до манипуляции. Таким образом, развитие инфекционно-воспалительных осложнений после ЭМА преимущественно отражает дефекты лечебно-диагностической тактики.

Преодоление технических сложностей ЭМА при субмукозной ММ достигается механическим или гистероскопическим удалением рождающихся узлов, тканевого детрита и проведением антибактериальной терапии, подтверждая альтернативность коррекции «управляемых» факторов риска осложнений манипуляции травматичной гистерэктомии [33,181].

Эффективность гистероскопической резекции субмукозных узлов после ЭМА представлена в исследованиях отдельных авторов [264]. Полученные нами данные только частично согласуются с мнением о большей вероятности осложнений при диаметре субмукозных узлов II типа более трех см.

Результаты наших исследований позволяют прийти к заключению об обусловленности исходов миомэктомии, как и темпов редукции опухолевых узлов после окклюзии маточных сосудов – лапароскопической и эндоваскулярной – не только технологией лечения, но и суммой факторов – фоновых и локальных (молекулярно-биологическими характеристиками опухоли). Более интенсивные темпы уменьшения размеров матки и, соответственно, миоматозных узлов наблюдали в первые три месяца после ЭМА – в сравнении с ЛСО ВВ МА, что не противоречит данным литературы

[197]. Реализация РК определяла сопоставимость сокращения объемов доминантных узлов и большую вероятность прогрессирования роста узлов, их реваскуляризацию – в отсутствие восстановительного курса.

Регресс объемов матки и доминантного узла к году указывал на их значительную результативность, независимо от технологии лечения, в выборке с реализацией лечебно-оздоровительных мероприятий после коррекции факторов риска, причастность которых к развитию осложнений или рецидивов роста узлов в литературе считают преимущественно доказанной. Сокращение объема миоматозных узлов на 69,0% в среднем контрастировало с регрессом узлов только на треть от исходных размеров в отсутствие комплексного подхода в периоперационном периоде.

Оценка потери объема миоматозной ткани убедила в различии темпов не только в зависимости от технологии лечения и реализации РК, но и от размера узлов, сочетания с аденомиозом. Более значительный регресс миоматозных узлов при ММ – на 40,0% – к трем месяцам наблюдения – после ЭМА и ЛСО ВВ МА, 50,0-60,0% – полугоду – отмечали только в группе с эндоваскулярной окклюзией маточных сосудов. Определена стабильная прогнозируемая динамика регресса при более крупных миоматозных узлах как подтверждение корреляции объема доминантного узла с его процентным уменьшением, при вариабельности динамики инволюции мелких фиброидов.

Сопоставимость темпов редукции объема матки при сочетании ММ с аденомиозом после ЛСО ВВ МА и ЭМА, меньших, чем при изолированной опухоли соответствует концепции о значимой роли аденомиоза – с его инвазивной инфильтрацией стенок матки при клинически активной форме как «сдерживающего» инволюцию узлов фактора [100].

Приоритеты ЭМА определяли более интенсивные темпы сокращения размеров матки и опухолей с приближением к нормативным размерам органа к году после вмешательства в присутствии РК. Анализ биометрических параметров матки показал большую вероятность рецидивов при

множественных узлах, особенно – в сочетании с аденомиозом, небольших размерах – 2-5 см. Влияние исходных размеров опухоли на темпы редукции при узлах больше 5 см оказалось разнонаправленным – регресс, более значительный в сравнении с мелкими фиброидами, других – прослеживалась тенденция к повторному росту. Выявленные закономерности подтверждали мнение об отсутствии влияния объема опухоли на исходы ЭМА в отличие от топографии: сложности ведения определяло наличие шеечно-перешеечных узлов [91]. Тенденцию к большему регрессу узлов в присутствии высокого сигнала T2 зарубежные авторы полагают обусловленной клеточностью и васкуляризацией ММ.

Следует отметить, что принадлежность к старшей возрастной группе определяла более значительный регресс узлов, причем – крупных, очевидно, с позиций «угасания» гормональной функции яичников.

Предположение о взаимосвязи начального объема ММ и процентного снижения ее объема после ЭМА с особенностями перфузии матки не подтвердилось, аналогично результатам других авторов [20]. Сокращение размеров доминантного миоматозного узла происходило за счет ишемии и дегенерации, выраженность которых определялась совокупностью «управляемых» и гистоклеточных характеристик [199].

Сопоставление объемов деваскуляризации опухолей матки после ЭМА и ЛСО ВВ МА подтверждало значимость РК – как тактики минимизации осложнений и рецидивов ГПМ. Констатация «частичного инфаркта» опухоли и «почти полного», прогнозируемых в отсутствие лечебно-подготовительного предоперационного этапа определяла большую вероятность рецидивов миоматозного роста. Случаи отдаленной – к полугоду после ЭМА «почти полной» деваскуляризации указывают на целесообразность учета тканевого строения опухоли – молекулярно-биологических характеристик. Подтверждение, что «неполный инфаркт» после ЭМА (менее 90% объема фиброидной деваскуляризации) связан с риском дальнейшего опухолевого

роста, кровотечений и компрессионной симптоматики, представлено также зарубежными специалистами [208,229,274].

Различие объемов редукции матки и доминантного миоматозного узла, зоны инфаркта определяло неодинаковые – по трехмесячным интервалам темпы регресса симптомов – болевого и сокращения менструальной кровопотери. Выраженность симптомов ММ – за счет реваскуляризации или прогрессирующего роста узлов оказалась наиболее значительной в отсутствие РК, к году – несколько чаще после ЭМА.

Эпизоды рецидивов миоматозного роста проявлялись компрессией смежных органов малого таза опухолью матки, мено-/метроррагиями – большей возобновляемостью симптоматики вне адекватного периоперационного ведения – к году, чаще после ЛСМ в сравнении с ЛТМ. Реализация лечебно-диагностических мероприятий до и после ЭМА и ЛСО ВВ МА при ГПМ способствовала сокращению менструальной дисфункции и болевого синдрома с устойчивыми показателями к полугоду и году.

Преобладание мено-/метроррагий при сочетании ММ с аденомиозом соответствовало большей менструальной кровопотере и превалированию анемии средней и тяжелой степени, наибольших ее показателей при узлах размером более 5 см и разрастаниях гетеротопий до II-III стадии.

Восстановление объема кровопотери до «нормальной» после органосохраняющих технологий лечения ГПМ состоялось преимущественно после ЛТМ и ЛСМ, в отсутствие РК – на фоне бессимптомного повторного миоматозного роста. Преобладание менструальной дисфункции после ЭМА в отсутствие адекватного лечебно-восстановительного курса в периоперационном периоде связывали с реваскуляризацией и прогрессированием роста фиброидов, наряду с симптоматикой болевого синдрома и кровопотери, чаще – при атипичном расположении узлов и их сочетании с аденомиозом. Эффективность РК с адекватной лечебно-диагностической тактикой до и после лечения ГПМ доказывает большее

количество случаев восстановления менструальной функции с физиологической кровопотерей, превалирование анемии – в отсутствие восстановительных мероприятий, средней степени тяжести – в группе с ЭМА. Оценку эффективности лечения ГПМ осуществляли на основании сонографического мониторинга биометрии матки, доплерометрии маточного кровотока – с выявлением предикторов повторного миоматозного роста и низкой результативности антипролиферативной терапии.

Восстановление кровоснабжения матки до физиологически нормативных значений состоялось наряду с редукцией объема матки – к 9 месяцам после ЭМА. Характеристики маточного кровотока после вмешательств, позиционируемые как неудовлетворительные, не достигающие физиологических значений, коррелировали с сохранностью избыточного объема матки.

Развитие случаев аменореи и гипоменструального синдрома после ЭМА и ЛСО ВВ МА объясняли «возрастной» категорией женщин, угасание менструальной функции которых на фоне манипуляций было практически прогнозируемым – в перименопаузе. Показатели развития преждевременной менопаузы после ЭМА соответствовали данным других исследователей [193]. Анализ влияния эндоваскулярной окклюзии на состояние яичника в отсутствие сосудистых коммуникаций убеждал в транзиторном возрастании кровотока с последующим соответствием низкой скорости кровотока повышенному периферическому сопротивлению в яичниковых артериях, что согласуется с мнением других исследователей [282]. Подобные данные позволяют оспорить представления о негативном влиянии ЭМА на характеристики яичникового кровотока [118] – признаков аналога постгистерэктомического синдрома выявлено не было; гипоперфузия яичников встречалась преимущественно в старшей возрастной группе.

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 [7]. Особенности кровотока после комбинации ЛСМ с временным лигированием МА оказалось транзитное снижение параметров VI, FI и VFI миометрия с восстановлением показателей к трем месяцам наблюдения [8].

Таким образом, подтверждена значимость доплерографии в диагностике завершенности технологии лечения, редукции опухолевого кровотока и его обратимом снижении в маточных сосудах [176]. Целесообразность сонографического и сосудистого мониторинга доказана для оценки размеров, структуры и топологии узлов – при субмукозных и шеечных, контроля эффективности эвакуации мигрирующих узлов, что подтверждает их значимость в реализации комплексного подхода при выборе ЭМА [23].

Неоднозначность отдаленных результатов лечения ГПМ требует детализации патогенеза рецидивов миоматозного роста, выявляемых с частотой, сопоставимой с данными других авторов (15-32%)[31,33].

Микробиологические характеристики опухолей матки с тенденцией к рецидивам ГПМ подтверждали высокий индекс инфицированности отделов генитального тракта – от перенесенных ИППП до дисбиотических сдвигов периоперационно, нередко – рецидивирующего характера.

Обсемененность цервикального канала условно-патогенными штаммами (стафилококком эпидермальным, энтерококком, кишечной палочкой, β -гемолитическим стрептококком, кандидой) коррелировала с бактериально-вирусными микстами – в миоматозных узлах.

Особенности гистологических типов ММ, с разной степенью пролиферативной активности, проявлялись в неоднородных стромально-паренхиматозных взаимоотношениях [72]. Гистологическое заключение о ММ с дистрофией и лимфоидной инфильтрацией ткани, нередко – деструктивными изменениями, гиалинозом, гидропической дегенерацией и некрозом соответствовало риску «ложного» роста узлов. Подобные

морфологические метаморфозы объясняются действием воспалительного триггера, с чрезмерной продукцией внеклеточного матрикса лейомиоцитами [78]. 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.

Значительная экспрессия рецепторов к эстрогенам на фоне превалирования – к прогестерону подтверждает представления о его доминантной роли в регуляции пролиферации миоматозного роста [196].

Проявлению митогенного потенциала прогестерона в генезе ММ способствуют «тандемные» взаимодействия с эстрадиолом, экспрессия факторов роста и медиаторов, определяющих баланс процессов пролиферации и апоптоза, соответственно – соотношение гипертрофии и стромообразования – накопления внеклеточного матрикса – базовой основы опухоли. Сокращение количества зрелых коллагеновых волокон с нарушением соотношения типов белков – I и III-го на фоне избыточного стромообразования характеризовало клеточный гистотип опухоли.

Представления о механизмах развития ММ, типах и рисках рецидивов детерминированы активностью молекулярно-клеточных факторов «микроокружения» опухоли – компонентов матрикса, факторов роста, цитокинов, стероидных гормонов и их рецепторов, внутриклеточных сигнальных путей [31,82]. Проллиферативную активность ММ определяли высокий уровень экспрессии стероидных гормонов с превалированием рецепторов к прогестерону, умеренный – Ki-67, максимальный в периваскулярных зонах и с избыточным стромообразованием.

Совокупно умеренно-высокая активность маркеров, указывающих на пролиферативный потенциал миоматозных узлов на ультраструктурном уровне, оказалась в большей степени свойственна сочетанию ММ с

аденомиозом – вероятно, за счет большей площади повреждений зон роста с нарушением стромально-мезенхимальных взаимодействий [125,295].

Так, высокая экспрессия маркера Ki-67 соответствовала рецидивам ММ, особенно – при мультифокальных узлах и быстром росте опухоли, ее сочетании с аденомиозом, при значительной активности рецепторов стероидных гормонов, к виментину и коллагену [114]. Случаи низкой экспрессии указанных рецепторов при рецидивах миоматозного роста соотносили с гормональной терапией.

Интенсивность процессов пролиферации при ММ и ее сочетании с аденомиозом определяется вовлеченностью комплекса факторов – гормональных, генетических, иммунологических и паракринных, с прогрессированием инвазивного роста при высоком ангиогенном потенциале эндометриоидных гетеротопий [140,293]. Результаты морфометрии формируют представление об особенностях васкуляризации узлов – плотности сосудистого русла и его площади при изолированной опухоли матки и в сочетании с аденомиозом.

Соответствие рецепторной «насыщенности» узлов с истинным ростом активности неоангиогенеза – большей площади сосудистого русла за счет диаметра сосудов подтверждало вероятность рецидивов ММ, особенно в сочетании с аденомиозом, в условиях высокой клеточной активности и избыточного метаболизма, доказанной роли локальной гиперэстрогении в эндометриоидных гетеротопиях [125]. Измерение диаметра просвета сосудов (изолированно и с адвентицией) позволяло косвенно судить о степени васкуляризации зон избыточной пролиферации миометрия, более значительной в группах с рецидивами ГПМ. Меньшее количество сосудов оказалось свойственно простым типам ЛМ, со зрелой стромой и очагами гиалиноза.

Анализ особенностей миоматозных узлов показал обусловленность рецидивов с истинным ростом совокупностью факторов – степенью

васкуляризации, активностью синтеза стероидных рецепторов и маркера пролиферации. Соотношение гистотипов опухоли с особенностями кровоснабжения миоматозных и аденомиозных узлов позволяет указать на возможность дооперационного прогнозирования типов ее роста: истинного – при высоких значениях КСК и индексов сопротивления кровотоку на периферии в сравнении с интранодулярным кровотоком [34].

Идентичная фиброидной активность маркеров пролиферации – при сочетании ММ с аденомиозом подтверждает патогенетическую общность заболеваний, что прослеживается и в тенденции повышенных значений КСК, однако с большими в сравнении с изолированной опухолью значениями ИР – по периферии узла. Отличительными особенностями «ложного» роста узлов при деструктивных на фоне воспаления и инфицированности процессах выступали сопоставимо низкие показатели кровотока во всех зонах фиброида – при ММ и ее сочетании с аденомиозом.

