

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ХОХЛОВА РЕГИНА РОБЕРТОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ  
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МИОМЭКТОМИИ У ЖЕНЩИН, ПЛАНИРУЮЩИХ  
БЕРЕМЕННОСТЬ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Л.В. Ткаченко

Волгоград 2020

## Оглавление

<b>Введение</b> .....	4
<b>Глава 1. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки</b> .....	14
1.1. Классификация миомы матки.....	22
1.2. Значение изучения аутоиммунитета у пациенток с миомой матки.....	30
1.3. Современные представления о спайкообразовании и методах профилактики после хирургических вмешательств на органах малого таза.....	33
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования</b> .....	41
2.1. Характеристика клинического исследования.....	41
2.2. Методы исследования.....	44
2.2.1. Клинические и лабораторные методы исследования.....	44
2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	45
2.2.3. Исследование аутоиммунитета.....	46
2.3. Методы лечения.....	48
2.3.1. Техника лапароскопической миомэктомии.....	48
2.3.2. Техника лапаротомической миомэктомии.....	50
2.4. Методы лабораторного и инструментального контроля после миомэктомии.....	51
2.5. Методы статистической обработки результатов.....	54
<b>Глава 3. Собственные исследования</b> .....	56
3.1. Клиническая характеристика пациенток.....	56
3.2. Анализ результатов общеклинических методов исследования.....	74
3.3. Оценка состояния аутоиммунитета у обследованных пациенток.....	79
3.4. Обоснование применения способа периоперационной профилактики спаечной болезни.....	82

<b>Глава 4. Анализ эффективности предлагаемой методики профилактики спаечного процесса после миомэктомии.....</b>	<b>85</b>
4.1. Особенности миомэктомии и течения послеоперационного периода у пациенток в сравниваемых группах.....	85
4.1.1. Обоснование применение транексамовой кислоты в качестве компонента предлагаемого метода периперационной профилактики СП при миомэктомии..	90
4.1.2. Результаты гистологического исследования биоптатов миоматозных узлов.....	98
4.1.3. Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов миоматозных узлов.....	100
4.2. Отдаленные результаты миомэктомии.....	105
4.2.1. Сравнительный анализ клинической эффективности миомэктомии среди пациентов исследуемых групп.....	105
4.2.2. Сравнительный анализ УЗИ ОМТ через 6 месяцев после миомэктомии среди пациентов исследуемых групп.....	107
4.2.3. Анализ ГСГ через 6 месяцев после миомэктомии среди пациентов исследуемых групп.....	108
4.3 Результаты состояния аутоиммунитета через 6 месяцев после миомэктомии.....	110
4.3.1. Динамика профилей ауто-АТ у пациенток группы сравнения через 6 месяцев после миомэктомии.....	110
4.3.2. Динамика профилей ауто-АТ у пациенток основной группы через 6 месяцев после миомэктомии.....	113
4.4 Восстановление фертильности.....	115
<b>Заключение.....</b>	<b>117</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>129</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>131</b>
<b>Список сокращений.....</b>	<b>133</b>
<b>Список использованных источников.....</b>	<b>135</b>

## Введение

### Актуальность темы исследования.

Миома матки (ММ) является одной из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов, состоящая из гладкомышечных клеток миометрия [1; 16; 30; 47; 49; 84; 116; 152; 174]. ММ встречается у 20-40% женщин старше 35 лет [4; 15; 193; 202]. Следует отметить, что в 3,3-7,8% случаев ММ диагностируется у женщин моложе 30 лет [47; 81; 137; 189].

ММ при развитии клинических симптомов значительно нарушает качество жизни пациенток ввиду синдрома гиперполименореи, приводящего к анемизации и астенизации пациенток, а также приводит к нарушению фертильности. Установлено, что ММ встречается у каждой четвертой пациентки (23,5%) с бесплодием. При этом первичное бесплодие выявляется в 18-24% случаев, вторичное – в 25-56% [24; 32; 84; 90; 196]. Привычным невынашиванием страдают от 15 до 22% женщин с ММ, что в 2-3 раза больше, чем женщины без данной патологии [17; 20]. По данным ряда авторов, частота спонтанных аборт до миомэктомии составляет около 40%, а после – около 20% [18; 30; 84; 202].

В связи с увеличением числа больных ММ среди женщин репродуктивного возраста на этапе планирования беременности, в лечении ММ стали преобладать органосохраняющие пластические операции – миомэктомии [27; 57; 75; 112; 130; 191]. Современные методы консервативного лечения ММ дают хороший, но кратковременный эффект [37; 72; 149]. Кроме того, многие препараты имеют известные побочные эффекты [167; 178; 208; 210]. Поэтому хирургический метод по-прежнему занимает ведущее место в лечении этого заболевания, и до 75% больных ММ подвергаются оперативному лечению [32; 57; 103; 107; 126; 131; 191]. Но в структуре осложнений оперативной гинекологии спаечная болезнь брюшной полости и органов малого таза занимает одно из ведущих мест [3; 11; 33; 43; 93; 97; 104; 154].

Формирование внутрибрюшных и тазовых спаек часто отмечается в восстановительном периоде после перенесенных полостных операций. Известным является тот факт, что развитие спаечного процесса (СП) приводит к ухудшению качества жизни больных из-за выраженного болевого синдрома. В практике акушера-гинеколога главным негативным последствием развития СП является возникновение трубно-перитонеального бесплодия у пациенток репродуктивного возраста в 15-20 % случаев [17; 19; 24; 90]. По сведениям центров ЭКО, в общей структуре нарушений репродуктивной функции женщин трубно-перитонеальное бесплодие составляет 56% [18; 20; 24].

По данным отечественной и зарубежной литературы, лапароскопическая хирургия, по сравнению с открытыми операциями, практически не снижает частоту и распространенность СП [38; 75; 103; 112; 191].

Таким образом, сохранение и реализация репродуктивной функции у женщин репродуктивного возраста после оперативного лечения ММ является важной и приоритетной задачей для практикующего врача. При этом проблема профилактики спайкообразования, как этапа реабилитации репродуктивной функции после миомэктомии, приобретает особую значимость с точки зрения персонализированного подхода к лечению женщин, планирующих беременность.

### **Степень разработанности темы**

Органосберегающее лечение ММ в объеме миомэктомии в течение многих лет является объектом научного изучения российских и зарубежных исследователей таких, как [30; 36; 37; 40; 45; 46; 47; 67; 93; 141; 193].

Несмотря на большой объем научных работ, посвященных данной тематике, остается актуальной оптимизация выполнения миомэктомий с уменьшением объема кровопотери, профилактикой спайкообразования и созданием полноценного рубца на матке.

Изучая вопрос реализации репродуктивной функции современных женщин после миомэктомии, можно выделить несколько новых аспектов: во-первых, основной целью ставится не только сохранение органа, но и восстановление детородной функции женщины [16; 158; 184]; во-вторых, отсутствие единых

рекомендаций по применению конкретного метода профилактики спайкообразования на этапе миомэктомии [13; 25; 43; 67; 104; 150]; в-третьих, сомнительный прогноз фертильности в будущем [14; 36; 187; 190; 197]. Также следует отметить, что деторождение после миомэктомии способствует снижению вероятности рецидива ММ [90; 176]. Так пятилетняя вероятность рецидива у рожавших женщин составила 26%, а у нерожавших – 76% [188; 201].

В доступной литературе данные о наступлении беременности после миомэктомии противоречивы: от 5 до 69%. Среди причин бесплодия авторами указывается СП [158; 184; 190; 197]. Это диктует необходимость проведения исследования по возможностям снижения спайкообразования как причины бесплодия после миомэктомии.

Накопленные знания о процессе локального адгезиолизиса доказывают, что только усовершенствование хирургических техник не может привести к желаемому клиническому результату, так как спайкообразование – сложный полиэтиологический процесс.

Это патогенетически обосновывает поэтапное проведение мероприятий по профилактике СП. На первом этапе – необходимость достижения интраоперационного гемостаза. На втором этапе, учитывая современные тенденции в хирургии, наиболее перспективным является применение специальных противоспаечных средств. Основной принцип их действия основан на временном разобщении раневых поверхностей на период наиболее интенсивного заживления тканей (первые 5-7 дней после оперативного вмешательства) [5; 214]. На третьем этапе – в послеоперационном периоде – необходимо назначение препарата, обладающего ферментативной и протеолитической активностью, так как формирование соединительнотканного рубца и его дальнейшая васкуляризация продолжается до 30 суток [41].

В связи с вышеизложенным представляется актуальной разработка нового способа профилактики спайкообразования после миомэктомии, который позволит повысить эффективность реализации фертильности в будущем и определит новые подходы к реабилитации пациенток после миомэктомии.

## **Цель исследования**

Целью настоящего исследования является повышение эффективности миомэктомии у женщин, планирующих беременность, посредством профилактики спаечного процесса, как раннего этапа реабилитации репродуктивной функции женщин.

## **Задачи исследования**

1. На основании данных ретроспективного анализа выявить факторы риска развития и прогрессирования ММ у женщин репродуктивного возраста Волгоградского региона.
2. Выявить основные факторы, способствующие образованию СП в полости малого таза у пациенток с ММ.
3. Изучить состояние аутоиммунитета и оценить значимость выявленных уровней регуляторных аутоантител (ауто-АТ) в качестве биомолекулярных предикторов рубцово-спаечного процесса и прогрессирования ММ.
4. Обосновать и разработать способ профилактики СП после миомэктомии.
5. Оценить эффективность миомэктомии с использованием разработанного способа профилактики СП с позиции повышения репродуктивного потенциала исследуемой когорты пациенток.
6. Изучить параметры профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК у пациенток с различными клиническими вариантами течения миомной болезни, сопоставить их с морфологическими, иммуногистохимическими (ИГХ) типами миоматозных узлов и обосновать назначение противорецидивной терапии после миомэктомии.
7. Разработать методические рекомендации по профилактике спайкообразования и рецидива после миомэктомии у пациенток репродуктивного возраста и внедрить в практику учреждений здравоохранения.

## **Научная новизна исследования**

На основе ранее установленных патогенетических механизмов спайкообразования после миомэктомии разработан «Способ профилактики

спаечной болезни после миомэктомии» (приоритетная справка на изобретение № 2019103898 от 13.02.2019).

Впервые установлена сильная корреляционная связь между средним содержанием уровней ауто-АТ к двуспиральной ДНК при пролиферирующей ММ и миоме, не имеющей тенденции к росту. Полученные данные свидетельствуют о том, что определение содержания уровней ауто-АТ к двуспиральной ДНК может быть использовано в качестве маркера прогнозирования роста ММ.

Впервые установлена взаимосвязь между гиперпродукцией профилей ауто-АТ к коллагену в когорте пациенток с ММ, которым ранее были проведены хирургические вмешательства, и пациенткам без операций в анамнезе, что может быть использовано в качестве биомолекулярного маркера рубцово-спаечного процесса у пациенток после миомэктомии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные результаты позволили научно обосновать необходимость использования комплексного способа профилактики спайкообразования для реабилитации репродуктивной функции женщин после миомэктомии.

Внедрение комплексного способа профилактики спайкообразования при миомэктомии позволило снизить интраоперационную кровопотерю на 32,5%, продолжительности операции на 20%, частоту обнаружения спаечного процесса на 20,8%, а также способствовало формированию полноценного рубца на матке.

Установлено, что использование способа профилактики спайкообразования после миомэктомии для повышения фертильности у пациенток репродуктивного возраста обеспечило повышение частоты наступления беременности на 34,5%.

Установленная взаимосвязь между клиничко-анамнестическими данными течения миомной болезни в совокупности с результатами ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ ОМТ) и дефицитом профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК, а также гистологическими характеристиками ММ в совокупности со значениями ИГХ маркера пролиферации (Ki-67) и экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER- $\alpha$ , PR) обосновывает назначение противорецидивной терапии после миомэктомии.



## **Методология и методы исследования**

Представленная диссертационная работа выполнялась на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии института НМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России» (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Л.В. Ткаченко).

Первый этап работы проведен в формате рандомизированного контролируемого открытого исследования. Объектом клинического исследования явились 164 пациентки в возрасте 18-45 лет, поступившие в гинекологические отделения за период с 2015 по 2017 гг. для проведения плановой миомэктомии и 30 женщин без ММ составившие группу контроля. Средний возраст пациенток составил  $33.80 \pm 0.92$  года.

Показаниями для оперативного лечения ММ явились: большие размеры опухоли в сочетании с быстрым ростом; синдром кровотечения, приводящий к анемизации; нарушение функции органов малого таза (ОМТ); нарушение репродуктивной функции; бесплодие при отсутствии других причин.

Пациентки с ММ были разделены на 2 группы: I основную группу составили 84 пациентки (N=84), у которых при миомэктомии применялся разработанный нами новый комплексный метод периоперационной профилактики спаечной болезни и II группа сравнения (N=80), где выполнена миомэктомия с применением противоспаечного препарата Мезогель.

План исследования был одобрен Региональным независимым этическим комитетом ГУ ВМНЦ (выписка из протокола № 241-2016 от 01.02.2016 г.).

Для обоснования разработки метода профилактики СП после миомэктомии проведен анализ эффективности миомэктомии с применением противоспаечного препарата Мезогель в группе сравнения.

Наблюдение пациенток, которым проведена миомэктомия на этапе планирования беременности, осуществлялось в течение 12 месяцев после операции.

На втором этапе исследования проводилась оценка эффективности миомэктомии на основании полученных результатов клинико-лабораторных,

инструментальных, морфологических, ИГХ методов исследования, а также оценки параметров аутоиммунитета и наступления беременности.

Статистический анализ полученных материалов проведен с использованием программы Statistica 10.0. После анализа распределения количественных данных на соответствие нормальному, рассчитывались статистические критерии с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических методов (критерий Вилкоксона, U-критерий Манна-Уитни). Для номинальных данных определялась значимость различий с использованием критериев  $\chi^2$  Пирсона,  $\chi^2$  Мак-Немара. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовались показатели отношение шансов (ОШ) и относительный риск (ОР). Статистически значимым различием групп исследования считали при уровне  $p < 0,05$ .

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

1. Факторами риска развития ММ являются: наследственная предрасположенность; раннее менархе; обильные и длительные менструации с периода менархе. Среди экстрагенитальной патологии у пациенток с ММ доминировали эндокринно-метаболические заболевания в виде ожирения, гипотиреоза и артериальной гипертензии (АГ), свидетельствующие о несостоятельности нейроэндокринной системы.

2. Установлено, что на характер и распространенность СП у пациенток с ММ оказывали факты ранее перенесенных оперативных вмешательств по поводу заболеваний органов малого таза и брюшной полости, а также воспалительные заболевания органов малого таза. Гиперпродукция профилей ауто-АТ к коллагену у пациенток с ранее перенесенными оперативными вмешательствами в анамнезе может использоваться в качестве биомолекулярного маркера рубцово-спаечного процесса.

3. Особенности клинического течения ММ коррелировали с различными вариантами морфологических типов миоматозных узлов. Установленная взаимосвязь между дефицитом профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК, значениями маркера Ki-67 и экспрессией рецепторов стероидных гормонов (ER- $\alpha$ ,

PR) может быть использована в качестве маркера прогнозирования роста ММ и является обоснованием для назначения противорецидивной терапии после миомэктомии.

4. Проведение миомэктомии с использованием способа профилактики спаечной болезни позволяет снизить интраоперационную кровопотерю, длительность операции, частоту послеоперационных осложнений и обеспечить формирование полноценного рубца на матке. Комплексная прегравидарная подготовка у пациенток с ММ с использованием способа профилактики СП после миомэктомии, позволило повысить частоту наступления спонтанной беременности.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные результаты работы включены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии Института НМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, при подготовке клинических ординаторов, а также в цикле повышения квалификации врачей.

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую работу гинекологического отделения ГБУЗ «Волгоградского Клинического Перинатального центра № 2» (ВОКПЦ № 2) (руководитель – главный внештатный специалист комитета здравоохранения Волгоградской области по акушерству и гинекологии Т. А. Веровская), гинекологического отделения Клиники № 1 Волгоградского государственного медицинского университета (ВолгГМУ) (руководитель – д.м.н., профессор Е.Н. Зюбина) и гинекологического отделения ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи №15» (руководитель – Е. Ю. Яшина).

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: XVIII, XIX Всероссийский научно-образовательный форум Мать и дитя; VI, VII Съезды акушеров-гинекологов России (г. Москва, 2017 г, 2018 г.); на XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (г.

Москва, 2019 г.), на научно-практической конференции «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи» (г. Москва, 2019 г.); на Всероссийской конференции «Междисциплинарные аспекты репродуктивной медицины» с конкурсом молодых ученых, в рамках Форума Университетской Науки (ФУН-2019) ФГБОУ ВО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (г. Москва, 2019 г.); на Республиканской конференции «Сохранение здоровья женщин и детей Республики Калмыкия» (г. Элиста, 2018 г.); на XII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контрарверсии» (г. Сочи, 2019 г.); на Региональных научно-практических конференциях «Репродуктивная эндокринология» (г. Волгоград, 2018 г., 2019 г., 2020 г.).

### **Публикации автора по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus, 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК России для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Для опубликования результатов диссертационных работ получена приоритетная справка на изобретение: «Способ профилактики спаечной болезни после миомэктомии» (№ 2019103898 от 13.02.2019).

### **Личное участие автора в получении результатов работы**

Автор самостоятельно провел анализ современных литературных источников, касающихся темы диссертации, с учетом чего разработаны дизайн исследования, проведены операции и описаны полученные результаты.

Вклад автора заключается в непосредственном участии в планировании и выполнении всех этапов работы. Автору принадлежит ведущая роль в проведении отбора пациентов для оперативного лечения миомы на этапе прегравидарной подготовки.

С 2010 года, работая в отделении оперативной гинекологии ГБУЗ ВОКПЦ № 2 г. Волгограда, автор участвовала во всех операциях миомэктомии, осуществляла

динамическое наблюдение за оперированными пациентками. Автором проведен осмотр и анкетирование этих женщин спустя 6 и 12 месяцев после миомэктомии.

При написании диссертационной работы автором выполнен сбор первичных данных, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, оформление рукописи, активное участие в написании патента, обзорных и оригинальных статей по теме диссертации.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует п.4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» и п.5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка литературы, включающего 215 отечественных и зарубежных источников. Работа содержит 20 таблиц и 21 рисунок.

## **Глава 1. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки**

ММ – доброкачественная, моноклональная, хорошо отграниченная опухоль, состоящая из гладкомышечных элементов миометрия [1; 4; 20; 35; 40; 59; 76; 78; 92; 99]. Причины развития ММ до конца еще не неизвестны, но научная литература содержит большой объем информации о разнообразии причин, имеющих отношение к генетике, гормональным аспектам и молекулярной биологии этой опухоли [23; 58; 153; 182].

В соответствии с данными цитогенетических методов исследования любая миома представляет собой отдельный моноклональный клеточный пролиферат [102; 115; 213]. Рост опухоли происходит из одной первичной клетки-предшественника, которая в результате мутации приобрела способность нерегулируемого роста, о чем свидетельствуют результаты ряда цитогенетических исследований, подтверждающих, что все клетки ММ являются потомками одной материнской миогенной клетки [84].

Теории происхождения клетки-предшественника ММ основываются на различных патогенетических механизмах данной патологии. Одна из теорий связывает появление дефекта клетки в период онтогенетического развития матки, при этом эмбриональные гладкомышечные клетки в течение длительного периода находятся в состоянии нестабильности; вторая – не исключает возможность повреждения клетки уже в зрелой матке [44; 91; 92].