Данные 3D-доплерометрии высокий пролиферативный потенциал ГПМ подтверждали на основании высокоскоростного интранодулярного кровотока, «ложный» рост узлов – за счет сниженных показателей VI и VFI на фоне отека с периферическим типом кровоснабжения [50].

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.

Подобные заключения подтверждают значимость 3D-исследования как высокочувствительного в оценке сосудистой сети опухоли, мониторинге эффективности лечения и прогнозировании рецидивов ГПМ.

Таким образом, информативность ИГХ исследований заключается в уточнении характера экспрессии маркеров пролиферации, корреляция

которых с гистологическими характеристиками ЛМ позволяет прогнозировать рецидив миоматозного роста [221]. Рост опухолей больших размеров, чаще – медленный коррелировал с развитием клеточной гипертрофии – при низком пролиферативном индексе и невысоком уровне ангиогенеза. 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.

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.

Перспективность исследования молекулярно-биологических особенностей миометрия – интактного и измененного – при ГПМ показала роль экспрессии рецепторов к стероидным гормонам, маркеров пролиферации и особенностей ангиогенеза – в определении механизмов повторного миоматозного роста и эндометриоидной болезни [44].

Повышенный уровень экспрессии ER в эпителии желез в сравнении со стромой, наибольший при сочетании ММ с аденомиозом уступал активности рецепторам прогестерона – в структурах гиперплазированного эндометрия, наличие которого при ММ и ее сочетании с аденомиозом подтверждало высокий митогенный потенциал тканей матки обследуемых женщин. Уровень пролиферативной активности, оцениваемый по маркеру Ki-67, в гиперплазированной эндометрии в сравнении с миоматозными узлами, оказался низким [94,95].

Детализация причин неэффективности лечения ГПМ с позиций дефектов ведения позволила обобщить данные: рецидивы ГПЭ после ЭМА и ЛСО ВВ МА – за счет ПЭ и сложной ГПЭ объяснялась гиподиагностикой и/или

отсутствием медикаментозной коррекции, контрольной морфологической оценки состояния эндометрия с помощью пайпель-биопсии – с превалированием подобных упущений – в отсутствие РК.

Формирование представлений об обусловленности гистотипов миоматозного роста – «ложного» и «истинного» совокупностью факторов, определяет необходимость исследования в динамике особенностей иммунного статуса – АР, цитокинового профиля и иммунореактивности – с целью поиска предикторов изменения локального гомеостаза в очаге хирургического/эндоваскулярного воздействия, способствующих развитию рецидивных форм ГПЭ.

Полагаем целесообразным выделить маркеры интегрального иммунного ответа, выступающих фоном избыточной пролиферации тканей матки и рецидивов ГПЭ, с учетом предсуществующих нарушений репродуктивного здоровья, нелеченных ХВЗОМТ – с целью своевременной иммунокоррекции – на всех этапах ведения – до и после вмешательства.

Исследование адаптационного профиля показало наиболее неблагоприятное воздействие на ткани матки ЛТМ – за счет высокой частоты РХС, независимо от реализации КР. Различие степени напряжения клеточно-гуморальных реакций организма через семь дней после различных технологий лечения оказалось обусловлено суммой факторов, из которых реально «управляемым» блоком оказался этап дооперационного обследования и лечебно-оздоровительных мероприятий. Их отсутствие обусловило преобладание «стрессовой реакции» организма после ЛТМ и ЭМА, наименьшую ее частоту – после других технологий лечения.

Векторизацию иммунных сдвигов в сторону позитивного нейрогуморального ответа (РТ) после различных технологий лечения ММ отмечали с сопоставимой частотой, констатацией потребности более длительного восстановления организма после ЛТМ – ввиду большей операционной травмы, «затратности» тканевых резервов на репарацию

органных повреждений. Наиболее оптимальный спектр реакций адаптационного профиля, характеризующих иммунный резерв организма женщин как удовлетворительный – РСА, оказался свойственен преимущественно выборке с ЭМА, реже встречался в группах с ЛСО ВВ МА и ЛСМ. Спектр иммунного реагирования через месяц выявил доминанту РХС в отсутствие РК – с наибольшей частотой после ЛТМ при меньших показателях после различных технологий лечения.

Превалирование реакций «переходного» типа – с сопоставимыми показателями, независимо от реализации РК, отмечали после всех вариантов лечения, однако чаще – в группе с ЛСМ и ЛСО ВВ МА, меньшей встречаемостью – ЛТМ. Различное течение восстановительного периода отмечали после ЭМА – с превалированием РТ при комплексном подходе. Профиль реакций, подтверждающих переход гомеостаза на «благоприятный» тип реагирования на вмешательство, выявляли чаще при адекватном объеме лечебно-диагностических мероприятий в периоперационном периоде – после ЛСМ и ЭМА.

Исследование иммунной реактивности через месяц после различных технологий лечения с учетом реализации РК, включая адекватное ведение дооперационного периода – полное диагностическое обследование и лечение выявленных нарушений репродуктивного здоровья, показало отсроченное восстановление – в группе с ЛТМ, превалирование «благоприятного» нейрогуморального ответа – после других вмешательств.

Достижение метаболически «удовлетворительной» зоны комфорта оказалось свойственно выборке с ЭМА, сопоставимой частоты – после ЛСМ и ЛСО ВВ МА, реакций переходного типа – РТ – после всех технологий лечения, за исключением группы с ЛТМ, в которой сохранялась доминанта РХС.

Смещение после хирургического лечения ММ вектора нейрогуморального реагирования в иммунодефицитное состояние объясняется последствиями операционной травмы, метаболически более

значительными – после ЛТМ, независимо от РК. Отсутствие восстановительно-реабилитационного курса определяло сохранность гипореактивного состояния. Сопоставимо высокие его показатели после ЛТМ и ЛСО ВВ МА, независимо от наличия РК, указывали на совокупную значимость технологий лечения с различными «иммунотравмирующими» факторами. Тенденция к восстановлению нейрогуморальных реакций – нормальной продукции эмбриотропных аутоантител – прослеживалась после различных технологий лечения с РК, однако с меньшей частотой – в группе с ЛТМ. Аномальная иммунореактивность у половины женщин после ЛТМ указывала как на необходимость пересмотра критериев в пользу выбора вмешательства, так и адекватность объема лечебно-диагностических мероприятий в периоперационном периоде. Гиперреактивность отличала треть женщин с ЛСМ и ЭМА – без РК.

Таким образом, изучение адаптационного профиля после различных технологий лечения ММ позволяет прогнозировать течение послеоперационного периода, обосновывает необходимость РК и убеждает в приоритете ЭМА и ЛСМ как наименее травматичных с позиций воздействия на ткани органа. Установлено, что положительная динамика после лечения ГПМ сопровождается переходом из стрессовой в антистрессорные реакции, отрицательная – в «неблагоприятные», наиболее выраженные при агрессивном воздействии вмешательств на ткани матки.

При оценке уровня про- и противовоспалительных цитокинов после ЭМА неоднозначные результаты связывали с наличием/отсутствием РК. В раннем послеоперационном периоде (на 7-е сутки) во всей выборке отмечали избыточную активность цитокинов провоспалительного профиля, наряду с компенсаторным возрастанием уровня интерлейкина-4. Подобный дисбаланс может объясняться сопутствующей ЭМА операционной травмой – развитием на фоне альтерации тканевой гипоксии, нарушения микроциркуляции, окислительного стресса. Постепенное разрешение реакций избыточного

метаболизма без признаков синдрома системного воспалительного ответа после ЭМА через три и шесть месяцев отмечали у 84,2% и 91,7% женщин соответственно с реализацией РК.

В группе с неэффективным лечением ГПМ (отсутствием регресса объема матки и доминантного миоматозного узла) к третьему месяцу после ЭМА констатировали сохранность реакций, присущих раннему послеоперационному периоду – преобладанию продукции провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИНФ- γ) на фоне низкой концентрации Fas-L в сравнении с группой с регрессом узлов. Доминанта активности Th1-клеточного звена иммунитета свидетельствовала о снижении способности организма к регуляции иммунного ответа, вероятно – наличии латентной инфекции органов малого таза, деструктивных процессов, сопровождающих нарушение клеточного метаболизма миометриальной ткани, наблюдаемой авторами при ГПЭ [18]. Последующее снижение продукции факторов Th1-клеточного звена иммунитета на фоне монотонно низкой продукции Fas-L указывало на подавление цитотоксической активности клеточного звена иммунитета, следовательно – апоптоза – при неэффективности ЭМА. Снижение уровня ИЛ-4 отразилось на инверсии иммунорегуляторного индекса ИНФ- γ /ИЛ-4 в сравнении с показателями при регрессе ММ.

Анализ цитокинового профиля через шесть месяцев после ЭМА показал иммунологический дисбаланс с подавлением активности клеточного звена и снижением цитокинов провоспалительного блока. Подобные сдвиги с развитием иммуносупрессии в совокупности с угнетением апоптоза определяли склонность к прогрессированию миометриальной пролиферации.

Полифункциональность провоспалительных медиаторов как кофакторов индукции синтеза других цитокинов, адгезии нейтрофилов и межклеточной кооперации макрофагов позволяет предположить их значимую роль в стимуляции повторного миоматозного роста.

Таким образом, рецидивы ММ или неэффективность ЭМА с прогрессированием роста узлов (отсутствием эффекта от лечения) и их реваскуляризацией детерминированы дисбалансом процессов пролиферации и апоптоза на фоне векторизации синтеза провоспалительных цитокинов.

Показана целесообразность изучения цитокиновых профилей как характеристик иммуногенеза, наиболее управляемого при адекватной тактике в периоперационном периоде.

Реализация РК подтверждала значимость дотации лактобактерий до и после вмешательства – ввиду доказанного снижения их удельного веса и роста условно-патогенных штаммов, доминантных при рецидивах ММ и ее сочетании с аденомиозом.

Принадлежность женщин с ММ и ее сочетанием с аденомиозом к старшей возрастной группе выступает прогнозом эффективного лечения – ввиду тенденции к эстрогендефицитным состояниям – ввиду сокращения влияния гормонального триггера миоматозного роста. Подобные заключения наиболее закономерны в отношении выборки с ЭМА – с ожидаемым регрессом симптоматики ММ – ввиду суммации эффектов технологии лечения, адекватного периоперационного ведения и благоприятных «фенотипических» условий.

Анализ рецидивов ГПМ показал их наибольшую частоту после ЭМА и ЛСО ВВ МА – в каждом четвертом-пятом случае, невысокие показатели – после ЛТМ и ЛСМ, 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 [147,148]. Полученные нами результаты согласуются с сообщением о неэффективном лечении при ЭМА – в 32,7% [107].

Данные об исходах ЭМА при ГПМ соответствуют фактам о преодолении рецидивов в 28%: 42% подверглись гистерэктомии, 15% – миомэктомии и 31% – повторной ЭМА, в 12% – ввиду отсутствия улучшений предложена выжидательная тактика.

Рецидивы миоматозного роста – изолированно или в сочетании с аденомиозом определяли потребность в миомэктомии, удельный вес которой оказался наибольшим после ЛСО ВВ МА и ЭМА. Подтверждением большей частоты неудач ЭМА на фоне аденомиоза у женщин с ГПМ выступают данные и других авторов – до 31,5%. Аналогичны полученным нами сообщения об удовлетворенности процедурой в 72,5% – в долгосрочной перспективе (до 40 месяцев наблюдения) [97].

Отсутствие эффекта от ЭМА определило сопоставимую частоту эндоваскулярной окклюзии МА и НАМ/гистерэктомии, при аналогичных показателях внутриматочных вмешательств и коагуляции эндометриoidных гетеротопий. Полученные нами данные согласуются с данными исследований о частоте гистерэктомий после неэффективной ЭМА (28,8%)[175,197]. Преодоление рецидивов миоматозного роста после ЛТМ и ЛСМ предусматривало сопоставимую частоту миомэктомии, эндоваскулярного лечения и внутриматочных вмешательств, наряду со вспомогательными методами – коагуляцией очагов эндометриоза.

Наибольшая частота рецидивов миоматозного роста определяла высокий показатель вмешательств в выборке с ЛСО ВВ МА – половину всех случаев составляла НАМ/гистерэктомия, с сопоставимыми показателями РДВ слизистой матки и ЛСМ. Повторные вмешательства в выборке с ЛСМ реализовались в высокой частоте ЛТМ, с единичным использованием различных технологий – в группе с ЛТМ.

Анализ причин рецидивов ММ после окклюзии маточных сосудов показал детерминированность рецидивов миоматозного роста после ЭМА реваскуляризацией узлов на фоне гиподиагностики анастомозов [279],

ветвления сосудов и ангиоспазма, затрудняющих техническую реализацию манипуляции, и прогрессирующего роста узла – на фоне атипичных форм, усложняющих процедуру – шеечно-перешеечных, сочетания ММ с аденомиозом [38]. Полагаем возможным оспорить мнение об обусловленности рецидивов ММ исключительно молодым возрастом женщин – до 44,0%, и предложить учет данной корреляции с позиций высокого пролиферативного потенциала тканей матки в большей степени. В группе с ЛСО ВВ МА рецидивы определяла реваскуляризация узлов – за счет сосудистых анастомозов, сочетания с аденомиозом и в единичном случае – шеечно-перешеечного фиброида.

Разработанный нами алгоритм ведения женщин с ГПМ позволяет сократить частоту рецидивов после различных органосохраняющих технологий лечения. Указания на целесообразность расширения объема лечебно-диагностических мероприятий при ММ приведены другими авторами, однако различия касаются методов исследований и восстановительного курса в периоперационном периоде [14,21].

Показано, что реализация РК не исключает риска рецидивов пролиферативных заболеваний матки в условиях детерминации нарушений локального гомеостаза совокупностью генетических, иммунологических факторов, высокой инфицированности генитального тракта – как предикторов различных гистотипов миоматозного роста с определенными молекулярно-биологическими характеристиками опухолей.

Сочетание ММ с аденомиозом, наличие невыявленной и/или нелеченной ГПЭ повышают вероятность повторного роста миоматозных узлов, что доказывает безосновательность рассуждений о влиянии на исход ГПМ исключительно самих технологий лечения. Полученные результаты не претендуют на исчерпывающую характеристику патогенетических механизмов развития ГПМ, однако являются важным шагом к пониманию

патогенетических основ заболеваний и разработки стратегии противорецидивной направленности.