### **Генетические факторы миомы матки**

Генетическая предрасположенность к развитию заболевания доказана эпидемиологическими и цитогенетическими данными. В многочисленных работах [3; 6; 15; 90], посвященных изучению ММ, отмечается роль наследственных факторов в развитии данного заболевания.

Прямым доказательством важной роли генетической предрасположенности в заболеваемости ММ, является установленное повышение в 2 раза числа

гистерэктомий среди монозиготных близнецов по сравнению с гетерозиготными [178].

Публикации результатов цитогенетических исследований, выявили определенную группу генов, предположительно оказывающих влияние на возникновение ММ [1; 52; 92; 153]. Это так называемая группа генов, кодирующих образование высококомобильных белков (HMG – high mobility group), расположенных в хромосомах 12q15 и 6p21, участвующие в процессах дифференциации и пролиферации в клетках миомы, а также ген, кодирующий синтез бета эстрогенового рецептора (ESR2) в хромосоме 14q22, и ген RAD51L1 в хромосоме 14q23 [143].

При генетическом анализе миоматозных узлов достаточно часто встречается сочетание мутации  $t(12;14)(q15;q23-24)$ , вызывающей нарушение регуляции гена HMGA2, и трисомия хромосомы 12 [15]. Другой ген группы высококомобильных белков HMGA1, расположенный в хромосоме 6p21, также является причиной цитогенетических нарушений в клетках ЛМ [46; 50]. При этом абберрации в 6p21 хромосоме обнаруживаются менее, чем в 10% миоматозных узлов с аномалиями кариотипа, наряду с инверсиями и транслокациями 14q23-q24 [115]. Другой ген RAD51L1, входящий в семейство рекомбинантных генов, в сочетании с HMGA2 тоже, как правило, обнаруживается в миоматозных узлах [92; 99].

Zhang K. и соавторы в 2013 году провели исследование случай-контроль для проверки гипотезы о том, что ТАТС (rs 71682890) и САА (rs 34917480) полиморфизма RTN 4 3-UTR связаны с восприимчивостью к ММ. Ученые обнаружили пограничную связь между RTPN22 и ЛМ: генотип \*С/\*Т (гетерозигота по данному гену) чаще встречается в выборках, чем в контроле. Эта связь была отмечена только у молодых женщин, при этом диаметр опухоли был значительно больше у женщин с генотипом \*С/\*Т, чем у пациенток с \*С/\*С (гомозигота по данному гену). Также генотип \*С/\*Т показывает более высокую склонность к интрамуральной локализации миоматозных узлов [102].

Группы ученых Zhang K., Wiener H., Aissani B. в своих работах показали, что афроамериканки имеют в два-три раза более высокий риск развития данного

заболевания по сравнению с европеоидным населением страны [1; 143; 213]. В изучаемых моделях без стратификации они обнаружили несколько геномных областей, показывающих существенные и заслуживающие внимания признаки ассоциации с хромосомной группой 2q32.2 на rs 256552. Исследование показывало высокую оценку ( $Z=7.86$  по Бонферрони скорректированные  $p$ -значение  $5.5 \times 10^{-12}$ ), согласующуюся с наводящими на размышления доказательствами [182]. Кроме того, достоверно определяется низкое соотношение 2-ОН эстрогена и 16-ОН эстрогена в моче у афроамериканских женщин по сравнению с европейскими. Неизвестно, являются ли эти различия метаболизма эстрогенов генетическими факторами или факторами окружающей среды.

Цитогенетические исследования показали статистически значимые различия экспрессии 176 генов при сопоставлении генетической структуры клеток миоматозных узлов и клеток нормального миометрия. Экспрессия 37 из них была повышена и 139 снижена в клетках миомы по сравнению с неизменным миометрием [54].

### **Эпигенетические аспекты миомы матки**

Важнейшим событием последних десятилетий является стремительное развитие молодой научной дисциплины – эпигенетики [106]. Исследования последних лет демонстрируют, что опухолевые заболевания лишь частично генетически обусловленные заболевания, также в их развитии играют роль эпигенетические процессы. Эпигенетика исследует наследственные и ненаследственные изменения в экспрессии генов без каких-либо соответствующих структурных изменений в его нуклеотидной последовательности, которые не могут быть объяснены классическими мутациями или структурными нарушениями [108].

К числу наиболее перспективных генов-маркеров, с точки зрения диагностической и прогностической значимости статуса их промоторного метилирования при канцерогенезе, относится ген, кодирующий фактор WIF-1 (Wnt Inhibitory Factor-1) [134]. WIF-1 является ключевым ингибиторным белком сигнального Wnt-каскада, названным в соответствии с иницирующими его секреторными Wnt (wingless-type)-белками. Wnt-белки составляют обширное



семейство и участвуют в регуляции многих физиологических и патологических процессов [106; 108]. Wnt-каскад регулирует процессы клеточной пролиферации, дифференцировки, выживаемости и миграции, которые являются основополагающими в фазе эмбрионального развития, а также при поддержании тканевого гомеостаза во взрослом организме [142]. При патологии Wnt-каскад играет ключевую роль в реализации пролиферативного потенциала и канцерогенной активности опухолевых стволовых, или опухоль-инициирующих, клеток [159].

В последнее время в литературе стали появляться данные, свидетельствующие о важности Wnt- сигнального каскада, а также регулируемых им стволовых клеток и их потомков – прогениторных клеток – для нормального функционирования эндо- и миометрия в ходе менструального цикла, при морфогенезе, а также в патогенезе пролиферативных гинекологических заболеваний: лейомиомы матки (ЛМ), эндометриоза, аденомиоза (А) и гиперплазии эндометрия (ГПЭ) [134; 180]. Есть данные, что в зрелых клетках миометрия, а также в клетках ММ «Wnt/р-катенин-каскад» выполняет роль регулятора, который позволяет им в ответ на действие эстрогена и прогестерона посылать сигналы расположенным поблизости стволовым клеткам и, таким образом, стимулировать рост ММ [106].

Научное исследование [142], цель которого состояла в изучении патогенетической роли промоторного метилирования гена WIF-1, а также генов эстрогенового рецептора ESR1а и прогестеронового рецептора PgR-B у пациенток с ММ, выявили новые данные. Полученные данные о статусе промоторного метилирования генов рецепторов женских половых гормонов при ММ свидетельствуют о том, что статус метилирования промоторной области генов эстрогенового и прогестеронового рецепторов, по всей вероятности, малозначим в патогенезе заболевания, что согласуется с немногочисленными данными литературы [108; 142; 159].

В то же время, в отличие от генов половых гормонов, промоторное метилирование гена WIF-1 и, как следствие, подавление экспрессии кодируемого

им белка – ингибитора пролиферативного и потенциально про-канцерогенного Wnt-каскада, может играть ключевую роль в инициации и поддержания роста миоматозной опухоли [172; 180]. Однако для подтверждения данного вывода требуются дальнейшие исследования.

### **Иммунологический фактор**

Известно, что в патогенезе ММ играют определенную роль изменения иммунологической реактивности организма при наличии хронических очагов инфекции [78; 84; 143]. Проведенные морфологические и иммунологические исследования свидетельствуют о формировании «зон роста» ММ в виде пучковой пролиферации гладкомышечных клеток вокруг воспалительных инфильтратов в миометрии [4; 16; 102]. При истинном росте ММ установлено угнетение всех звеньев иммунной защиты: снижение общего количества лейкоцитов, активности естественных киллеров (ЕК-клеток), количества фагоцитов, сдвиг иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) в сторону относительного увеличения количества Т-супрессоров за счет снижения содержания Т-хелперов [44; 58].

При ММ зафиксирована реакция и врожденного иммунитета: в крови возрастало количество моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих сигнальные рецепторы - TLR4 [71]. Установлено также снижение в крови уровня моноцитов, экспрессирующих CD16, CD11b, HLA-DR-молекулы, но повышение показателей стимулированного НСТ-теста и усиление адгезии фагоцитов [115; 175]. Интересно отметить, что при ММ в сыворотке крови женщин происходит снижение концентрации IL-2 и повышение уровня TGF-02 на фоне резкого усиления внутриклеточной продукции противовоспалительного цитокина IL-10 моноцитами и нейтрофилами [116; 136].

В результате исследования иммунологического статуса пациенток с быстрорастущей ММ установлено, что при быстром темпе роста опухоли увеличение узлов может происходить либо за счет усиления пролиферативных процессов («истинный» тип роста), либо за счет отека и некроза («ложный» тип роста) [76].

В многочисленных работах авторов установлено, что в сравнении с окружающими тканями матки в миоматозных узлах повышено количество ассоциированной микробной флоры, в том числе возбудителей генитальных инфекций [23; 30; 49; 52; 192; 213]. С помощью ПЦР–диагностики в миоматозных узлах были выявлены фрагменты ДНК хламидий, микоплазм и уреаплазм, в некоторых случаях была выявлена микст-инфекция [39; 84; 99]. Инфекционный агент нарушает антигенную структуру миоцитов, что оказывает негативное влияние на иммунную систему и ведет к формированию миоматозного узла [40; 76].

Установлено, что на фоне хронического воспаления и явлений хронического эндомиометрита вокруг воспалительных очагов формируются зачатки миоматозных узлов [4; 99; 182]. Обнаружено, что у женщин с быстрым ростом ММ выявлена высокая частота встречаемости хронического назолабиального герпеса и хронического сальпингита, в отличие от пациенток со стабильными размерами опухоли [50].

Иммунная система представляет собой систему, контролирующую процессы регенерации, дифференцировки клеток и роста тканей, а главное – иммунная система осуществляет в организме строгий контроль над двумя основными процессами жизнедеятельности клеток: пролиферацией и апоптозом [99; 177].

Рост ММ может быть связан как с избыточной пролиферацией, так и с низким индексом апоптоза [6; 80; 86]. В результате нарушения баланса процессов пролиферации и апоптоза в миометрии возникает очаговая (локальная) гиперплазия миометрия [179].