Оптимальный результат органосохраняющего лечения ММ достигается благодаря не только мастерству хирурга, адекватности доступа, предусматривающего минимизацию интраоперационных рисков, но и подходам – диагностике нарушений репродуктивной системы, рационального ведения пред- и послеоперационного этапов. Обоснованность данной тактики ведения подтверждают доводы других исследователей: восстановление репродуктивного здоровья после органосохраняющих вмешательств невозможно при игнорировании состояния всех звеньев репродуктивной системы [64]. Значимость противорецидивной терапии пролиферативных заболеваний матки – эндо- и миометрия после органосохраняющего лечения подтверждают исследования ряда авторов [115].

Однако результаты нашей работы доказывают целесообразность включения в РК помимо гормональной противорецидивной терапии, восстановление эубиоза генитального тракта, лечение хронических персистирующих воспалительных заболеваний, иммунокоррекцию (сбалансированность звеньев иммунного статуса).

Эффективность РК через 6 и 12 месяцев после органосохраняющего лечения ГПМ доказывает регресс симптоматики, при ММ больших размеров – компрессионного характера (тяжесть внизу живота, ухудшение функции соседних органов), разрешение болевого синдрома – по мере редукции объема матки и дегенерации миоматозных узлов, с наибольшей динамикой улучшения КЖ после ЭМА и ЛСМ. Подобные наблюдения соответствовали данным других авторов, подтверждая патогенетическую обоснованность РК [158].

Сокращение значений индексов КЖ на фоне разрешения симптоматики ГПМ после лечения согласуются с заключениями других научных источников [110,166]. Улучшение балльных отметок параметров опросника UFS-QOL к трем месяцам наблюдения преобладало после ЭМА, аналогично ряду данных

[147,215], других технологий лечения (ЛТМ, ЛСМ и ЛСО ВВ МА) – в отношении переменной «обеспокоенность». Эффективность лечебно-восстановительных мероприятий в периоперационном периоде определяла большую динамику балльного прироста параметров: после ЛТМ – в 1,6 раза, 1,4 раза – ЛСО ВВ МА и ЛСМ, 1,9 раза – ЭМА, чем в отсутствие РК. Минимизация симптоматики к шести месяцам наблюдения после лечения ГПМ обеспечивала дальнейшее улучшение индексов КЖ и показателей шкал – с пролонгацией положительной динамики по параметру «обеспокоенность симптомами» – в два раза – после ЛСО ВВ МА и ЭМА, 2,4 раза – остальных технологий. Очевидно, именно эту «переменную» следует рассматривать как консолидирующую по факту оздоровления женщин после различных технологий лечения. Вариабельность балльного исчисления (при РК соответствие показателей шкал КЖ диапазону здоровых шкал) за счет различий в редукции симптоматики соответствовала реализации или отсутствию лечебно-оздоровительных мероприятий с коррекцией нарушений репродуктивной функции и иммунного гомеостаза.

Наибольший уровень удовлетворенности после ЭМА в сравнении с остальными вариантами лечения ГПМ объясняют отсутствием «операционной травмы», меньшей агрессивностью и невысокой частотой осложнений. Подобного мнения придерживается ряд авторов, показавших улучшение КЖ у 70,6% через 46 месяцев после ЭМА. Диапазон контроля симптомов ММ варьировал от 84% до 97% через один год после ЭМА и 73%–89% – 5 лет. Полученные данные позволяют утверждать о возможности оценки эффективности ЭМА через 6-12 месяцев наблюдения, что альтернативно мнению о приоритете долгосрочных выводов – до полутора лет.

Сопоставимая частота наступления беременности после ЭМА и миомэктомии выступала опровержением нецелесообразности сосудисто-окклюзионного метода у молодых женщин, заинтересованных в реализации репродуктивной функции. Полученные нами данные о наступлении

беременности у 13,6% из 27,5% и выявленное нами превалирование репродуктивных потерь в отсутствие РК, не противоречили сообщениям других авторов [175].

Разработанные математические модели прогнозирования рисков рецидивов выступают инструментом стратегии минимизации повторного миоматозного роста – изолированно или в сочетании с аденомиозом в исходе в исходе многоаспектного анализа причин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты диссертационного исследования показали возможность уточнения патогенетических аспектов рецидивов миоматозного роста и его сочетания с аденомиозом после органосберегающего лечения с учетом современных достижений молекулярной биологии, медицинской генетики, клинической иммунологии.

Установлено, что оптимальный результат сокращения частоты рецидивов ГПМ достигается при комплексном исследовании: доказана обоснованность алгоритмированного подхода в периоперационном периоде.

Разработанные математические модели могут с высокой эффективностью использоваться для прогнозирования риска рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом с выделением фенотипов миоматозного роста «истинного» и «ложного» после сосудисто-окклюзионных методов лечения с медикаментозной коррекцией управляемых факторов. Показана роль ятрогенных факторов (недостаточного объема диагностики и лечения) наряду с молекулярно-биологическими характеристиками при разных гистотипах миоматозного роста.

Полученные результаты доказывают обоснованность дооперационного оздоровления с учетом выявленных управляемых факторов риска, особенно – в группе с высоким инфекционным риском (вероятность рецидивов «ложного» опухолевого роста) и выбор в пользу миомэктомии.

Показано, что адекватный выбор технологии лечения с учетом стратификации женщин с ГПМ по группам риска рецидивов и репродуктивных планов, наряду с адекватной тактикой ведения интраоперационного этапа (создание условий для адекватной репарации швов на матке за счет системы «V-lock», ЛСО ВВ МА – для минимизации кровопотери и длительности миомэктомии) определяют эффективность лечебно-диагностических подходов.

Выявленные особенности гормонального и иммунного гомеостаза, микробной колонизации нижних отделов генитального тракта, состояния эндометрия позволяют осуществлять дифференцированные лечебно-оздоровительные мероприятия в группах риска с мониторингом их эффективности. Комплексное дооперационное исследование, прогнозирование рецидивов ГПМ после различных технологий лечения, своевременная коррекция управляемых факторов риска и адекватный выявленным нарушениям объем лечения, послеоперационной реабилитации и мониторинга осложнений способствуют персонификации тактики ведения. Целенаправленный выбор технологии лечения и объем лечебно-оздоровительных мероприятий в периоперационном периоде ведут к сокращению осложнений и рецидивов опухолевого роста после органосберегающих технологий лечения, реализации репродуктивной функции.

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), полугодом – 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, дифференцированном 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 всем пациенткам с миомой матки, планирующим органосохраняющее лечение на дооперационном этапе:

1. Расширить стандартный объем обследования (доплерометрия; оценка инфицированности цервикального канала, эндометрия; генетическое исследование; исследование иммунореактивности по ЭЛИ-П-тесту; перед 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; коррекция аномальных адаптационных реакций, гипо/гиперреактивности, при дисбалансе про- и противовоспалительных цитокинов; лечение гиперпластических процессов эндометрия).

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

- при сохранности высокой вероятности риска рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом 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),

- при сохранности высокой вероятности риска рецидивов ММ и ее сочетания с аденомиозом производится выбор в пользу миомэктомии и *заинтересованности в реализации фертильности* – оптимальный выбор в пользу лапаротомической миомэктомии.

- при низком риске и *отсутствии потребности в реализации репродуктивных планов* – предпочтение отдадут 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 лапаротомической миомэктомии; достаточных гормональных параметрах – любой из технологий лечения.

Рекомендовать на интраоперационном этапе органосохраняющего лечения миомы матки:

1. Обеспечить благоприятные условия для формирования полноценного рубца на матке - минимизация термического воздействия при использовании шва «V-lock», противовоспалительная терапия, ЛСО ВВ МА как этап минимизации кровопотери и длительности операции.

2. Оптимизировать технические аспекты ЭМА – при выявлении маточно-яичниковых анастомозов, указывающих на кровоснабжение миоматозных узлов и матки из яичникового сосудистого сплетения, показано использование цилиндрических эмболов; при 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 узлах, сочетании ММ с аденомиозом. Сроки миомэктомии лапаротомным доступом после ЭМА (II этап) различны: непосредственно после – на фоне сокращения интраоперационной кровопотери ввиду возрастания доступности

узлов для энуклеации; отсроченная энуклеация (через 6-9 месяцев) – после более чем двукратного уменьшения миоматозных узлов, возрастания соотношения массы здорового миометрия – с целью минимизации хирургической травмы и уменьшения рубцовых повреждений.

С целью снижения риска рецидивирования на послеоперационном этапе проводить:

1. - после ЭМА: ультразвуковая диагностика с доплерометрией и методикой ЦДК с целью мониторинга эффективности, диагностики осложнений; МРТ.

- после **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 исследование; биопсия эндометрия (после сонографии) с патоморфологическим исследованием эндометрия – при подозрении на ГПЭ и после противорецидивной терапии до вмешательств; исследование иммунного статуса: иммунореактивности (гипо-, гипер-, нормореактивности); типов адаптационных реакций, цитокинового профиля.

2. Рассчитать риск рецидива по прогностической модели (приложение).

3. При высоком риске рецидивов реализовать комплекс реабилитационных мероприятий: противорецидивная терапия (агонисты ГнРГ; диеногестсодержащие препараты (гестагены, левоноргестрел ВМК); ингибирующая профилактическая терапия 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

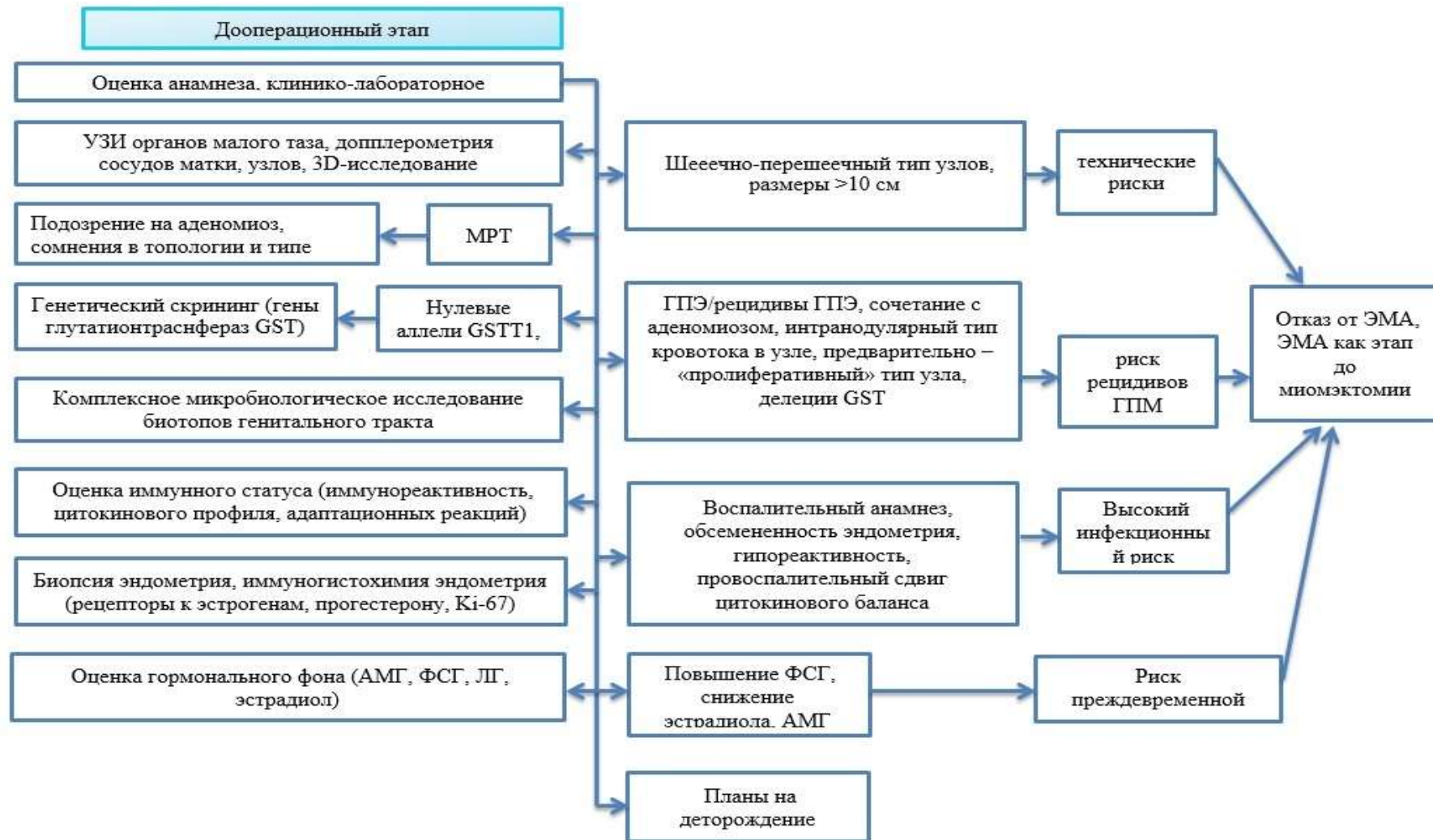


Рис. Алгоритм ведения контингента с ММ и ее сочетанием с аденомиозом на дооперационном этапе.

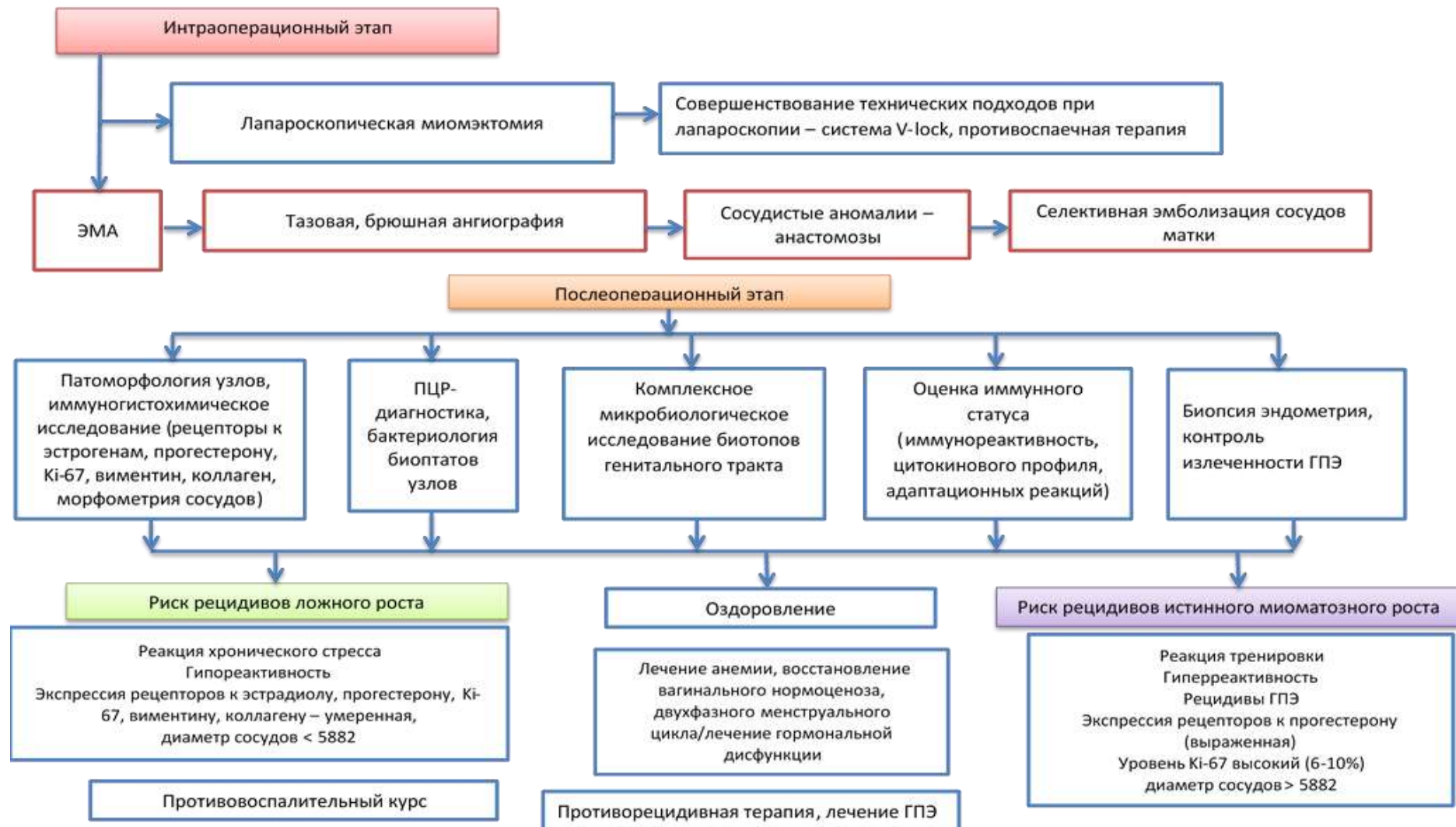


Рис. Алгоритм ведения контингента с ММ и ее сочетанием с аденомиозом на интра- и послеоперационном этапах.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Агонисты Гн-РГ – гонадотропин – рилизинг – гормон
 АР – адаптационная реакция
 БВ – бактериальный вагиноз
 ВМК – внутриматочный контрацептив
 ГПМ – гиперпластические процессы матки
 ГПЭ – гиперпластический процесс эндометрия
 ИГХ — иммуногистохимия
 ИЛ-1 β – интерлейкин 1 β
 ИЛ-2 – интерлейкин 2
 ИЛ-4 – интерлейкин 4
 ИЛ-6 – интерлейкин 6
 ИМТ – индекс массы тела
 ИНФ- γ – гамма интерферон
 ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
 ИР – индекс резистентности
 КЖ – качество жизни
 КОК – комбинированные оральные контрацептивы
 КСК – кривые скоростей кровотока
 ЛГ – лютеинизирующий гормон
 ЛСМ – лапароскопическая миомэктомия
 ЛСО МА – лапароскопическая окклюзия маточных артерий
 ЛСО ВВ МА – лапароскопическая окклюзия восходящих ветвей маточных артерий
 ЛТМ – лапаротомическая миомэктомия
 МАС – максимальная систолическая скорость в артериях
 МВС – максимальная скорость венозного кровотока
 ММ – миома матки
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 НАМ – надвлагалищная ампутация матки
 НМЦ – нарушения менструального цикла
 ОШ – отношение шансов
 ПВА – поливинилалкоголь
 ПИ – пульсационный индекс
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 ПЭС – постэмболизационный синдром
 РДВ – отдельные диагностические выскабливания слизистой матки
 РК – реабилитационный курс
 РПА – реакция повышенной активации
 РСА – реакция спокойной активации
 РТ – реакция тренировки
 РХС – реакция хронического стресса
 СДО – систоло-диастолическое отношение

УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФНО- α – фактор некроза опухоли
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 ХВЗОМТ – хронические воспалительные заболевания органов малого таза
 ЦДК – цветное доплеровское картирование
 ЭЛИ-П-тест (ELI-P) – ELISA-detected Probability of Pathology in Pregnancy
 ЭМА – эмболизация маточных артерий
 E2 – эстрадиол
 ER – рецепторы эстрогена
 Fas-L – лиганд для мембранной молекулы Fas
 FI – индекс кровотока
 GST – глутатион S – трансферазы
 GSTM1 – глутатион S-трансфераза мю-1
 GSTP1 – глутатион S - трансфераза пи-1
 GSTP1 D – условный ген, объединяющий дефектные, «нулевые» аллели A/B, A/C, B/B и B/C
 GSTT1 – глутатион S-трансфераза тета-1
 IgA – иммуноглобулины A
 IgG – иммуноглобулины G
 IgM – иммуноглобулины M
 Ki-67 – маркер пролиферативной активности
 PR – прогестероновые рецепторы
 UFS – QOL – Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life questionnaire
 V max – максимальная скорость кровотока
 V min – минимальная скорость кровотока
 VFI – васкуляризационно-поточный индекс
 VI – индекс васкуляризации

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / Л. В. Адамян. – М.: – 2014. – 101 с.
2. Актуальность органосохраняющего лечения миомы матки / Ю. К. Памфамиров, А.В. Самойленко, А.А. Волох [и соавт.] // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. – № 1 (52). – С. 23 – 25.
3. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 1200 с.
4. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки *in vivo* / Л.В. Адамян, О.В. Зайратьянц, А.Л. Тихомиров [и соавт.] // Проблемы репродукции. – 2014. – № 3. – С. 41 – 44.
5. Антропова, Е. Ю. Особенности течения беременности и родов у пациенток с миомой матки после эмболизации маточных артерий / Е. Ю. Антропова, М. И. Мазитова // Медицинский альманах. – 2012. – № 5 (24). – С. 40 – 43.
6. Антропова, Е. Ю. Оценка постэмболизационного синдрома у пациенток с миомой матки / Е. Ю. Антропова, В. В. Коробов // Медицинский альманах. – 2011. – № 6. – С. 134 – 137.
7. Антропова, Е.Ю. Оценка влияния анастомозов между маточными и яичниковыми артериями на клинический результат эмболизации маточных артерий на основании изучения маточного и яичникового кровотока / Е.Ю. Антропова, В.В. Коробов, Л.Р. Сафиуллина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX. – № 6. – С. 22 – 26.
8. Арютин, Д. Г. Эмболизация маточных артерий у больных с миомой матки с учетом особенностей кровоснабжения органов малого таза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. Г. Арютин. – Москва, 2011. – 25 с.

9. Беременность и роды у пациенток с миомой матки после эмболизации маточных артерий / Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава, И.Г. Кнышева [и соавт.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2011. – № 2. – С. 26 – 29.
10. Беременность у пациенток после эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки: клиническое течение, особенности фетоплацентарного комплекса и функции эндотелия / Ю. Э. Доброхотова, Э.М. Джобаева, И.Г. Кнышева [и соавт.] // Проблемы репродукции. – 2011. – Т.17. – №.4. – С. 97–101.
11. Бурлев, В.А. Локальный и системный ангиогенез у больных с миомой матки / В.А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2007. – № 1. – С. 25- 33.
12. Буянова, С.Н. Современные аспекты роста миомы матки / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 12 (4). – С. 42– 48.
13. Буянова, С.Н. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки / С.Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили, С.А. Петракова // Российский вестник Акушера-гинеколога. – 2008. – Т8. – № 6. – С. 45 – 51.
14. Ванке, Н.С. Оценка эффективности эндохирургических органосберегающих операций у больных с миомой матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. С. Ванке. – Москва. – 2008. – 24 с.
15. Веницкий, А.А. Инновационные технологии в лечении больных миомой матки / А.А. Веницкий, М.В. Коваленко// Акушерство и гин. – 2013. – Т. 12. – № 3. – С. 80–81.
16. Волков, А.Е. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии / А.Е. Волков. – М.: Феникс, 2013. – 477 с.
17. Гаркави, Л. Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – Ростов н/Дону: Издательство Ростовского университета, 1990. – 224 с.

18. Гиперплазия эндометрия и воспаление: оценка лейкоцитарной инфильтрации и уровня провоспалительных цитокинов / Е. П. Коваленко, Т. Ф. Татарчук, А. В. Кубышкин [и соавт.] // Здоровье женщины. – 2011. – № 7. – С. 142-145.
19. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности клиники и терапии / И. Сидорова, А. Унанян, Р. Власов [и соавт.] // Врач. – 2011. – № 6. – С. 58 – 60.
20. Гришин, Г. П. Ультразвуковая оценка васкуляризации узлов миомы матки до и после селективной эмболизации маточных артерий / Г.П. Гришин, А.А. Рязанцев, М.А. Далгатова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 4S. – С. 46b.
21. Гришин, И.И. Эмболизация маточных артерий – постэмболизационный синдром. Тактика ведения: автореф. дис. ... канд. мед.наук / И. И. Гришин. – Москва, 2007. – 28 с.
22. Дамиров, М.М. Современная тактика ведения больных с аденомиозом: практическое руководство / М.М. Дамиров. – М.: Издательство БИНОМ. – 2015. – 112 с.
23. Деды, Т.В. Ультразвуковые критерии эффективности рентгенэндоваскулярного лечения миомы матки / Т.В. Деды, М.В. Смысленова // Хроники объединенного фонда электронных ресурсов «Наука и образование». – 2015. – № 8 – 9 (75 – 76). – С. 73.
24. Диагностическое значение биомолекулярных маркеров при гиперплазии эндометрия / И.В. Станоевич, А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина, Е.А. Коган // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. – Т.7. – №2. – С. 52-56.
25. Дикарева, Л.В. Клинико – диагностические аспекты быстрорастущей миомы матки/ Л.В. Дикарева, Е.Г. Шварев, А.К. Аюпова // Проблемы репродукции. – 2008. – № 6. – С. 20 – 25.

26. Доброхотова, Ю.Э. Эмболизация маточных артерий в практике акушера-гинеколога: практическое руководство // Ю.Э. Доброхотова, С.А. Капранов. – Литтерра: 2011. – 106 с.
27. Долинский, А.В. Эффективность лечения бесплодия при выполнении миомэктомии различными хирургическими доступами: дис. ... канд мед. наук: 14. 01. 01 / Долинский Андрей Кириллович. – СПб, 2013. – 124 с.
28. Зайцева, Е.Г. Выбор оптимального оперативного доступа при сочетанной патологии матки / Е.Г. Зайцева, А.А. Осокина, В.Ф. Беженарь // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI. – № 2. – С. 98 –104.
29. Ибрагимова, Д.М. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием / Д.М. Ибрагимова, Ю.Э. Доброхотова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 2. – С. 37 – 43.
30. Капранов, С.А. Влияние технических и анатомических факторов на эффективность эмболизации маточных артерий / С.А. Капранов, Б.Ю. Бобров // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Т. 12. – № 2. – С. 51 –56.
31. Киселев, В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян. – М.: Медпрактика, 2011. – 468 с.
32. Климанов, А. Ю. Особенности органосохраняющего хирургического лечения миомы матки лапароскопическим доступом у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Ю. Климанов. – Самара, 2012. – 24 с.
33. Клинико-морфологические аспекты субмукозной миомы матки у женщин репродуктивного возраста / Л.А. Щербакова, Т.А. Густоварова, А.Н. Иванян [и соавт.] // Акуш и гин. – 2012. – Т. 12. – № 1. – С. 24 –28.
34. Клиническое значение оценки показателей внутриопухолевого кровотока в диагностике эстроген- и прогестеронзависимой миомы матки / С.Н. Буянова, Л. И. Титченко, Е.Н. Карева [и соавт.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – №3.– С.42 – 45.

35. Кнышева, И. Г. Репродуктивная функция пациенток, перенесших эмболизацию маточных артерий по поводу миомы матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. Г. Кнышева. – Москва, 2013. – 26 с.
36. Коган, Е.А. Соотношение процессов пролиферации и апоптоза в разных гистологических типах лейомиомы матки / Е.А. Коган, В.Е. Игнатова, А.Л. Унанян // Архив патологии. – М. – 2005. – Т.67. Вып. 4. – С. 32 – 36.
37. Кондриков, Н.И. Патология матки. / Н.И. Кондриков. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
38. Коркан, А. И. Эндоваскулярная эмболизация маточных сосудов как метод лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста /А. И. Коркан, Д. А. Касенова // Репродуктивная медицина. – 2012. – № 3. – С. 18 – 19.
39. Корсак, В.С. Полный разрыв матки во время беременности после лапароскопической миомэктомии (описание случая) / В.С. Корсак, Л.А. Щербина, Е.В. Шелаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – № 2. – С. 108 – 112.
40. Лапароскопическая миомэктомия - семилетний опыт / В.Ф. Беженарь, А. А. Цыпурдеева, А. К. Долинский, Р. Г. Бочоришвили // Журнал акушерства и женских болезней – 2011. – Т.LX. – Вып.4. – С.12 –20.
41. Лапароскопическая миомэктомия: пути улучшения результатов лечения / К.В. Пучков, Ю.Е. Андреева, А.Л. Мельников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т.LVIII. – №.5. – Р. М126 – М.128.
42. Лебедев, В. А. Спорные и нерешённые вопросы лечения и профилактики миомы матки у больных репродуктивного периода / В. А. Лебедев, А. И. Давыдов, В. М. Пашков // Трудный пациент. – 2013. – Т. 11. – № 8 – 9. – С. 14 – 19.
43. Лечение больных с сочетанной патологией органов малого таза с применением лапароскопических технологий / О.В. Галимов, Д.М. Зиганшин, С.Р. Туйсин [и соавт.] // Эндоскопическая хирургия – 2012. – №. 3. – С.25 – 28.