Подтверждением этому является повышение экспрессии в ММ протоонкогена bcl-2 (фактор торможения апоптоза) и Ki-67 (маркер клеточной пролиферации) [48; 68; 80]. Принадлежащие к семейству bcl-2 белки контролируют конечные этапы биологических реакций, приводящие к апоптозу [114; 135]. На основании направленности действия они могут быть разделены на ингибиторы и активаторы апоптоза [86]. Белок bcl играет ключевую роль в регуляции апоптоза, а bax - определяет скорость процесса апоптоза [86]. В миоматозных узлах отмечается

более высокое содержание протоонкогена bcl-2, являющегося одним из основных ингибиторов апоптоза [194]. Повышение экспрессии bcl-2 в клетке изменяет нормальный ход апоптоза и тем самым увеличивает длительность жизни данной клетки. Незавершенность апоптоза объясняет различные размеры и разную степень зрелости узлов в пределах одной матки, возможность регресса узлов, доброкачественный характер опухоли, неинвазивный и медленный рост (если не возникает отек за счет сдавления или воспаления), а также вероятность рецидивов [48; 135].

### **Роль половых гормонов и факторов роста в патогенезе миомы матки**

В литературе существуют различные мнения о роли стероидов в развитии ММ, но многочисленные исследования подтверждают, что половые гормоны являются стимуляторами роста ММ [44; 52; 78; 85; 99; 102; 115; 179].

Согласно современным научным данным, миометрий, его «нервные и сосудистые элементы» и соединительнотканная строма гормонозависимы, и динамика их состояния подчинена воздействию основных половых стероидов эстрадиола и прогестерона [39; 92; 137]. Важное значение имеет соотношение их концентраций, плотность гормональных рецепторов и время экспозиции гормонов [99].

Согласно одной из гипотез, основополагающую роль в патогенезе ММ играют эстрогены [186; 194]. Эта гипотеза подтверждена клиническими испытаниями, оценивавшими эффективность лечения ММ агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ). Так на фоне терапии авторы наблюдали гипоэстрогению, сопровождаемую регрессом миоматозных узлов [149; 167]. Ряд исследователей установил, что основным ферментом в этой локальной системе является ароматаза [45; 99]. В клетках ММ отмечается повышение уровня экспрессии ароматазы и 17 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы (17 $\beta$ -HSD) I типа по сравнению с нормальным миометрием [192]. Это подтверждает гипотезу о том, что миоматозный узел способен сам синтезировать эстрогены посредством превращения андростендиона в эстрон (за счет действия ароматазы), а затем в активную форму – эстрадиол (за счет действия 17 $\beta$ -HSD I типа). Катализатор

реакции –  $17\beta$ -HSD обеспечивает взаимопревращения между андростендионом и тестостероном, а также между эстроном и эстрадиолом, таким образом, играя важную роль (совместно с ароматазой) в синтезе эстрадиола в тканях [85].

Однако говорить об основополагающей важности эстрогенов независимо от прогестерона нельзя [147]. Присутствие прогестерона в маточном кровотоке независимо от уровня эстрадиола способствует гипертрофии мышечных элементов сосудистой стенки, дифференцировке сосудистых миоцитов в силовые и запуску синтеза коллагена в межуточной ткани пролиферата [174; 196]. В результате в матке растет пласт гладкомышечных клеток, который на определенном этапе трансформируется в доброкачественное гормонозависимое гладкомышечное новообразование [194]. А. Л. Тихомиров и др. [45; 99; 115; 186] установили, что более 90% клеток ММ содержат рецепторы прогестерона. Прогестерон существует в 2-х отдельных рецепторных формах, которые получили название PR-A и PR-B. PR-B функционирует в качестве активатора транскрипции генов, чувствительных к прогестерону, тогда как PRA действует, как супрессор транскрипционной активности PR-B

Существует мнение, что с увеличением размеров опухоли происходит становление локальных автономных механизмов, что делает рост миомы относительно независимым [116; 137; 153]. Авторы уточняют, что речь идет не о способности узла миомы автономно увеличиваться в размерах в условиях полного отсутствия гормонального влияния, а о невозможности значимого регресса размеров опухоли при лишении ее гормональных стимулов [91; 127; 138; 149; 169; 211].

ММ диаметром 1-2 мм может кровоснабжаться за счет диффузии из окружающего миометрия, но миома большего размера нуждается в собственных сосудах. Неоангиогенез – важный момент в патогенезе миомы. Процесс неоангиогенеза является необходимым для длительной адаптации тканей в условиях повреждения [23; 82; 99; 47]. Опухоль способна продуцировать стимулирующие неоангиогенез факторы, которые обуславливают вращание

сосудов в опухолевый очаг путем миграции в него эндотелиальных клеток из ткани и их размножения [153; 182].

Ангиогенез происходит следующим образом: под воздействием эстрогенов и прогестерона происходит разрушение базальной мембраны, увеличение проницаемости эндотелия, миграция и пролиферация и «созревание» эндотелиальных клеток и ремоделирование сосудов [189]. Опухоль способна продуцировать факторы, стимулирующие образование новых сосудов, вращание сосудов в опухолевый очаг в следствии проникновения в него эндотелиальных клеток из ткани и их размножение [116]. Ряд исследований свидетельствует о том, что активаторами данного процесса в органах женской репродуктивной системы являются сосудисто-эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, адреномедуллин [23; 58; 192].

Таким образом, версии патогенеза различны, многогранны и многофакторны. Основные факторы, предположительно играющие роль в появлении и росте ММ, это: наследственность, особенности генома, иммунная система, интерактивность эстрогенов и прогестеронов и рецепторный аппарат миоматозного узла [1].

### **1.1. Классификация миомы матки**

В настоящее время клиницисты многих стран мира используют классификацию ММ, рекомендованную Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO) [78]. В ней представлены 8 типов ММ в зависимости от направления роста, включая гибридный класс (наличие одновременно двух типов миом):

SM (submucosal), подслизистая

0 тип- опухоль на «ножке» (тонком основании);

1 тип- в толще мышцы матки менее 50% объема узла;

2 тип- в толще мышцы матки более 50% объема узла;

O (other), другие (паразитарная миома)

- 3 тип- опухоль контактирует с эндометрием;
- 4 тип- межмышечная;
- 5 тип- подбрюшинная; в мышце матки более 50% объема узла;
- 6 тип- подбрюшинная; в мышце матки менее 50% объема узла;
- 7 тип- подбрюшинная на «ножке» (тонком основании);
- 8 тип- другая локализация (требуется указания, например, шеечная)

### **Диагностика миомы матки**

Несмотря на доброкачественное течение, ММ является причиной значительного снижения качества жизни пациенток. Клинические проявления опухоли связаны с маточными кровотечениями, болью, нарушением функции тазовых органов и нарушением фертильности [17; 40; 45; 78; 85; 90; 99].

Диагностика ММ в настоящее время основывается на типичных жалобах на обильные, длительные менструации, приводящие к анемизации и астенизации, постоянные или периодические боли внизу живота тянущего характера, ощущение дискомфорта при половой жизни, учащенное мочеиспускание [16; 18; 24].

Ключевое значение для своевременной диагностики миомы имеет ультразвуковое исследование (УЗИ), ставшее рутинным в наше время и вошедшее в практику лечебных учреждений всего мира [123]. Применение УЗИ с помощью трансабдоминального и трансвагинального датчиков позволяет выявить ММ, правильно определить количество узлов миомы, их размер, локализацию, отношение узлов к сосудистым пучкам матки, наличие в них дистрофических и некротических изменений, а также проводить динамическое наблюдение за этим контингентом женщин [171].

Перед оперативным лечением ММ больших и гигантских размеров для определения точной локализации узлов, взаимоотношениях узлов с соседними органами: мочевым пузырем, прямой кишкой, крупными сосудами, – для оценки деформации полости матки, а также характерных некротических изменений в миоматозных узлах используют более сложные методы, такие как МРТ [92].

## **Методы лечения миомы матки**

Достижения фундаментальных наук в области изучения физиологии репродуктивной системы женского организма, развитие гинекологической эндокринологии и успехи клинической фармакологии, существенно расширили возможности консервативного ведения больных с ММ [6; 37; 91; 127; 138; 148; 167; 169; 211]. Несмотря на постоянные поиски и совершенствование медикаментозного гормонального лечения, хирургический метод по-прежнему занимает ведущее место в лечении ММ, и до 75% больных подвергаются оперативному лечению [56; 60; 74; 156].

Установлено, что каждый миоматозный узел условно состоит из двух частей: стабильного ядра и регрессируемой части. Стабильное ядро – это тот объем узла, который остается после полного прекращения его кровоснабжения, а регрессируемая часть – тот объем узла, на который он уменьшается при отсутствии кровоснабжения [78; 99; 175]. Следовательно, ММ не может полностью исчезнуть из матки даже при полном прекращении кровоснабжения опухоли. Ее предельно минимальный размер определяется стабильным ядром. Для установления тактики лечения больных ММ необходимо понять, какой размер миоматозного узла не будет иметь клинического значения [44].

ММ под воздействием гормональных препаратов может лишь уменьшиться в размерах; уменьшатся клинические проявления, но сама опухоль не исчезнет окончательно [168]. В ряде случаев консервативная терапия целесообразна для купирования главных клинических проявлений: меноррагий, менометроррагий, – когда станет возможна коррекция гемоглобина и выполнение планового оперативного лечения [110; 149; 200; 211]. Уменьшение размеров узла позволяет выполнить операцию лапароскопическим доступом с наименьшей травматизацией и сохранением репродуктивной функции [109; 125; 160; 172; 195].

### **Медикаментозное лечение**

При сочетанных доброкачественных поражениях матки: ММ, А, ГПЭ – преимуществом гормональной терапии с помощью аГнРГ является их способность не только регрессировать ММ, но и вызывать атрофические процессы в



эктопическом и эутопическом эндометрии [7; 149; 167]. Однако данная терапия не рекомендована для долгосрочной терапии (>6 месяцев) у молодых пациенток из-за профиля нежелательных явлений и рисков, связанных со снижением уровня половых гормонов [186; 194], что нередко требует add-back-терапии.

Ряд авторов высказывается в пользу назначения в послеоперационном периоде после миомэктомии препаратов аГнРГ с целью предупреждения рецидива миомы [99]. Лечебный эффект аГнРГ реализуется посредством воздействия не только на эндокринную, но также и на аутокринную/паракринную систему [149]. Доказано их влияние на факторы роста, пролиферативный потенциал, апоптоз и ангиогенез, в результате чего снижается риск рецидива ММ [167].

Известно, что левоноргестрел-релизинг внутриматочная система (ВМС) приводит к контролю кровотечений у некоторых пациенток [110; 178; 200]. Однако исследователи исключили из данного метода лечения пациенток с субмукозным ростом миоматозных узлов [110; 178; 200].

Антагонисты прогестерона (мифепристон) блокирует рецепторы прогестерона и глюкокортикостероидов, вследствие чего снижают тяжесть менометроррагии, уменьшают объем матки и незначительно сокращают размеры миоматозных узлов [35; 139].

Селективный модулятор прогестероновых рецепторов (СМПР) улипристала ацетат (УПА) – действует на прогестероновые рецепторы в миометрии, миоматозных узлах и эндометрии без значимого эффекта на уровень эстрогенов и антиглюкокортикоидную активность [37; 95; 146]. Известно, что ММ представляют собой пример прогестеронзависимого патологического процесса [147; 194]. К 2013 году в западных странах *in vitro* уже было доказано селективное антипролиферативное, проапоптотическое и антифибротическое действие УПА на миоматозные узлы [72; 127; 146; 169; 204].

Одновременное подавляющее влияние на паренхиматозный компонент, ангиогенез и экстрацеллюлярный матрикс объясняет механизм быстрого, выраженного и пролонгированного уменьшения объема ММ под влиянием УПА [210]. В настоящее время есть данные по применению препарата с целью

предоперационного и самостоятельного лечения ММ [6; 138; 168; 210]. Важно, что препараты СМПР проявляют эффекты только по отношению к клеткам миомы [91]. Повторные назначения 3-месячных курсов терапии УПА позволяют эффективно контролировать кровотечение, уменьшают размеры миомы и сохраняют яичниковый резерв [37].

### **Хирургическое лечение**

Ввиду недостаточной эффективности существующих методов консервативной терапии хирургические методы лечения остаются ведущими в лечении больных ММ [11; 14; 26; 36; 56; 60; 74; 156].

Как известно, показаниями к оперативному лечению являются обильные менструальные кровотечения, приводящие к возникновению анемии; нарушение функционирования соседних с маткой внутренних органов; большой размер опухоли (более 12 недель беременной матки); быстрый рост опухоли (увеличение более чем на 4 недели беременности в течение года); субмукозное расположение узла; центрипетальный рост миомы; сочетание ММ с опухолями яичников; отмеченный рост миомы; нарушение кровообращения в узле; подозрение на саркоматоз; нарушение репродуктивной функции, бесплодие при отсутствии других причин [1; 65; 66].

Органосохраняющая миомэктомия является оптимальным методом, если пациентка не реализовала свои репродуктивные планы [197; 201]. При преодолении бесплодия миомэктомия может служить предварительным этапом для восстановления естественной фертильности и так же быть этапом подготовки к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [20; 158; 184]. Это объясняется несколькими обстоятельствами: наличие ММ служит противопоказанием для проведения стимуляции суперовуляции; подслизистая или интерстициальная опухоль снижает эффективность применения ВРТ [20; 176; 187]; при беременности часто нарушается кровоснабжение узлов или происходит их быстрый рост, что осложняет течение беременности и нередко препятствует ее продолжению [188; 197; 201].

Бурное развитие ВРТ за последние три десятилетия позволило добиться наступления беременности у женщин позднего репродуктивного возраста, в том числе и после миомэктомии [158; 197]. В метаанализе британских ученых было убедительно продемонстрировано, что при проведении программы экстракорпорального оплодотворения частота наступления беременности и частота родов значительно снижаются при наличии у женщины межмышечной миомы даже при отсутствии деформации полости матки [20].

### **Исторический аспект миомэктомии**

Первая миомэктомия, выполненная абдоминальным доступом именно с целью излечения от ММ, датируется 1853 годом. Произвел эту операцию Atlee W. [117]. Он удалил 3 миоматозных узла женщине 41 года, но исход операции был неудачным – женщина погибла от перитонита [117]. До конца XIX века было засвидетельствовано несколько сотен миомэктомий, однако омрачало ситуацию то, что процент летальности и осложнений был крайне высок [158].

В России подобные операции впервые были выполнены только в конце XIX века. В 1886 г. Рейн Г.Е. [73] удалил подслизистый узел по типу кесарева сечения. В книге Губарева А. Л. «Оперативная гинекология и основы абдоминальной хирургии» [14] можно найти подтверждение, что миомэктомия теоретически является наиболее желательной операцией при ММ. Принцип сохранения органа, способный продолжать реализацию присущих ему функций, описал А.А. Редлих в докторской диссертации «О способах удаления фибромиом матки посредством чревосечения» в 1901 году [78]. Автор делает вывод, что главным принципом при выборе способа удаления ММ должен соблюдаться максимально щадящий подход.

Цитата из монографии «Хирургическое лечение фибромиом матки» М. С. Александрова: «К сожалению, только отдельные акушеры-гинекологи Советского Союза применяют и разрабатывают консервативные и консервативно-пластические операции» [2].

С развитием хирургической техники, появлением нового шовного материала, методов обезболивания и медикаментозной профилактики гнойно-воспалительных заболеваний в послеоперационном периоде у хирурга появилась возможность

проведения реконструктивно-пластических операций с сохранением и восстановлением функции пораженной матки [11; 36; 65; 155].

Итогом многочисленных исследований и колоссального труда таких выдающихся хирургов, как М. С. Александров, Л. С. Персианинов, С. Н. Давыдов, А. С. Слепых и др., была доказана целесообразность выполнения миомэктомии при наличии множественной ММ [133; 207], разработаны основы органосохраняющего метода лечения миомной болезни.

Именно этим ученым и хирургам принадлежат такие важные аспекты оперативного приема на матке, как поперечное направление разреза на матке (обоснованием послужила архитектоника сосудов матки); наложение двухрядного шва на стенку матки (для достижения лучшей репозиции тканей и формирование полноценного рубца); дренирование ложа узла путем вскрытия полости матки (как способ профилактики гематом и гнойно-септических осложнений). Все эти оперативные приемы дошли до нас и применяются в настоящее время.

**Лапаротомная миомэктомия** показана в случаях множественной ММ, локализованной на участках, труднодоступных при использовании методов лапароскопии, например, на задней стенке матки [128; 191]. По мнению Rein D.T. и соавторов [73] ММ с диаметром одного узла >10 см или при наличии более 5 узлов размерами >4-5 см следует удалить с использованием лапаротомии. Данное мнение разделяют и ряд современных ученых, указывая на неоспоримые преимущества: адекватный шов на матке, визуальный и пальпаторный контроль удаления всех узлов миомы [133].

Распространенное убеждение, что лапаротомные операции приводят к более интенсивному образованию спаек в малом тазу, не подтверждается ни прямо (лапароскопический контроль «second look»), ни косвенно (частота наступления беременностей) достоверно не различается в стандартизованных по возрасту группах различного оперативного доступа [188; 197; 201].

Значимый прогресс в профилактике осложнений после миомэктомии был достигнут с внедрением лапароскопии как оперативного доступа для операций на

тазовых органах, впервые осуществленного Kurt Semm в 70-х годах XX века [32; 57; 103; 109; 132; 144; 151].

Бесценный многолетний опыт хирургов, а также многочисленные исследования показали, что лапароскопическая миомэктомия является наименее инвазивной хирургической процедурой с минимальными интраоперационными (минимальная травма передней брюшной стенки, наименьшая кровопотеря) и послеоперационными (быстрое исчезновение болевого синдрома, слабости и дискомфорта, меньшая частота инфекционных осложнений, низкая частота развития спаечного процесса) осложнениями, а также с коротким периодом госпитализации и реабилитации [38; 162; 165].

Однако многие ученые придерживаются другой точки зрения, указывая на некоторые отрицательные аспекты лапароскопической миомэктомии: значительная продолжительность операции; длительная морцелляция при удалении узлов из брюшной полости [163]; низкая вероятность нахождения и удаления мелких интерстициальных узлов [109]; высокая цена оборудования; необходимость долгосрочного специального обучения врача-эндоскописта [172]; а также осложнения, связанные с беременностью: нарушение плацентации [173; 184; 188]; несостоятельность рубца на матке [51; 105; 120]; спонтанные разрывы матки во время беременности [100; 119].

Анализируя случаи разрыва матки после лапароскопической миомэктомии, Г. М. Савельева и др. [44; 69; 103] считают, что противопоказаниями для этого доступа служат следующие факторы: 2 тип узла; размеры матки, превышающие 12 недель беременности; наличие множественных интерстициальных узлов (>4); шеечно-перешеечное расположение узла, особенно исходящего из задней стенки [103].

Однако в исследованиях других авторов результаты лапароскопических миомэктомий не уступают лапаротомическим и зависят от мастерства хирурга [60; 75], а послойное восстановление дефекта стенки матки отдельными 8-образными эндоскопическими интра- или экстракорпоральными швами способствует

профилактике разрыва матки после лапароскопической миомэктомии [24; 57; 67; 72; 85].

Основной целью миомэктомии ставится не только сохранение органа, но и восстановление детородной функции женщины, и в научной литературе имеются описания многочисленных результатов миомэктомии, свидетельствующие о восстановлении фертильности в широких пределах – от 16 до 68% [197].

Исследования, сравнивающие репродуктивные исходы после лапароскопической или абдоминальной миомэктомии, не показали статистически значимой разницы [112; 133; 163; 191; 195]. Но многие хирурги считают лапароскопическую миомэктомию более сложной операцией [32; 103; 125].