44. Лечение пациенток, страдающих гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки/ Л.А. Озолина, И.А. Лапина, Е.Б. Болдина [и соавт.] // Лечебное дело. – 2011. – № 2. – С. 34 – 39.
45. Линде, В.А. Миома матки и миомэктомия / В.А. Линде, Н.Н. Добровольский, Н.Н. Волков. – М.: Юрайт, 2010. – 94 с.
46. Литвиненко, А.В. Профилактика тромбоэмболических осложнений после эмболизации маточных артерий при лейомиоме матки / А. В. Литвиненко // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2015. – № 3 (39). – С. 40 – 46.
47. Литвинова, Н.А. Современный органосохраняющий метод лечения больных с миомой матки / Н.А. Литвинова, Р.Ф. Нуруллин, И.П. Титченко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009 – Т. 9 – № 4 – С.31 – 35.
48. Лучевая диагностика и терапия в акушерстве и гинекологии // Национальное руководство по лучевой диагностике и терапии /Л.В. Адамян, В.Н. Демидова, А.И. Гус, И.С. Обельчак // Москва, ГЭОТАР – Медиа 2012. – Гл. 15. – С. 656.
49. Макаров, И.О. Молекулярно-биологический профиль при гиперпластических процессах эндометрия / И. О. Макаров, Н. А. Шешукова, А. С. Федотова // Гинекология. – 2012. –Т. 14. – № 1. – С. 17 – 19.
50. Место ультразвукового исследования у пациенток с миомой матки до и после эмболизации маточных артерий / И.А. Краснова, В.Б. Аксенова, А.С. Краснова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 4S. – С. 93b.
51. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения)/ Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Н.В. Артымук [и соавт.] // Москва: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, 2015. – 100 с.
52. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. И. Ищенко, М. А. Ботвин, В. И. Ланчинский. – Москва, 2010. – 244 с.

53. Можейко, Л. Ф. Современный взгляд на этиопатогенез миомы матки / Л. Ф. Можейко, К. В. Белонович // Медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 19 – 22.
54. Молекулярные механизмы регуляции роста лейомиомы матки / Ю.С. Анциферова, Д.Н. Воронин, Н.Ю. Сотникова [и соавт.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 4. – С. 7–13.
55. Нуруллин, Р. Ф. Отдаленные результаты лечения миомы матки методами эмболизации маточных артерий и лапаротомической гистерэктомии / Р. Ф. Нуруллин // АГ-инфо. – 2011. – №1. – С. 44 – 48.
56. Опыт применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении миомы матки (обзор литературы). / Л.В. Адамян, М.М. Сонова, Н.М Шамугия // Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – С.34 – 38.
57. Особенности ангиоархитектоники матки и ее влияние на результаты рентгенохирургических вмешательств / Т.У. Туганбеков С.П. Боровский, Н.А. Шаназаров [и соавт.] // Тюменский медицинский журнал. – 2014. – Т. 16 – № 4. – С. 56 – 59.
58. Отдаленные результаты лечения больных миомой матки репродуктивного возраста с помощью эмболизации маточных артерий / Е.А. Соснова, Г.А. Грачев, У.Р. Гасимова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11. – № 5. – С. 41 – 46.
59. Отдаленные результаты эмболизации маточных артерий при миоме матки по данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии / Б. Х. Абишев, М.Т. Алиакпаров, Д.М. Тажибаев, Е.С. Питель // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 14. – С. 1020 –1022.
60. Оценка критериев фертильности у пациенток с миомой матки после эмболизации маточных артерий / Е.Ю. Антропова, В.В Коробов, Л.Р. Сафиуллина, М.И. Мазитова // Практическая медицина. – 2013. – № 7 (76). – С. 83 – 87.

61. Петракова, С.А. Роль ультразвукового исследования в диагностике миомы матки / С.А. Петракова, М.В. Мгелиашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 2 – С. 35 – 38.
62. Политова, А. К. Оптимизация хирургического лечения больных миомой матки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. К. Политова. – Москва, 2014. – 52 с.
63. Прогностические критерии рецидива лейомиомы матки после реконструктивно-пластических операций. / Ю.Е. Караваев, С.И. Аскольская, Е.А. Коган [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2013 – № 5. – С .54 –57.
64. Радзинский, В. Е. Миома матки: курс на органосохранение / В. Е. Радзинский, Г. Ф. Тотчиев. – Москва: Медиабюро Статус презенс, 2014. – 24 с. – (Информационный бюллетень).
65. Результаты эндоваскулярного лечения миомы матки больших размеров / Д. К. Нажмутдинова, Д.А. Каримова, С.У. Рахманов [и соавт.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2013. – № 35. – С. 63.
66. Репродуктивные проблемы оперированной матки / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, С.Н. Буянова. – М.: Миклош, 2008. – 160 с.
67. Ретроспективный анализ осложнений при эмболизации маточных артерий / А.С. Хачатрян, И.И. Гришин, С.А Капранов, Ю.Э. Доброхотова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8 – 1. – С. 15 – 19.
68. Рецептивность эндометрия у женщин с миомой матки / Е.А. Коган, С.И. Аскольская, П.Н. Бурыкина, Н.М. Файзулина // Проблемы репродукции – 2012. – Т.8. – N.2. – С.42 – 48.
69. Савельева, Г.М. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки. Современное состояние вопроса / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, С.А. Капранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – № 59 (2). – С. 81 – 87.

70. Савельева, Г.М. Эндоскопическая миомэктомия: за и против / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, В.Г. Бреусенко // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2007. – Т.6. – №1. – С. 57 – 60.
71. Сахаутдинова, И. В. Эмболизация маточных артерий – органосохраняющий метод лечения миомы матки / И. В. Сахаутдинова, Л. В. Адамян, С. А. Мышенкова // Пермский медицинский журнал. – 2006. – Т. 23. – № 3. – С. 126 – 135.
72. Сидорова, И.С. Клинико-морфологические параллели и молекулярные механизмы стромальнопаренхиматозных взаимоотношений при миоме матки / И.С. Сидорова, Е.А. Коган, А.Л. Унанян // Молекулярная медицина. – 2009. – №1. – С. 9 –15.
73. Синчихин, С. П. Консервативная монотерапия пациенток с миомой матки / С. П. Синчихин, О. Б. Мамиев, Л. В. Степанян // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 5. – С. 79 – 83.
74. Ситкин, И. И. Эмболизация маточных артерий – эффективный и безопасный метод лечения миомы матки / И.И. Ситкин // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 6. – С. 11– 16.
75. Случай разрыва матки во время беременности после консервативной миомэктомии без ушивания матки в анамнезе / Ю.Э. Ушаков, А. К. Пругло, В.С. Будак [и соавт.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т.16. – № 2. – Ч.2. – С. 166 – 168.
76. Современные аспекты роста миомы матки / С.Н. Буянова, Н.В. Юдина, С.А. Гукасян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 12 (4). – С. 42 – 48.
77. Современные возможности диагностики и лечения миом матки / У.Р. Хамадянов, Т.П. Кулешова, М.Л. Сибеева [и соавт.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5. – № 3. – С. 40 – 44.

78. Сосин, С.А. Эмболизация маточных артерий как метод лечения лейомиомы матки. Эффективность и безопасность / С.А. Сосин, И.Е. Зазерская // Трансляционная медицина. – 2011. – № 6. – С. 20 – 22.
79. Спонтанный разрыв матки в родах после лапароскопической миомэктомии / А.Н. Стрижаков, П. В. Буданов, А.И. Давыдов, М.В. Рыбин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – №. 5. – С. 79 –82
80. Стрижаков, А.Н. Доброкачественные заболевания матки // А.И. Давыдов, В.М. Пашков В.А. Лебедев – М.: ГЭОТАР – Медиа., 2011–288 с.
81. Тихомиров, А. Л. Современное органосохраняющее лечение миомы матки / А. Л. Тихомиров, Г. П. Гришин, Д. М. Лубнин // Consilium medicum. – 2008. – № 10 (6). – С. 19 – 23.
82. Тихомиров, А.Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения / А.Л. Тихомиров// Монография, М., 2013. – 319 с.
83. Тихомиров, А.Л. Новые возможности патогенетической терапии миомы матки / А.Л. Тихомиров // Гинекология. – 2013. – Т. 15. – № 3. – С. 67–69.
84. Ткаченко, Л.В. Профилактика постэмболизационного синдрома путем модификации метода эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки / Л. В. Ткаченко, Т. В. Горюнова // Сохранение и восстановление репродуктивного здоровья женщин: традиции и инновации: юбилейный сборник научных работ, посвященный 75-летию Волгоградского государственного медицинского университета и 30-летию кафедры акушерства и гинекологии факультета. – Волгоград, 2010. – С. 121 –125.
85. Толстолицкая, Е.А. Обоснование возможности сохранения репродуктивной функции у женщин, перенесших эмболизацию маточных артерий при миоме матки: автореф. дис. ... канд. мед.наук / Е. А. Толстолицкая. – Казань, 2013. – 22 с.
86. Трофимова, Т.Н. Опыт оценки состояния рубца на матке после миомэктомии различными хирургическими доступами с помощью магнитно-

резонансной томографии / Т.Н. Трофимова, А.К. Долинский, Е.А. Ярнова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т.LX. – В. специальный. – С. 92 – 93.

87. Ультразвуковая диагностика несостоятельного рубца на матке в отдаленном послеоперационном периоде / М.А. Чечнева, Л.И. Титченко, С.Н. Буянова [и соавт.] // SONOACE ULTRASOUND. – 2011. – № 22. – С.35– 39

88. Унанян, А. Л. Активный и неактивный аденомиоз: клинико - морфологические варианты развития, дифференцированный подход к терапии / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т.6. – №2. – С. 25-30.

89. Фаткуллин, И.Ф. Применение антипрогестинов для профилактики рецидивов после консервативной миомэктомии / И.Ф. Фаткуллин, А.Р. Баканова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 101 –104.

90. Хаитова, Д.Т. Возможности реализации репродуктивной функции женщин с миомой матки после эмболизации маточных артерий / Д. Т. Хаитова, Л. Ю. Давидян // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 76 – 85.

91. Хачатрян, А.С. Анализ ошибок и осложнений лечения миомы матки методом эмболизации маточных артерий: автореф. дис. ... канд. мед.наук / А. С. Хачатрян. – Москва, 2013. – 26 с.

92. Хачатрян, А.К. Интраоперационная и лапароскопическая эхография при хирургическом лечении миомы матки / А.К. Хачатрян, Г.В. Нанагюлян // Проблемы репродукции – 2009. – № 3. – С. 45 – 48.

93. Цыпурдеева, А.А. Модификация реконструктивно-пластических операций при миоме матки с целью улучшения исходов беременности / А.А. Цыпурдеева, А.К. Долинский // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т.LX. – В. специальный. – С. 98.

94. Шешукова, Н. А. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / Н.А. Шешукова, И.О.

Макаров, М.Н. Фомина //Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 16 – 20.

95. Шешукова, Н.А. Нарушения процессов регуляции ангиогенеза и склерозирования при гиперпластических процессах эндометрия / Н.А. Шешукова, И. О. Макаров, А. С. Федотова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. –Т. 6 – № 3. – С. 45 – 48.

96. Щукина, Н. А. Современный взгляд на диагностику и лечение эндометриоза / Н. А. Щукина, С. Н. Буянова // Русский медицинский журнал. – 2014. – №14. – С.1002 – 1005.

97. Эмболизация маточных артерий у пациенток с аденомиозом / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, С. А. Капранов [и соавт.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8. – № 5. – С. 49 – 54.

98. Эмболизация маточных артерий: новые технологии в лечении миомы матки / Н.С. Луценко, Н.С. Олейник, Д.Ю. Руденко [и соавт.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16. – № 2 – 1.– С. 134 –136.

99. Эмболизация маточных артерий: целесообразность применения у женщин с нереализованной репродуктивной функцией / А. И. Ищенко, С. А. Мышенкова, Е.Н. Жуманова [и соавт.] // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2. – № 1. – С. 26 – 30.

100. Эффективность эмболизации маточных артерий (ЭМА) в комплексном лечении аденомиоза / Г. М., Савельева, В. Г. Бреусенко, С. А. Капранов [и соавт.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – №. 4. – С. 91 –7.

101. Эффективность эмболизации маточных артерий при миоме матки у пациенток с различными вариантами кровоснабжения органов малого таза / Д.Г. Арютин, В. Б. Аксенова, А.С. Краснова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2008. – № 3. – С. 6 – 8.

102. A case of disseminated peritoneal leiomyomatosis after two laparoscopic procedures due to uterine fibroids / M. Ciebiera, A. Słabuszewska-Józwiak, K.

Zaręba [et al.] // *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* – 2017. – V.12. – N.1. – P. 110–114.

103. A comparison of combined laparoscopic uterine artery ligation and myomectomy versus laparoscopic myomectomy in treatment of symptomatic myoma / S. Alborzi, E. Ghannadan, S. Alborzi, M. Alborzi // *Fertil Steril.* – 2009. – V.92 – P.742–747.

104. A genome-wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids / P.C. Cha, A. Takahashi, N. Hosono [et al.] // *Nat Genet.* – 2011. – V. 43. – N.5. – P.447– 450.

105. Ahdad-Yata, N. Fertility after hysteroscopic resection of submucosal myoma in infertile women / N. Ahdad-Yata, H. Fernandez, A. Nazac // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2016. – V. 45. – N. 6. – P. 563–70.

106. Aliakparov, M.T. Results of uterine artery embolization in the treatment of symptomatic uterine myoma / M.T. Aliakparov, B.Kh. Abishev, D.M. Tazhibayev // *Vestn Rentgenol Radiol.* – 2014. – V.6. – N. 29 – 32.

107. A multi-centre retrospective cohort study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids. The HOPEFUL study / A. Hirst, S. Dutton, O. Wu [et al.] // *Health Technol Assess.* – 2008. – V.12. – N.5. – P. 1 – 248.

108. A new type of absorbable barbed suture for use in laparoscopic myomectomy / R. Angioli, F. Plotti, R. Montera [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2012. – V.117. – N. 3. – P. 220 – 223.

109. A randomised trial of treating fibroids with either embolisation or myomectomy to measure the effect on quality of life among women wishing to avoid hysterectomy (the FEMME study): study protocol for a randomised controlled trial / K. McPherson, I. Manyonda, M.A. Lumsden [et al.] // *Trials.* – 2014. – V. 29. – N.15. – P. 468.

110. A randomized prospective trial of the postoperative quality of life between laparoscopic uterine artery ligation and laparoscopy-assisted vaginal hysterectomy

- for the treatment of symptomatic uterine fibroids: clinical trial design / H.S. Kim, J.W. Kim, M.K. Kim [et al.] // *Trials*. – 2009. – N. 29. – P. 10 – 8.
111. Adenomyosis: from the sign to the diagnosis. Imaging, diagnostic pitfalls and differential diagnosis: a pictorial review / A.L. Valentini, S. Specca, B. Gui [et al.] // *Radiol Med*. – 2011. – V.116. – N.8. – P.1267-87.
112. Agdi, M. Minimally invasive approach for myomectomy / M. Agdi, T. Tulandi // *Semin Reprod Med*. – 2010. – V.28. – N.3. – P. 228 – 34.
113. Al-Talib, A. Factors contributing to failure of laparoscopic myomectomy / A. Al-Talib // *Surg Technol Int*. – 2013. – V.23. – P.149 – 151.
114. Altered apoptosis and proliferation in endometrial stromal cells of women with adenomyosis / J.H. Yang, M.Y. Wu, C.D. Chen [et al.] // *Hum Reprod*. – 2007 – V.22. – N.4 – P. 945-52.
115. Alternative therapies in management of leiomyomas / A. Patel, M. Malik, J. Britten [et al.] // *Fertil Steril*. – 2014. – V.102. – N. 3. – P. 649 – 55.
116. Alternatives to surgery for the treatment of myomas / F. Ciolina, L. Manganaro, R. Scipione [et al.] // *Minerva Ginecol*. – 2016. – V. 68. – N. 3. – P. 364 – 79.
117. Andreotti, R.F. Practical applications of 3D sonography in gynecologic imaging / R.F. Andreotti, A.C. Fleischer // *Radiol Clin North Am*. – 2014. – V.52 – P.1201–1213.
118. Anomalous ovarian artery vascularisation of a large uterine fibroid: successful embolization / P. Riu, C. Vallone, G. Rigon, F. Signore // *BMJ Case Rep*. – 2013. – V.29 – P.2013.
119. Ardovino, M. Bidirectional barbed suture in laparoscopic myomectomy: clinical features / M. Ardovino [et al.] // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* – 2013. – V.23. – N.12. – P.1006 – 1010.
120. Assessment of ovarian reserve with anti-müllerian hormone: a comparison of the predictive value of anti-müllerian hormone, follicle-stimulating hormone,

inhibin B, and age / R.M. Riggs, E.H. Duran, M.W. Baker [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. 2008. – V.199. – N.2. – P.202-10.

121. Association between patient characteristics and treatment procedure among patients with uterine leiomyomas / B.J. Borah, S.K. Laughlin-Tommaso, E.R. Myers [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2016. – V. 127. – N.1. – P. 67 – 77.

122. Baranov, V.S. Comparative system genetics view of endometriosis and uterine leiomyoma: Two sides of the same coin? *Systems Biology in Reproductive Medicine* / V.S. Baranov, T.E. Ivaschenko, M.I. Yarmolinskaya // 2016. – V.62. – N.2. – P. 93–105.

123. Barbed compared with standard suture: effects on cellular composition and proliferation of the healing wound in the ovine uterus / J.I. Einarsson, K.A. Vonnahme, E.M. Sandberg, A.T. Grazul-Bilska // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2012. – V. 91. – N.5. – P. 613 – 619.

124. Barbed versus traditional sutures: closure time, cost, and wound related outcomes in total joint arthroplasty / E.L. Smith, S.T. DiSegna, P.Y. Shukla, E.G. Matzkin // *J Arthroplasty*. – 2014. – V. 29. – N. 2. – P. 283 – 87.

125. Benagiano, G. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis / G. Benagiano, I. Brosens, M. Habiba // *Hum. Reprod. Update*. – 2014. – V. 20. – N.3. – P.386–402.

126. Benagiano, G. The History of Endometriosis / G. Benagiano, I. Brosens, D. Lippi // *Gynecol Obstet Invest*. – 2014. – V. 78 – N.1 – P.1-9.

127. Benefit of uterine artery ligation in laparoscopic myomectomy / J.H. Bae, G.O. Chong, W.J. Seong [et al.] // *Fertil Steril*. – 2011. – V.95. – P.775–778.

128. Bidirectional barbed suture in laparoscopic myomectomy: clinical features / M. Ardovino, M.A. Castaldi, F. Fraternali [et al.] // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. – 2013. – V.23. – N.12. – P.1006-1010.

129. Body weight gain during adulthood and uterine myomas: Pró-Saúde Study / L. Boclin Kde, F.P. Torres, E. Faerstein // *Rev Saude Publica*. – 2015. – V. 49. – S0034 –89102015000100604.

130. Brazert, M. Applicability of selective progesterone receptor modulators in the treatment of uterine leiomyomata and their future role in the field of gynecology / M. Brazert, M.P. Korman, L.A. Pawelczyk // *Ginekol Pol.* – 2013. – V. 84. – N.9. – P. 794 – 800.
131. Cañete Palomo, M.L. Management of fibroids / M.L. Cañete Palomo, N.R. Martín // *Med Clin (Barc).* – 2013. – V. 141. – N.1. – P. 55 – 61.
132. Carneiro, M.M. Stem cells and uterine leiomyomas: What is the evidence? / M.M. Carneiro // *JBRA Assist Reprod.* – 2016. – V.20. – N. 1. – P. 33 – 7.
133. Changes of plasma vascular endothelial growth factor level after uterine artery embolisation for leiomyomata / T. Takeda, K. Osuga, K. Morishige [et al.] // *BJOG.* – 2005. – V.112. – N.10. – P.1437 – 1439.
134. Chao, H.T., Fertility outcomes after uterine artery occlusion in the management of women with symptomatic uterine fibroids / H.T. Chao, P.H. Wang // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2014. – V.53 – N.1. – P.1-2.
135. Characteristics indicating adenomyosis coexisting with leiomyomas: a casecontrol study / F.A. Taran, A.L. Weaver, C.C. Coddington [et al.] // *Hum Reprod.* – 2010. – V.25. – N.5. –P. 1177 – 1182.
136. Chen, C.Y. A mathematical model of the growth of uterine myomas / C.Y. Chen, J.P. Ward // *Bull Math Biol.* – 2014. – V.76. – N.12. – P.3088 – 121.
137. Chittawar, P.B. Review of nonsurgical/minimally invasive treatments and open myomectomy for uterine fibroids / P.B. Chittawar, M.S. Kamath // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* – 2015. – V.27. – N.6. – P. 391–397.
138. Clinical Presentation of Uterine Fibroids in Nnewi, Nigeria: A 5-year Review / C. Ezeama, J. Ikechebelu, N.J. Obiechina [et al.] // *Ann Med Health Sci Res.* – 2012. –V.2. – N.2. – P. 114 – 8.
139. Clinical limitations of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification of uterine fibroids / S.K. Laughlin-Tommaso, G.K. Hesley, M.R. Hopkins [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2017. – V.139. – N. 2. – P.143–148.

140. Clinical and morphological parallels and molecular aspects of the morphogenesis of adenomyosis / E.A. Kogan, A.L. Unanian, T.A. Demura [et al.] // *Arkh Patol.* – 2008. – V.70 – N.5. – P.8-12.
141. Closon, F. Uterine myomata: Organ-preserving surgery / F. Closon, T. Tulandi // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2016. – N. 35. – P. 30 – 6.
142. Comment on "Oestrogen-induced angiogenesis and implantation contribute to the development of parasitic myomas after laparoscopic morcellation // O.A. Mynbaev, A. Malvasi, S.S. Simakov [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2017. – V.20. – N.15 (1). – P. 54.
143. Comparative outcomes of hysteroscopic examinations performed after uterine artery embolization or laparoscopic uterine artery occlusion to treat leiomyomas / D. Kuzel, M. Mara, P. Horak [et al.] // *Fertil Steril.* – 2011. – V. 95. – N.6. – P. 2143 – 5.
144. Comparison between unidirectional barbed and polyglactin 910 suture in vaginal cuff closure in patients undergoing total laparoscopic hysterectomy/ F. Morgan-Ortiz, J.O. Contreras-Soto, J.M. Soto-Pineda [et al.] // *Surg Technol Int.* – 2013. – V.23. – P. 143 – 148.
145. Comparison of the inhibitory effect of gonadotropin releasing hormone (GnRH)agonist, selective estrogen receptor modulator (SERM), antiprogestosterone on myoma cell proliferation in vitro / Y.J. Chung, B. Chae, S.H. Kwak [et al.] // *Int J Med Sci.* – 2014. – V.11. – N.3. – P. 276 – 281.
146. Comparison of the perinatal outcomes after laparoscopic myomectomy versus abdominal myomectomy / M. Fukuda, T. Tanaka, M. Kamada [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* – 2013. – V.76. – P. 203e8.
147. Complication rates and effectiveness of uterine artery embolization in the treatment of symptomatic leiomyomas: a systematic review and meta-analysis / S.S. Toor, A. Jaber, D.B. Macdonald [et al.] // *American Journal of Roentgenology.* – 2012. – V.199. – N.5. – P.1153–1163.

148. Complications and reinterventions in uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: a literature review and meta-analysis / J. Martin, K. Bhanot, S. Athreya // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2013. – V. 36. – N.2. – P. 395 – 402.
149. Complications of uterine fibroids and their management, surgical management of fibroids, laparoscopy and hysteroscopy versus hysterectomy, haemorrhage, adhesions, and complications / L. Mettler, T. Schollmeyer, A. Tinelli [et al.] // *Obstet Gynecol Int.* – 2012. – V. Article ID 791248. – 8 p.
150. Contribution of contrast-enhanced ultrasound with Sonovue to describe the microvascularization of uterine fibroid tumors before and after uterine artery embolization / M. Henri, E. Florence, B. Aurore [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2014. – N.181. – P. 104–10.
151. Controlled-release oxycodone improves pain management after uterine artery embolisation for symptomatic fibroids / G.M. Freire, R.N. Cavalcante, J.M. Motta-Leal-Filho [et al.] // *Clin Radiol.* – 2017. – V.72. – N.5. – P. 428. – 428.
152. De La Cruz, M.S. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment / M.S. De La Cruz, E.M. Buchanan // *Am Fam Physician.* – 2017. – V.95. – N.2. – P. 100 – 107.
153. Desai, P. Fibroids, infertility and laparoscopic myomectomy / P. Desai, P. Patel // *J. Gynec. Endosc. Surg.* – 2011. – N 2. – P. 36 – 42.
154. Differences in the clinical phenotype of adenomyosis and leiomyomas: a retrospective, questionnaire-based study / B. Boeer, M. Wallwiener, J. Rom [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2014 – V.289. – N.6. – P.1235-9.
155. Donnez, J., Uterine fibroid management: from the present to the future / J. Donnez, M. Dolmans // *Hum Reprod Update.* – 2016. – V.22. – N.6. – P. 665–86.
156. Duhan, N. Advances in management of uterine myomas / N. Duhan // *Front Biosci (Elite Ed).* – 2013. – V.1. – N. 5. – P.12–22.
157. Duhan, N. Current and emerging treatments for uterine myoma - an update / N. Duhan // *Int J Womens Health.* – 2011. – V.3. – P. 231 – 41.

158. Early-stage morphological observations of myoma and myometrium after laparoscopic uterine artery occlusion treatment / Z.P. Cheng, X. Tao, J. Gong [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2009. – V.145. – N. 1. – P. 113-116.
159. Efficacy of combined laparoscopic uterine artery occlusion and myomectomy via minilaparotomy in the treatment of recurrent uterine myomas / W.M. Liu, P.H. Wang, C.S. Chou // *Fertil Steril.* – 2007. – V.87. – P.356–361.
160. Einarsson, J.I. Barbed compared with standard suture: effects on cellular composition and proliferation of the healing wound in the ovine uterus / J.I. Einarsson [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2012. – V.91. – N.5 – P. 613-619.
161. Modern Myoma Treatment in the Last 20 Years: A Review of the Literature. El-A. Balat, R.L. DeWilde, I. Schmeil [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2018. – V.24. – P. 4593875.
162. EMAS position statement: management of uterine fibroids / F.R. Pérez-López, L. Ornat, I. Ceausu [et al.] // *Maturitas.* – 2014. – V. 79. – N.1. – P.106 – 16.
163. Mara, M. Embolization of uterine fibroids from the point of view of the gynecologist: pros and cons / M. Mara, K. Kubinova // *Int J Womens Health.* – 2014. – V. 20. – N.6. – P. 623-9.
164. Evaluation of uterine artery recanalization and Doppler parameters after bilateral uterine artery ligation in women with postpartum hemorrhage / M. Kaplanoglu, A. Karateke, B. Un [et al.] // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – V.15 – N. 8 (5) – P.7823-9.
165. Exacoustos, C. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis / C. Exacoustos, L. Manganaro, E. Zupi // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – V. 28 – N.5. – P.655-681.
166. Fertility after uterine artery embolization for symptomatic multiple fibroids with no other infertility factors / A. Torre, A. Fauconnier, V. Kahn [et al.] // *Eur Radiol.* – 2017. – V. 27. – N.7. – P. 2850-2859.

167. Fertility and pregnancy outcomes after uterine artery occlusion with or without myomectomy / K.M. Chang, M.J. Chen, M.H. Lee [et al.] // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2012. – V.51 – N.3. – P. 331-5.
168. Fibroid interventions: reducing symptoms today and tomorrow: extending generalizability by using a comprehensive cohort design with a randomized controlled trial / A.M. Abd Elmagied, L.E. Vaughan, A.L. Weaver [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – V.215. – N.3. – P. 338.e1–338.e18.
169. Fibroids: diagnosis and management / M.A. Lumsden, I. Hamoodi, J. Gupta, M. Hickey // *BMJ.* – 2015. – V.351. – P. 4887.
170. Fuldeore, M.J. Patient-reported prevalence and symptomatic burden of uterine fibroids among women in the United States: findings from a cross-sectional survey analysis / M.J. Fuldeore, A.M. Soliman // *Int J Womens Health.* – 2017. – V. 7. – N.9. – P. 403 – 411.
171. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: part II – endometriosis / C.B. Tempfer, M. Simoni, B. Destenaves, B.C. Fauser // *Hum. Reprod. Update.* – 2009. – V.15 N.1. – P. 97–118.
172. Garcia, L. Adenomyosis: review of the literature / L. Garcia, K. Isaacson // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2011. – V.18. – N.4. – P.428 - 437.
173. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications / P. Ciarmela, M.S. Islam, F.M. Reis [et al.] // *Hum Reprod Update* – 2011. – V.17. – N.6. – P.772 – 790.
174. Guo, S.W. The association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving dioxin detoxification enzymes: a systematic review / S.W. Guo // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2006. – 1. – V.124. – N.2. – P.134–143.
175. Hamoda, H. Intermediate and long-term outcomes following uterine artery fibroid embolization / H. Hamoda, L. Pepas, F. Tasker // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* – 2015. – V.191. – P. 33–38.