Научные публикации свидетельствуют о недостаточной эффективности восстановления репродуктивной функции после миомэктомии [176; 184; 197]. В 2005 г. в Воронеже коллективом авторов также было проведено исследование, результатом которого стало восстановления репродуктивной функции после миомэктомии в 31,6% случаев [42]. Особо следует отметить, что деторождение после миомэктомии способствовало снижению вероятности рецидива [86]. Так пятилетняя общая вероятность рецидива у рожавших составила 26%, а у нерожавших – 76% [86].

Продление фертильного возраста до 45 лет, желание женщин сохранить матку, а вместе с ней и репродуктивную функцию диктует оперирующим хирургам необходимость усовершенствовать и рационализировать использование существующих методов оперативного лечения [20]. Оперативное вмешательство не должно быть завершающим этапом лечения, т.к. не устраняет причину заболевания даже при удалении единственного узла и минимальной травматизации тканей, а, следовательно, не исключает продолжение роста узлов [23].

## **1.2. Значение изучения аутоиммунитета в диагностике патологических состояний в акушерстве и гинекологии**

В научной литературе общеизвестным является факт наличия естественных (физиологических) ауто-АТ в организме человека, который впервые обнаружил и описал М. Безредко более 100 лет назад [100]. Однако реальным объектом исследований естественные ауто-АТ стали лишь в последние десятилетия [124].

Впервые в 1974 г. Jerne N. K. разработал сетевую теорию, согласно которой иммунная система человека способна вырабатывать антитела ко всевозможным антигенам собственного организма, то есть естественные ауто-АТ [157]. В конце XX века были получены экспериментальные подтверждения присутствия в сыворотке крови здоровых людей множества образцов ауто-АТ к рецепторам, гормонам, компонентам межклеточного матрикса, белкам цитоскелета, ДНК, гистонам, различным ферментам, молекулам HLA и другим эндогенным соединениям [157].

Установлено, что синтез ауто-АТ генетически запрограммирован [209; 215]. В отличие от строго индивидуальных наборов антител к чужеродным антигенам, составы которых зависят от генотипа, состав ауто-АТ является очень сходным у здоровых людей разного возраста и пола и формируется еще во внутриутробном периоде [21]. У всех здоровых людей в норме активность процессов регенерации клеток и апоптоза примерно одинакова, что и обеспечивает идентичные темпы продукции ауто-АТ [21].

Однако при развитии любого патологического процесса происходит изменение интенсивности продукции соответствующих ауто-АТ. При этом из-за возникновения указанных патологических изменений в органах и тканях происходит стимуляция процессов апоптоза [8]. По принципу обратной связи изменение динамики поступления в кровь аутоантигенов сопровождается вторичной реакцией иммунной системы в виде гипер- или гипопродукции специфических аутоантител [8]. Целью данных аутоиммунных реакций является восстановление гомеостаза за счет стимуляции катаболических и регенерационных процессов [124; 185; 215].

Известный факт, что естественные ауто-АТ, вступая во взаимодействие с молекулами собственного организма, обеспечивают участие иммунной системы в

контроле и регуляции функций антигенно-молекулярного гомеостаза и вместе с макрофагами играют значимую роль в регуляции процессов апоптоза [63].

Использование мультипараметрического анализа сывороточного содержания ауто-АТ, направленного на выявление вторичных иммунологических изменений, стало эффективным инструментом в доклинической диагностике заболеваний различных органов и систем: в диагностике и лечении злокачественных образований, сахарного диабета, комплекса заболеваний нервной системы, бронхиальной астмы, пневмонии, заболеваний сердечно-сосудистой системы и других [28; 61; 62; 88; 89; 118; 157; 203].

### **Использование способа «ЭЛИ-Тест» в практике акушера-гинеколога**

В последнее десятилетие в практике акушера-гинеколога исследование сывороточных ауто-АТ позволило расширить возможности неинвазивной диагностики и обосновать персонифицированный подход к лечению невынашивания [29; 79], преэклампсии и эклампсии [31; 55; 101], послеродовых кровотечений [10; 22].

Доказано, что гиперпродукция ауто-АТ к ХГЧ является причиной недостаточности данного гормона в организме, что служит этиологическим фактором нарушений процессов имплантации, формирования хориона и впоследствии плаценты, и соответственно, бесплодия и невынашивания беременности [29]. Исследования последних лет свидетельствуют об участии патологических аутоиммунных процессов в формировании нарушений маточно-плацентарного кровотока (МПК) у беременных с отягощенным акушерским анамнезом [29; 31].

Клиническое применение определения уровня аутоиммунного статуса в гинекологии мало распространено и является предметом научного поиска. В научной литературе имеются немногочисленные данные по результатам наблюдений иммунореактивности женщин, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) [209], трубно-перитонеальным бесплодием [116], генитальным эндометриозом [209].



В настоящее время в доступной нам мировой научной литературе существует единичные исследования параметров аутоиммунитета у пациенток с ММ [8], но отсутствует опыт их применения в качестве биомолекулярного маркера прогнозирования роста ММ и рубцово-спаечного процесса после миомэктомии.

Это диктует необходимость продолжить изучение состояния аутоиммунитета у женщин с ММ с целью выявления особенностей изменения уровней регуляторных ауто-АТ после миомэктомии и применения их в качестве биомолекулярных маркеров рубцово-спаечного процесса, а также дифференцированного подхода к профилактике СП после миомэктомии.

### **1.3. Современные представления о спайкообразовании и методах профилактики после хирургических вмешательств на органах малого таза**

В настоящее время проблема послеоперационного образования спаек после миомэктомии сохраняет свою актуальность, что обусловлено, с одной стороны, тенденцией к стабильно высокой частоте хирургического лечения ММ среди женщин репродуктивного возраста на этапе планирования беременности, а с другой – тем, что послеоперационные спайки резко ухудшают качество жизни, приводя к развитию хронической тазовой боли и вызывают бесплодие [3; 9; 13; 25; 43; 67; 93; 155; 198]. Частота образования внутрибрюшных спаек варьирует от 67 до 93% после гинекологических операций [11; 19; 33; 34; 69; 87; 104].

Следует также отметить, что в настоящее время в Российской Федерации в условиях продолжающегося демографического кризиса 15% супружеских пар страдают бесплодием [20]. В общей структуре нарушений репродуктивной функции женщин трубно-перитонеальное бесплодие составляет 56% [43; 70; 94; 97; 154]. В связи с этим, профилактика послеоперационного СП в возникновении данной патологии имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Группа авторов под руководством академика Л. В. Адамян провела ретроспективный анализ историй болезни 1152 пациенток, ранее перенесших

операции на органах брюшной полости. Полученные ими данные свидетельствуют, что образование СП после различных оперативных вмешательств на половых органах развивается у 70-90% женщин [1]. Было проведено рандомизированное клиническое исследование 127 пациенток с ММ, которым выполнили миомэктомию посредством лапаротомного доступа. Обследование полости малого таза при помощи лапароскопии через 4 недели выявило СП разной степени выраженности у всех пациенток [104].

Несмотря на значительно меньшую интенсивность спайкообразования после лапароскопических операций, такие факторы как патофизиологические последствия напряжённого карбоксиперитонеума (высыхание брюшины); нефизиологическое положение тела на операционном столе; наличие обширных ожоговых поверхностей после коагуляции; множественные дефекты серозного покрова; интраоперационная ишемия органов малого таза являются почвой для образования послеоперационных спаек и, как следствия, реокклюзии маточных труб [96; 154; 173].

В доказательство вышеперечисленных данных, коллективом авторов на базе Центра планирования семьи и репродукции г. Москва было изучено восстановление репродуктивной функции у 105 пациенток после миомэктомий, выполненных эндоскопическими доступами [43]. Контрольная лапароскопия через 4-6 недель обнаружила СП в 80% случаев, что привело к восстановлению репродуктивной функции только в 26,83% случаев [43].

Важное значение в профилактике СП носит обеспечение интраоперационного гемостаза. Мнение авторов по поводу отрицательного влияния интраабдоминальных скоплений крови на процесс образования сращений в малом тазу единогласно; необходимость достижения интраоперационного гемостаза не подлежит сомнению [25; 67; 87].

Рядом авторов предложены следующие способы уменьшения объема интраоперационной кровопотери при миомэктомии: методика временной окклюзии внутренних подвздошных артерий [37]; временная окклюзия маточных артерий с применением экстракорпоральной петли Редера [103]; способ временной

окклюзии маточных артерий при помощи гинекологического инструмента [92]; введение вазопрессина в серозно-мышечный слой матки непосредственно вокруг миоматозного узла, назначение мизопростола за 1 час до операции [93]; внутривенно капельное введение 1,0 г Транексама за 30-45 минут до оперативного вмешательства [98]; предоперационный курс терапии аГнРг, УПА [138; 149; 167; 204; 208].

Большое количество оперативных вмешательств завершается установкой в брюшную полость дренажей. G. C. Zografos и др. в 2005 году в эксперименте показали, что использование дренажей из силикона, тефлона и полиуретана оказывают непосредственное отрицательное влияние на процесс спайкообразования [70]. В качестве материала для изготовления дренажей и катетеров ряд авторов рекомендует использовать поливинилхлорид [69; 97; 104].

Известно, что основной причиной образования спаек является травма (оперативное вмешательство, воспалительный процесс) и, как следствие, нарушение нормальной анатомии тканей [3; 11; 87]. Формирование фиброзных сращений (спаек, рубцов) – это физиологический процесс, представляющий собой защитную реакцию организма в ответ на травму, инфекцию (воспаление), химический или механический раздражитель [33; 104]. Физиологическая роль спаек – ограничить и предотвратить распространение любого патологического процесса [11; 19; 43; 67].

Концепция локального адгезиолизиса заключается в следующем: повреждение ткани (операция, травма, воспаление); запуск каскадов ферментативных реакций (гемостаза, фибринолиза и воспаления – первые 12 часов после травмы); повышение проницаемости сосудистой стенки (экссудация); запуск реакции регенерации эпителиальных и фибробластоподобных клеток; отложение нитей фибрина (1-3 суток); миграция фибробластов (тучных клеток, продуцирующих коллаген); формирование рыхлых фиброзных сращений (в течение 4-7 суток после операции); прорастание кровеносных сосудов в соединительную ткань; формирование соединительнотканного рубца и его дальнейшая васкуляризация (14-30 суток после травмы) [94].

Учитывая все выше изложенное, становится очевидным, что только лишь усовершенствование хирургических техник не может привести к желаемому клиническому результату, так как спайкообразование – сложный полиэтиологический процесс [96]. Среди многообразия предлагаемых методов профилактики развития перитонеальных спаек наиболее высокими профилактическими эффектами обладают средства для разобщения раневых поверхностей [19; 111; 164; 183]. Данная группа методов заключается в разделении раневых поверхностей брюшины на срок, необходимый для мезотелизации дефектов (4-7 суток после операции).

Адьювантная консервативная терапия складывается из применения препаратов, играющих барьерную функцию, а также воздействующих на воспаление [113; 122; 183]. Противоспаечные барьеры действуют, благодаря гидрофлотации, скольжению, механическому разделению поверхностей [206]. Применение противоспаечных барьеров является этиопатогенетическим методом профилактики образования спаек, так как они защищают рану от механических повреждений и склеивания ее с соседними органами, оказывают благоприятное воздействие на репаративную регенерацию тканей [25; 34; 70; 121; 166].

Идеальный барьер, обладая высокой безопасностью и эффективностью, не должен вызывать воспаления, негативной иммунной реакции [5]. Он должен сохраняться на протяжении критической фазы ремезотелизации, удерживаться на месте без швов, оставаться активным в присутствии крови и быть полностью рассасываемым [199]. Условно противоспаечные барьеры можно разделить на две группы: механические (твердые) и макромолекулярные (жидкие) барьерные растворы и гели [150].

Противоспаечные средства, содержащие в своем составе гиалуроновую кислоту (ГК), признаны наиболее эффективными в акушерстве и гинекологии [5; 214]. ГК в сочетании с карбоксиметилцеллюлозой (КМЦ) выпускается под торговым названием Seprafilm® (НА-СМС; Genzyme Coiyoration, USA) и является наиболее исследованным средством для предотвращения спаек в абдоминальной хирургии. Эта биорезорбируемая мембрана легко фрагментируется при ее

нанесении, что ограничивает ее использование в условиях лапароскопического доступа [154].

Окисленная регенерированная целлюлоза (Oxidized regenerated cellulose), коммерческое название Interceed (Ethicon Inc., Somerville, NJ, USA) – это единственный адьювант, одобренный в США для профилактики образования спаек после операций [121]. Однако эффективное использование данного средства возможно только в условиях тщательного гемостаза, поскольку пропитывание кровью данного материала способствует росту фибробластов вдоль прядей тромбов крови с последующим отложением коллагена [121].

Барьерный препарат Preclude (Gore-Tex Surgical Membrane; США) создан на основе политетрафлуорэтилена, является неактивным антитромбогенным нетоксичным материалом с небольшими порами, ингибирующим целлюлярную трансмиграцию и тканевое склеивание [43]. Preclude, представляющий собой инертную, нерассасывающуюся, неизменяющуюся мембрану, был разработан в основном для применения в оперативной гинекологии [43]. Однако его использование имеет ряд недостатков: материал не подвержен биодеградации, а значит, должен быть удален в послеоперационном периоде хирургическим способом; препарат должен применяться в условиях полного гемостаза; исключена любая бактериальная контаминация [43].

В качестве жидких барьерных средств для использования в клинической практике предлагались различные кристаллоиды, раствор Рингера. Однако их быстрое абсорбирование из брюшной полости объясняет их малую эффективность [19]. Более перспективным следует считать применение вязких индифферентных субстанций с целью профилактики послеоперационного СП в полости малого таза, способных предотвратить диффузный слипчивый процесс [19].

Именно гель может задерживаться в брюшной полости на достаточное время, что необходимо для регенерации поврежденной брюшины [69; 94]. Гелевая форма препарата не требует повторных введений по сравнению с солевыми, коллоидными и другими растворами. Они не вызывает механического раздражения с развитием

асептической воспалительной реакции, как, например, твердые пленчатые барьерные средства типа Interseed и Seprafilm [121; 154].

С середины 80-х годов XX столетия для профилактики спайкообразования начали применять КМЦ. За это время накоплен достаточный клинический опыт применения 1-3% раствора КМЦ в клинической практике для профилактики СП [140].

В России в 2002 г. был разработан отечественный противоспаечный препарат – 4% гель натриевой соли КМЦ – Мезогель [42]. Противоспаечный эффект препарата обусловлен, во-первых, его разобшающим действием за счет эффекта гидрофлотации, а, во-вторых, Мезогель связывает ионы кальция, снижая уровень ионизированного кальция на десерозированных поверхностях, предотвращая, таким образом, переход нестабильного фибрина в нерассасывающиеся спайки [42]. Ряд научных исследований доказывают, что применение противоспаечного геля «Мезогель» достоверно снижает количество, распространенность и плотность сращений в малом тазу, препятствует нарушению проходимости маточных труб. Вследствие этого повышается количество наступивших беременностей и значительно улучшаются репаративные процессы матки [42; 43; 140].

Однако применение только одного препарата для профилактики спайкообразования, не принося желаемого результата, не удовлетворяет многих практикующих хирургов. В связи с этим в настоящее время изучаются комбинации различных фармацевтических средств для профилактики СП. Фармакологическая адьювантная терапия должна быть патогенетически обоснованной.

Доказана эффективность противоспаечного барьера, содержащего в своем составе ГК+КМЦ, при открытых гинекологических операциях. В. Ф. Беженарь и др. опубликовали результаты собственного клинического опыта применения разных противоспаечных средств у 94 пациенток с ММ, оперированных лапароскопическим способом. Авторы заключили, что применение противоспаечных средств в 75% случаев способствует уменьшению степени тяжести СП в малом тазу [24].

В настоящее время особого внимания в профилактике спайкообразования в гинекологической практике заслуживает противоспаечный барьер Антиадгезин.

Антиадгезин – противоспаечный, стерильный гель (в шприце по 5 г), основными действующими веществами которого являются натриевая соль ГК и КМЦ [5].

Противоспаечное действие ГК реализуется на ранней стадии спайкообразования (первые 3-4 дня после операции) путем подавления адгезии фибробластов и тромбоцитов, активности макрофагов, а также посредством ингибирования образования фибрина и создания защитного барьера в виде биологической пленки на поврежденном участке ткани [214]. Она полностью расщепляется в организме ферментом гуалуронидазой в течение 4-х суток [5].

Натрия КМЦ – очень медленно рассасывающийся простой эфир целлюлозы и гликоевой кислоты с высокой молекулярной массой, хорошо растворяющийся в воде и действующий как синтетический механический барьер, служащий в качестве субстрата для закрепления и пролонгирования действия ГК на поверхности тканей [5]. Антиадгезин, являясь биodeградируемым покрытием, разделяет соприкасающиеся поверхности только на период критической фазы раневого заживления и послеоперационного спайкообразования, продолжающийся в течение 7 дней, не влияя при этом на нормально протекающие процессы регенерации. [214].

Учитывая, что прорастание кровеносных сосудов в соединительную ткань, формирование соединительнотканного рубца и его дальнейшая васкуляризация продолжается до 14-30 суток после операции, с целью профилактики СП на заключительном этапе профилактики патогенетически обосновано назначение препарата с гиалуронидазной (ферментативной протеолитической) активностью, обладающего иммуномодулирующими свойствами [41].

В рекомендациях Королевского колледжа акушерства и гинекологии (RCOG, Великобритания, 2013), посвященных профилактике СП, указано, что любое хирургическое вмешательство на органах малого таза ведет к образованию спаек и связанных с ними осложнений. Это является основанием для использования

противоспаечных средств во время любой открытой или лапароскопической операции [113; 140; 166; 214].

По данным Международного общества по борьбе со спаечным процессом (International Adhesions Society – IAS), противоспаечные средства используются только в 10% от общего количества всех хирургических и гинекологических операций даже в США [155; 198]. Главная причина редкого использования противоспаечных барьеров в оперативной гинекологии: низкая осведомленность врачей и пациентов о противоспаечных средствах и областях их применения.

Таким образом, профилактика спайкообразования – актуальный и сложный вопрос современной оперативной гинекологии. Возможно, ключ к разгадке этой сложной медицинской задачи кроется в эффективной комбинации различных патогенетически обоснованных методах как в интраоперационный, так и послеоперационный периоды.

Данной актуальной проблеме и посвящено наше исследование.



## **Глава 2. Материалы и методы исследования**

Представленная диссертационная работа выполнялась на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии Института НМФО ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России» (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Л. В. Ткаченко): ГБУЗ «Волгоградский областной клинический перинатальный центр № 2» (ВОКПЦ № 2) (главный врач – главный внештатный специалист комитета здравоохранения Волгоградской области по акушерству и гинекологии Т. А. Веровская), Клиники № 1 ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (главный врач – д.м.н., профессор Е. Н. Зюбина), ГУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15» (главный врач – Е. Ю. Яшина), а также ПАО иммуноморфологических исследований ГКУЗ «Волгоградское областное патологоанатомическое бюро» г. Волгограда.

В работе с пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией ВМА «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2008 года), «Правилами клинической практики в Российской Федерации» (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №266 от 19.06.2003 г.), Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005).

Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, ознакомлены с целью и дизайном работы. План исследования был одобрен Региональным независимым этическим комитетом ГУ ВМНЦ (выписка из протокола № 241-2016 от 01.02.2016 г.).

### **2.1. Характеристика клинического исследования**

Объектом клинического исследования явились 194 пациентки в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст  $33.80 \pm 0.92$  года) за период с 2015 по 2017 гг. Пациентки, участвующие в исследовании, были разделены на две группы: 164

пациентки с ММ, поступившие в гинекологические отделения для проведения плановой миомэктомии и 30 женщин без ММ, составившие группу контроля.