176. He, J. Research on ovary blood flow before and after uterine artery embolization with the application of color doppler blood imaging / J. He, G. Yan // *J Reprod Med.* – 2015. – V. 60. – N.11 – 12. – P. 513 – 20.
177. Hickey, M. What is the place of uterine artery embolisation in the management of symptomatic uterine fibroids? / M. Hickey, I. Hammond // *Aust N. Z. J. Obstet Gynaecol.* – 2008. – V. 48. – N. 4. – P. 360– 8.
178. Holub, Z. Laparoscopic uterine artery occlusion versus uterine fibroid embolization / Z. Holub, M. Mara, J. Eim // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2007. – V. 96. – N.1. – P. 44 – 5.
179. Huang, P.C. Association between phthalate exposure and glutathione S-transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma and endometriosis / P.C. Huang, E.M. Tsai, W.F. Li // *Hum Reprod.* – 2010. – V.25. – N.4. – P. 986–994.
180. Huber, P.C. Glutathione and related enzymes: biological roles and importance in pathological processes / P.C. Huber, W.P. Almeida, A. Fatima // *Quim Nova.* – 2008. – V.31. – P.1170–1179.
181. Hysteroscopy after uterine fibroid embolization: evaluation of intrauterine findings in 127 patients / M. Mara, P. Horak, K.Э. Kubinova [et al] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2012. – V. 38. – N.5. – P. 823 –31.
182. Ikhen, D.E. Literature review on the role of uterine fibroids in endometrial function / D.E. Ikhen, S.E. Bulun // *Reprod Sci.* – 2018. – V. 5. – P. 635-643.
183. Immune-endocrine interactions in endometriosis / H. Cakmak, O. Guzeloglu-Kayisli, U.A. Kayisli, A. Arici // *Front Biosci (Elite Ed).* – 2009. – V.1. – N.1. – P. 429-43.
184. Impact of null genotypes of GSTT1 and GSTM1 with uterine leiomyoma risk in Iranian population / S.S. Mostafavi, A. Ebrahimi, S.M. Sadat [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2016. – V. 42. – N.4. – P. 434 – 9.
185. Impact of pelvic magnetic resonance imaging findings in the indication of uterine artery embolization in the treatment of myoma / N.M. Brito Pires., E.T. Godoi, D.C. Oliveira [et al.] // *Ginekol Pol.* – 2017. – V. 88. – N. 3. – P. 129 –133.

186. Improved infarction rates in fibroids after the introduction of contrast-enhanced ultrasound during uterine artery embolization / E.J. Dorenberg, P.K. Hol, J.A. Jakobsen, E. Ring // *Acta Radiol.* – 2012. V.1. – N.53 (1). – P. 34-8.
187. Ineffectiveness of magnetic resonance imaging enhancement to predict fibroid volume reduction after uterine artery embolization / G. Bao, L. Hu, H.W. Charles [et al.] // *Proc (Bayl Univ Med Cent).* – 2017. – V. 30. – N 3. – C. 259 – 261.
188. Interest of uterine artery embolization with gelatin sponge particles prior to myomectomy for large and/or multiple fibroids / N. Butori, H. Tixier, L. Filipuzzi [et al.] // *Eur J Radiol.* – 2011. – V.79. – N.1. – P. 1 – 6.
189. Is adenomyosis associated with menorrhagia? / J. Naftalin, W. Hoo, K. Pateman [et al.] // *Hum Reprod.* – 2014. – V.29. – N (3). – P. 473-9.
190. Is uterine artery embolization for patients with large myomas safe and effective? A retrospective comparative study in 323 patients / H.J. Choi, G.S. Jeon, M.D. Kim [et al.] // *J Vasc Interv Radiol.* – 2013. – V. 24. – N. 6. – P. 772 – 8.
191. Kan, H.P. Null genotypes of GSTM1 and GSTT1 contribute to male factor infertility risk: A meta-analysis / H.P. Kan, F.L. Wu, W.B. Guo // *Fertil. Steril.* – 2013. – V.99. – N.3. – P.690–696.
192. Katsumori, T. First Versus Second Uterine Artery Embolization for Symptomatic Leiomyoma / T. Katsumori, H. Miura, S. Asai // *AJR Am J Roentgenol.* – 2017. – V. 209. – N (3) – P. 684-689.
193. Kaump, G.R. The impact of uterine artery embolization on ovarian function / G.R. Kaump, J.B. Spies // *J Vasc Interv Radiol* – 2013. – V.24. – P. 459–467.
194. Khan, A.T. Uterine fibroids: current perspectives / A.T. Khan, M. Shehmar, J.K. Gupta // *Int J Womens Health.* – 2014. – V. 29. – N.6. – P.95 –1.
195. Khaund, A., Impact of fibroids on reproductive function / A. Khaund, M.A. Lumsden // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* – 2008. – V. 22. – P. 749 –76.
196. Knapp, P., Molecular and cytogenetic evidence for the development of fibroids / P. Knapp, A. Chabowski // *Postepy Hig Med Dosw (Online).* – 2012. – V.30. – N.66. – P. 23-32.

197. Kahn, V. Uterine artery embolization for myomas treatment / V. Kahn, J.P. Pelage, H. Marret // *Presse Med.* – 2013. – V. 42. – N.7– 8. – P. 1127 – 32.
198. Kohi, M.P. Updates on Uterine Artery Embolization / M.P. Kohi, J.B. Spies // *Semin Intervent Radiol.* – 2018. – V.35. – N.1. – P.48-55.
199. Kröncke, T.J. Imaging before and after uterine artery embolization /T.J. Kröncke // *Radiologe.* – 2008. – V.48. – N.7. – P. 639 – 48.
200. Laparoscopic myomectomy / R.A. Stoica, I. Bistriceanu, R. Sima [et al.] // *J Med Life.* – 2014. – V.7. – N.4. – P.522–524.
201. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact on markers of ovarian reserve / R. Arthur, J. Kachura, G. Liu [et al.] // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2014. – V. 36. – N.3. – C. 240 – 247.
202. Laparoscopic myomectomy: a 6-year follow-up single-center cohort analysis of fertility and obstetric outcome measures / T.S. Bernardi, M.P. Radosa, A. Weisheit [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2014. – V.290. – P. 87e91.
203. Laparoscopic occlusion of uterine vessels for the treatment of symptomatic fibroids: Initial experience and comparison to uterine artery embolization / K. Hald, A. Langebrekke, N.E. Klow [et al.] // *YMOB.* – 2004. – V.190 – P.37–43.
204. Laparoscopic temporary clipping of uterine artery during laparoscopic myomectomy / G. Vercellino, E. Erdemoglu, A. Joe [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2012. – V. 286. – N. 5. – P. 1181– 1186.
205. Laparoscopy or laparotomy as the way of entrance in myoma enucleation / C. Cezar, S. Becker, A. di Spiezio Sardo // *Arch Gynecol Obstet.* – 2017. –V. 296. – N.4. – C. 709 – 720.
206. Laparoscopy vs minilaparotomy in women with symptomatic uterine myomas; a prospective randomized study / E. Cicinelli, R. Tinelli, G. Colafiglio, N. Saliani // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* – 2009. – V.16. – N.4. – P. 422 – 426.
207. Legendre, G. The place of myomectomy in woman of reproductive age / G. Legendre, J.L. Brun, H. Fernandez // *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* – 2011. – V.40. – N.8. – P.875 – 884.

208. Leiomyoma infarction after uterine artery embolization: influence of embolic agent and leiomyoma size and location on outcome / E.A. Lacayo, D.L. Richman, M.R. Acord [et al.] // *J Vasc Interv Radiol.* – 2017. – V. 28. – N.7. – P. 1003 – 1010.
209. Lethaby, A. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas) / A. Lethaby, B. Vollenhoven // *Clin Evid (Online).* – 2011. – V.11. – P. 0814.
210. Lethaby, A. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids (Review) / A. Lethaby, B. Vollenhoven, M.C. Sowter // *The Cochrane Library.* – 2011. – Issue. 1. – 98 p.
211. Leyendecker, G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair / G. Leyendecker, L. Wildt, G. Mall // *Arch Gynecol Obstet.* – 2009. – V. 280. – N 4. – P.529 - 538.
212. Limits and complications of laparoscopic myomectomy: which are the best predictors? A large cohort single-center experience / C. Saccardi, S. Gizzo, M. Noventa [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2014. – V.290. – N.5. – P.951– 956.
213. Long unidirectional barbed suturing technique with extracorporeal traction in laparoscopic myomectomy / Y. Aoki, I. Kikuchi, J. Kumakiri [et al.] // *BMC Surg.* – 2014. – V.27. – N. 14. – 84.
214. Long-term risk of fibroid recurrence after laparoscopic myomectomy / M.P. Radosa, Z. Owsianowski, A. Mothes [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2014. – V.180. – P.35 – 39.
215. Manyonda, I.T. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life-results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial / I.T. Manyonda, M. Bratby, J.S. Horst [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2012. – V.35. – N.3. – P. 530– 536.
216. Markowski, D.N. Genetic alterations in uterine fibroids – a new direction for pharmacological intervention? / D.N. Markowski, C. Holzmann, J. Bullerdiek // *Expert Opin Ther Targets.* – 2015. – V.19. – N. 11. – P.1485 – 94.

217. McLucas, B. Combined myomectomy and uterine artery embolization / B. McLucas, W.D. Voorhees 3rd // *Minim Invasive Ther Allied Technol.* – 2014. – V.23. – N.6. – P. 361–5.
218. McLucas, B. Fertility after uterine artery embolization: a review / B. McLucas, W.D.3rd Voorhees, S. Elliott // *Minim Invasive Ther Allied Technol.* – 2016. – V. 25. – N. 1. – P. 1-7.
219. McLucas, B. Pregnancy following uterine artery embolization: an update // B. McLucas / *Minim Invasive Ther Allied Technol.* –2013. – V.22. – N.1. – P. 39 –44.
220. McLucas, B. The effectiveness of combined abdominal myomectomy and uterine artery embolization / B. McLucas, W.D. Voorhees 3rd // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2015. – V.130. – N. 3. – P. 241– 3.
221. McWilliams, M.M. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology. / M.M. McWilliams, V.M. Chennathukuzhi // *Semin Reprod Med.* – 2017. – V.35. – N.2. – P. 181-189.
222. MicroRNAs in the development and pathobiology of uterine leiomyomata: does evidence support future strategies for clinical intervention? / A.E. Karmon, E.R. Cardozo, B.R. Rueda [et al.] // *Hum Reprod Update.* – 2014. – V. 20. – N.5. – P. 670– 87.
223. Minimally Invasive Approaches to Myoma Management / J.A. Gingold, N.A. Gueye,T. Falcone // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2018. – V.25. – N.2. – P. 237– 250.
224. Minimally invasive procedures in the management of uterine fibroids / P. Szkodziak, F. Szkodziak, K. Trzeciak [et al.] // *Prz Menopauzalny.* –2017. – V.16 – N.4 – P.122-125.
225. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids / P. Bhawe Chittawar, S. Franik, A.W. Pouwer [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – V.10. – C. 004638.

226. Molecular and clinical attributes of uterine leiomyomas / D. Dvorská, D. Braný, Z. Danková [et al.] // *Tumour Biol.* – 2017. – V. 39. – N.6. – P.1010428317710226.
227. Moya, A.P. Barbed sutures in body surgery / A.P. Moya // *Aesthet Surg J.* – 2013. – V.33. – N. 3. – P.57S –71S.
228. MRI appearances of benign uterine disease / S. Sudderuddin, E. Helbren, M. Telesca [et al.] // *M Clin Radiol.* – 2014 – V.69 – N.11. – P.1095-104.
229. MRI assessment of uterine artery patency and fibroid infarction rates 6 months after uterine artery embolization with nonspherical polyvinyl alcohol / R. Das, M. Gonsalves, I. Vlahos [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2013. – V.36. – N.5. – P.1280-7.
230. Myoma expulsion after uterine embolization / M.Jr. Redecha, K. Holoman, V. Jovarka [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2009. – V.280. – N.6. – P.1023–1024.
231. Nguyen, M. S. Adenomyomatosis / M.S. Nguyen, S. Voci // *Ultrasound Q.* – 2013. – V. 29. 3. – P. 215-217.
232. Nishida, M. Conservative surgical management for diffuse uterine adenomyosis / M. Nishida, K. Takano, Y. Arai [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – V. 94 – N 2. – P.715-719.
233. Nohuz, E. An original and effective technique to improve exposure in open surgery / E. Nohuz, G. Chêne // *Gynecol Surg.* – 2017. – V. 4. – N.1. – P. 10.
234. Nonsurgical Alternatives for Uterine Fibroids / E. Zupi, G. Centini, L. Sabbioni [et al.] // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2016. – V.34 – P.122-31.
235. Obstetric outcomes after uterine myomectomy: Laparoscopic versus laparotomic approach / M.S. Kim, Y.K. Uhm, J.Y. Kim [et al.] // *Obstet Gynecol Sci.* – 2013. – V.56. – N.6. – 375 – 381.
236. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases / P. Capmas, A.G. Pourcelot, E. Giral [et al.] // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2016. – V. 45. – N.5. – C.445 – 50.

237. Ouldamer, L. Myomas management, alternatives to hysterectomy and myomectomy: what can we propose? / L. Ouldamer, I. De Jesus // Presse Med. – 2013. – V. 2. – N. 7-8. – P. 1113 – 6.
238. Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results / V. Froeling, K. Meckelburg, N.F. Schreiter [et al.] // Eur J Radiol. – 2013. – V.82 – N.12. – 2265-9.
239. Ovarian artery embolization in patients with collateral supply to symptomatic uterine leiomyomata / C. Scheurig-Muenkler, A. Poellinger M. Wagner [et al.] // Cardiovasc Intervent Radiol. – 2011. – V.34. – N.6. – P.1199-207.
240. Ovarian function after uterine artery embolization and hysterectomy / S. Healey, K. Buzaglo, L. Seti [et al.] // J Am Assoc Gynecol Laparosc. –2004. – V.11. – N. 3. – P.348 –52.
241. Oxytocin infusion in laparoscopic myomectomy may decrease operative blood loss / C.J. Wang, C.L. Lee, L.T. Yuen [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2007. – V.14 – N.2. – P. 184–188.
242. Parker, W. H. Uterine myomas: management /W.H. Parker // Fertil. Steril. – 2007. – V.88. – P.255 – 271.
243. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids / A. Lethaby, L. Puscasiu, B. Vollenhoven // Cochrane Database Syst Rev. 2017. – V.15. – N.11. – CD000547.
244. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis / N. Di Donato, G. Montanari, A. Benfenati [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – V. 181. – P. 289 - 293.
245. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women / A. Zimmermann, D. Bernuit, C. Gerlinger [et al.] // BMC Womens Health. – 2012. – V.12. – P.6.

246. Quality assessment of pelvic ultrasound for uterine myoma according to the CNGOF guidelines / D. Perrot, H. Fernandez, J.M. Levailant [et al.] // J Gynecol Obstet Hum Reprod. – 2017. – V. 46. – N.4. – P.317 – 321.
247. Risk factors for uterine rupture after laparoscopic myomectomy / W.H. Parker, J. Einarsson, O. Istre, J.B. Dubuisson // J Minim Invasive Gynecol – 2010. – V. 17. – P.551–554.
248. Robotic-Assisted Laparoscopic vs Abdominal and Laparoscopic Myomectomy: Systematic Review and Meta-Analysis / J. Pundir, V. Pundir, R. Walavalkar [et al.] // J Minim Invasive Gynecol. – 2013. – V.20 – N.3. – P.335 – 345.
249. Role of uterine artery Doppler in the management of uterine leiomyoma by arterial embolization // N.N. Naguib, N.E. Nour-Eldin, F. Serag-Eldin [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2012. – V.40 – N.4. – P.452-8.
250. Rosen, A.D. New and emerging uses of barbed suture technology in plastic surgery / A.D. Rosen // Aesthet Surg J. – 2013. – V.33. – N.3. – P. 90S – 95S.
251. Roy, R. Possible aggravating impact of gene polymorphism in women with endometriosis / R. Roy, G.S. Baludu, B. S. Reddy // Indian J. Med. Res. – 2009. – V.129 – P.395–400.
252. Safety and effectiveness of UFE in fibroids larger than 10 cm / V. Bérczi, É. Valcseva, D. Kozics, [et al.] // CardioVascular and Interventional Radiology. – 2015. – V.38 – N.5 – P.1152–1156.
253. Safety and efficacy of unidirectional barbed suture in mini-laparotomy myomectomy / M.C. Huang, C.H. Hsieh, T.H. Su [et al.] // Taiwan J Obstet Gynecol. – 2013. – V.52. – N.1. – P.53 –5.
254. Salama, S.S. Uterine fibroids and current clinical challenges / S.S. Salama, G.S. Kılıc // J Turk Ger Gynecol Assoc. – 2013. – V.14. – P. 40 – 45.

255. Sami Walid, M. The role of laparoscopic myomectomy in the management of uterine fibroids / M. Sami Walid, R.L. Heaton // *Curr Opin Obstet Gynecol.* – 2011. – V. 23. – P. 273 – 277.
256. Seifer, D.B. Age-specific serum anti-müllerian hormone values for 17120 women presenting to fertility centers within the United States / D.B. Seifer, V.L. Baker, B. Leader // *Fertil Steril.* – 2011. – V.95 – N.2 – P.747-50.
257. Shrestha, A. Risk factors for adenomyosis / A. Shrestha // *J. Nepal Health Res Counc.* – 2012. – V.10. – N 22. – P. 229 - 233.
258. Shwayder, J. Imaging for Uterine Myomas and Anenmyosis / J. Shwayder, K. Sakhel // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2014. – N. 3. – P.362-76.
259. Specialty-Specific Values Affecting the Management of Symptomatic Uterine Fibroids / E.J. Keller, M. Crowley-Matoka, J.D. Collins [et al.] // *J Vasc Interv Radiol.* – 2017. – V.28. – N.3. – P. 420 – 428.
260. Spies, J.B. Current role of uterine artery embolization in the management of uterine fibroids // *Clinical Obstetrics and Gynecology.* – 2015. – V.59. – N.1 – P.93–102.
261. Spontaneous rupture of uterus in midtrimester pregnancy due to increased uterine pressure with previous laparoscopic myomectomy / M. Kiseli, H. Artas, F. Armagan [et al.] // *Int J Fertil Steril.* – 2013. – V.7. – N.3. – P.239. – 242.
262. Stromal fibroblast activation and their potential association with uterine fibroids (Review) / L.H. Zheng, F.F. Cai, I. Ge [et al.] // *Oncol Lett.* – 2014. – V.8. – N.2. – P.479 – 486.
263. Styer, A.K. The Epidemiology and Genetics of Uterine Leiomyoma / A.K. Styer, B.R. Rueda // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2015. – S1521–6934:00232–1.
264. Submucous myomas: a new presurgical classification to evaluate the viability of hysteroscopic surgical treatment—preliminary report / R.B. Lasmar, P.R. Barrozo, R. Dias, M.A. Oliveira // *J Minim Invasive Gynecol* – 2005. – V.12. – P.308–311.

265. Submucosal fibroids becoming endocavitary following uterine artery embolization: risk assessment by MRI / S.K. Verma, D. Bergin, C.F. Gonsalves [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2008 – 190(5) – P.1220–1226.
266. Taran, F.A. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy / F.A. Taran, E.A. Stewart, S. Brucker // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2013. – V.73. – N.9. – P.924–931.
267. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion / Practice Committee of the American Society for Reproductive medicine // Fertil Steril. – 2012. – V.98. – N.6. – P.1407-15.
268. Thalluri, V. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment / V. Thalluri, K.P. Tremellen // Hum. Reprod. – 2012. – V. 27. – N.12. – P. 3487 - 3492.
269. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis / L. Manta, N. Suci, O. Toader [et al.] // Med Life. – 2016. – V.9. – N.1. – P.39 – 45.
270. The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women / B.J. Borah, W.K. Nicholson, L. Bradley [et al.] // Am J Obstet Gynecol. 2013. – V.209. – N.4 – 319.e1–319.e20.
271. The management of uterine leiomyomas / G.A. Vilos, C. Allaire, P.Y. Laberge, [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. – 2015. – V.37. – N.2. – P.157-178.
272. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines / H. Marret, X. Fritel, L. Ouldamer [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio – 2012. – V.165. –N .2 – P. 156-64.
273. The role of hypoxia related angiogenesis in uterine smooth muscle tumors / E.T. Uluer, S. Inan, K. Ozbilgin [et al.] // The Biological Stain Commission Biotechnic & Histochemistry. – 2014. – N. 9. – P.1 – 9.
274. Treatment failure after uterine artery embolization: prospective cohort study with multifactorial analysis of possible predictors of long-term outcome / C.

- Scheurig-Muenkler, C. Koesters, C. Grieser [et al.] // Eur J Radiol. – 2012. – V.81. – N. 5. – P. 727-31.
275. Treatment of uterine fibromyoma with bilateral uterine artery embolization: state of the art / T. Lupattelli, J. Clerissi, A. Basile [et al.] // Minerva Ginecol. – 2007. – V.59. – N.4. – P. 427– 39.
276. Uncommon Complication of Uterine Artery Embolization: Expulsion of Infarcted Myoma and Uterine Sepsis / J.G. Martins, D. Gaudenti, F. Crespo [et al.] // Case Rep Obstet Gynecol. – 2016. – P. 8695318.
277. Unidirectional barbed suture versus continuous suture with intracorporeal knots in laparoscopic myomectomy: a randomized study / F. Alessandri, V. Remorgida, P.L. Venturini, S. Ferrero // J Minim Invasive Gynecol. – 2010. – V.17. – N.6. – P.725 – 729.
278. Updated approaches for management of uterine fibroids / A. Mas, M. Tarazona, J. Dasí Carrasco [et al.] // Int J Womens Health. – 2017. – V. 5. – N.9. – P. 607– 617.
279. Uterine artery embolization for leiomyomas, ultrasonography and angiography aspects / I.A. Horhoianu, V.V. Horhoianu, D. Joita [et al.] // J Med Life. – 2012. – V.15. – N. 5(4). – P. 491-5.
280. Uterine artery embolization for severe symptomatic fibroids: effects on fertility and symptoms / A. Torre, B. Paillusson, V. Fain [et al.] // Hum Reprod. – 2014. – V.29. – N.3. – P. 490-501.
281. Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis with or without uterine leiomyomas with the use of calibrated tris-acryl gelatin microspheres: midterm clinical and MR imaging follow-up / P.N. Lohle, J. De Vries, C.A. Klazen. [et al.] // J Vasc Interv Radiol. – 2007. – V.18. – N.7. – P. 835 – 41.
282. Uterine artery embolization for treatment of symptomatic fibroids; a single institution experience / A. Laios, N. Baharuddin, K. Iliou [et al.] // Hippokratia. – 2014. – V.18. – N. 3. – P. 258 – 61.

283. Uterine artery embolization in single symptomatic leiomyoma: do anatomical imaging criteria predict clinical presentation and long-term outcome? / C. Koesters, M.J. Powerski, V. Froeling [et al.] // *Acta Radiol.* – 2014. – V.55. – N.4. – P.441 – 9.
284. Uterine artery embolization of large fibroids: comparative study of procedure with and without pretreatment gonadotropin-releasing hormone agonists / M.D. Kim, M. Lee, M.S. Lee [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2012. – V.199. – N.2. – P. 441 – 6.
285. Uterine artery embolization versus laparoscopic occlusion of uterine vessels for management of symptomatic uterine fibroids / S. Ambat, S. Mittal, D.N. Srivastava [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2009. – V.105. – N.2. – P.162 – 5.
286. Uterine artery embolization versus laparoscopic uterine artery occlusion: the outcomes of a prospective, nonrandomized clinical trial / M. Mara, K. Kubinova, J. Maskova [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2012. – V. 35. – N. 5. – P. 1041 – 52.
287. Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life- results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial / I.T. Manyonda, M. Bratby, J.S. Horst [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2012. – V.35. – N.3. – P. 530 – 536.
288. Uterine Artery Embolization and Surgical Methods for the Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomas: A Systemic Review and Meta-analysis Followed by Indirect Treatment Comparison / M.C.M. Fonseca, R. Castro, M. Machado [et al.] // *Clin Ther.* – 2017. – V.39. – N.7. – P.1438-1455.e2.
289. Uterine Artery Embolization for Pedunculated Subserosal Leiomyomas: Evidence of Safety and Efficacy / Y.S. Kim, K. Han, M.D. Kim [et al.] // *J Vasc Interv Radiol.* – 2018. – V.29. – N.4 – P.497-501.
290. Uterine artery embolization: pre- and post-procedural evaluation using magnetic resonance imaging / N. Siddiqui, P. Nikolaidis, N. Hammond, F.H. Miller // *Abdom Imaging.* – 2013. – V.38. – N.5. – 1161-77.

291. Uterine fibroid therapy using interventional radiology mini-invasive treatments: current perspective / C. Masciocchi, F. Arrigoni, F. Ferrari [et al.] // *Med Oncol.* – 2017. – V. 34. – N.4. – P. 52.
292. Uterine fibroid therapy using interventional radiology mini-invasive treatments: current perspective / C. Masciocchi, F. Arrigoni, F. Ferrari [et al.] // *Med Oncol.* – 2017. – V.34 – N.4 – P.52.
293. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management / L. Doherty, L. Mutlu, D. Sinclair, H. Taylor // *Reprod Sci.* – 2014. – V.21 – P.1067–1092.
294. Uterine fibroids: do we deal with more than one disease? / D.N. Markowski, B.M. Helmke, S. Bartnitzke [et al.] // *Int J Gynecol Pathol.* – 2014. – V.33. – N.6. – P. 568 – 572.
295. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction / A. Ciavattini, J. Di Giuseppe, P. Stortoni [et al.] // *Obstet Gynecol Int.* – 2013. Article ID 173184.
296. Uterine leiomyomas are the most common benign Hemostatic Techniques for Myomectomy: An Evidence-Based Approach / L.C. Hickman, A. Kotlyar, S. Shue [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2016. – V. 23. – N.4. – P. 497 – 504.
297. Uterine Leiomyomas: An ENIGMA / K. Geethamala, V.S. Murthy, B.R. Vani, S. Rao // *J Midlife Health.* – 2016. – V.7. – N.1 – P. 22-7.
298. Uterine-sparing minimally invasive interventions in women with uterine fibroids: a systematic review and indirect treatment comparison meta-analysis / N. Panagiotopoulou, S. Nethra, S. Karavolos [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2014. – V. 93. – N.9. – P. 858 – 67.
299. Utility of MRI before and after uterine fibroid embolization: why to do it and what to look for / J.M. Kirby, D. Burrows, E. Haider [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2011. – V.34. – N.4. – P.705 – 16.
300. Vaginal microbiome of reproductive-age women / J. Ravel, P. Gajer, Z. Abdo [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2011. – V.108. – N.1. – P.4680 – 4687.

301. Verit, F.F. Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: the risk of gynecologic malignancy / F.F. Verit, O. Yucel // Asian Pac J Cancer Prev. – 2013. – V.14 – N.10. – P.5589-5597.
302. Vilos, G.A. Uterine artery occlusion: what is the evidence? / G.A. Vilos, J. Hollett-Caines, F. Burbank // Clin Obstet Gynecol. – 2006. – V.49. – P.798–810.
303. Williams, A.R.W. Uterine fibroids - what's new? /Williams ARW. // F1000Res. – 2017. – V.7. – N.6. – P. 2109.
304. Zhou, Y. F. Comprehensive understanding of adenomyosis / Y. F. Zhou // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2013. – V.48. – N.4. – P. 29