Показаниями для плановой госпитализации женщин в стационар явились: большие размеры ММ в сочетании с быстрым ростом, синдром кровотечения приводящий к анемизации; нарушение функции органов малого таза; бесплодие при отсутствии других причин.

**Критериями включения в исследование явились:**

1. Возраст пациенток от 18 до 45 лет.
2. Наличие показаний к миомэктомии (наличие не менее одного миоматозного узла >4-5см, миоматозные узлы 2, 3, 4, 5, 6 и 7-го типа по классификации FIGO) .
3. Бесплодие или невынашивание, обусловленное миомной болезнью, при отсутствии других причин.
4. Желание женщины реализовать репродуктивную функцию.
5. Отсутствие морфологически верифицированной атипической гиперплазии эндометрия.
6. Отсутствие тяжелых форм экстрагенитальной патологии.
7. Информированное добровольное согласие пациенток на проведение необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

**Критерии исключения:**

1. Возраст менее 18 лет и старше 45 лет.
2. Пациентки, у которых миома не препятствовала наступлению и вынашиванию беременности и имела небольшие размеры опухоли (<4 см, миоматозный узлы 0 и 1 тип по классификации FIGO).
3. Отсутствие заинтересованности в реализации репродуктивной функции.

В дальнейшем 164 пациентки с ММ были разделены на две группы, как показано на рисунке 2.1

## ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

### 1. Формирование исследовательской когорты пациенток (N=194)

Пациентки с миомой матки (N=164)		Контрольная группа (N=30)
Основная группа (N=84)	Группа сравнения (N=80)	

### 2. Методы исследования:

- Клинические,
- Лабораторные
- Инструментальные (УЗИ, МРТ)
- Определение параметров аутоиммунитета

### 3. Сравнительная терапия пациенток основной группы и группы сравнения

<b>I Группа (основная)</b>		<b>II Группа (сравнения)</b>	
Миомэктомия с комплексным методом профилактики спаечной болезни (N=84)		Миомэктомия + противоспаечный препарат «Мезогель» (N=80)	
<b>Подгруппа IA</b> Лапаротомия (N=52)	<b>Подгруппа IB</b> Лапароскопия (N=32)	<b>Подгруппа IIA</b> Лапаротомия (N=48)	<b>Подгруппа IIB</b> Лапароскопия (N=32)
1. Операция в I фазу менструального цикла 2. За 35-40 мин. до операции – «Транексам» 1000 мг в/в кап. 3. Гель «Антиадгезин» 5 г на область ушитого ложа узла 4. С 5-х суток п/о периода свечи «Лонгизада» 3000 ед №10		1. Операция в I фазу менструального цикла 2. Противоспаечный препарат «Мезогель» 5г.	

### Контроль эффективности:

- Клинико-лабораторный – через 1 сутки;
- УЗИ ОМТ, ГСГ, исследование аутоиммунитета – через 6 месяцев;
- Наступление беременности – через 12 месяцев.

### 4. Оценка эффективности терапии у пациенток основной группы и группы сравнения (N=164)

## РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПРОФИЛАКТИКИ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА И РЕЦИДИВА ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ

Рисунок 2.1 Дизайн исследования

I основную группу составили 84 пациентки (N=84), у которых при миомэктомии применялся разработанный нами комплексный поэтапный метод периоперационной профилактики спаечной болезни.

Во II группу сравнения включены 80 пациенток (N=80), которым выполнена миомэктомия с применением противоспаечного препарата Мезогель.

Далее пациентки основной группы (n=84) были разделены на две подгруппы: в IA подгруппу включены 52 пациентки с миомэктомией лапаротомным доступом; IB подгруппу составили 32 пациентки с миомэктомией посредством лапароскопического доступа. Пациентки группы сравнения (n=80) были разделены на две аналогичные подгруппы: во ПА подгруппу включены 48 пациентки с миомэктомией лапаротомным доступом; ПБ подгруппу составили 32 пациентки с миомэктомией посредством лапароскопического доступа.

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Клинические и лабораторные методы исследования**

При обследовании пациенток до операции оценивались жалобы: анамнез заболевания; гинекологический анамнез; сопутствующая патология; перенесенные оперативные вмешательства на органах малого таза и/или брюшной полости; результаты объективного обследования больных, включая гинекологический статус, расчет индекса массы тела (ИМТ). Общеклинические лабораторные методы исследования проводились за 10 дней до операции в соответствии с действующим приказом: Приказ МЗ РФ от 12 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Согласно плану исследования, всем пациенткам перед проведением оперативного вмешательства проводилось изучение показателей общего анализа крови и гемостазиограммы (сосудисто-тромбоцитарного, плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза, а также состояния противосвертывающей и фибринолитической системы).

В предоперационном периоде выполнялись следующие исследования: изучение микрофлоры влагалища путем микроскопии мазков; онкоцитологическое исследование мазков-отпечатков шеечного эпителия+ ВПЧ тест; пайпель биопсия эндометрия, с последующим морфологическим исследованием; флюорография органов грудной клетки, ЭКГ и консультация терапевта. Госпитализация пациенток на оперативное лечение осуществлялась в плановом порядке в I фазу менструального цикла.

Обследование пациенток выполнялось в соответствии с единым протоколом [Приказ Минздрава России от 30.08.2012 г. № 107н, Клинические рекомендации №15-4/10/2-5805 от 02.10.2015г.] и включало в себя, помимо общеклинического обследования, специальные методы исследования.

### **2.2.2. Инструментальные методы исследования**

**Ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ ОМТ) пациенткам** до оперативного лечения проводились в клинико-диагностической поликлинике ВОКПЦ№2 на аппарате Voluson E8 трансвагинальным датчиком с частотой 3,5-9 МГц и трансабдоминальным датчиком с частотой 2.0-5.0 МГц с использованием В-режима, а также функцией цветового доплеровского картирования (ЦДК). Перед оперативным вмешательством у пациенток оценивалось состояние органов малого таза: длина, ширина, передне-задний размер матки; структура миометрия; размеры и количество миоматозных узлов; их локализация; направление роста узлов; м-эхо, его толщина и структура; объем и структура яичников. Для лучшей идентификации дистрофических изменений в миоматозных узлах применяли трансвагинальное сканирование и доплерографию. У пациенток с лапаротомными операциями в анамнезе обязательным условием явилось ультразвуковое исследование передней брюшной стенки с целью диагностики висцеро-париетальных сращений по ходу послеоперационного рубца и определение максимально безопасной точки для создания первого лапаропорта. Данное исследование проводили в горизонтальном

положении пациентки на кушетке при форсированном дыхании. УЗ-критерием висцеро-париетальных сращений считали определение ограниченной (<10мм) смещаемости полых органов по отношению к послеоперационному рубцу.

**Магнитно-резонансная томография (МРТ)** проводилась перед оперативным лечением ММ больших и гигантских размеров для определения: точной локализации миоматозных узлов; взаимоотношения их с соседними органами – мочевым пузырем, прямой кишкой, крупными сосудами; для оценки деформации полости матки; определения характерных некротических изменений в миоматозных узлах. МРТ малого таза выполняли на высокопольном магнитно-резонансном томографе INTERA от компании Philips, с напряженностью магнитного поля 1,5 тесла и высокой однородностью. При исследовании использовалась синергическая катушка для тела. Протокол исследования включал выполнение градиентной последовательности T2 tse в трех плоскостях, T2 spair (с подавлением жира) в аксиальной плоскости, T1и T1 FS в аксиальной плоскости и DWI в аксиальной плоскости, толщина срезов составила 3 мм. Сканирование T1и T2 занимало 5 минут.

### **2.2.3. Исследование аутоиммунитета**

С целью изучения состояния аутоиммунитета в качестве биомолекулярного маркера рубцово-спаечного процесса у 30 пациенток до начала лечения и через 6 месяцев после миомэктомии выполнялся анализ иммунологического статуса методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием специализированных наборов реагентов (ЭЛИ-П-Комплекс, производство МИЦ «Иммункулус», г. Москва). Набор ЭЛИ-П-Комплекс-12 применяется для полуколичественного определения регуляторных ауто-АТ класса IgG, взаимодействующих с хорионическим гонадотропином человека, двуспиральной ДНК,  $\beta$  2-гликопротеином, Fc-фрагментом иммуноглобулинов, коллагеном, антигеном SPR-06, белками S100, антигеном тромбоцитов TrM-03, антигеном

эндотелия сосудов ANCA, инсулином, тироглобулином и антигеном почек KiM-05 в сыворотке крови женщин.

Для исследования использовали сыворотку крови, которую вначале прогревали при температуре +56 °С в течение 30 минут для инактивации компонентов системы комплимента. Учитывая репродуктивный возраст пациенток, клинические симптомы миомы матки, нами был изучен профиль 5 аутоантител, значимых для этого заболевания, к следующим антигенам:

- 1. Двухспиральная ДНК** Дефицит ауто-АТ к этому антигену является маркерным признаком подавления процессов апоптоза. Как правило, это обусловлено активным ростом опухоли. Такие изменения могут быть использованы в качестве маркера прогнозирования роста ММ.
- 2. Антиген TrM-03** – один из основных компонентов мембраны тромбоцитов. Гиперпродукция ауто-АТ к нему является маркерным признаком тромбоцитопатии, которая может сопровождаться: а) лизисом тромбоцитов, тромбоцитопенией и кровоточивостью; б) агрегацией тромбоцитов и повышенным тромбообразованием. Аномальное снижение ауто-АТ к TrM-03 сопровождается избыточной кровоточивостью и может использоваться в качестве биомолекулярных предикторов развития аномальных маточных кровотечений.
- 3. Коллаген** Гиперпродукция ауто-АТ к этому антигену является маркерным признаком рубцово-спаечных процессов, прямо связанных с повышенной экспрессией коллагенов разных типов. Также может наблюдаться при некоторых аутоиммунных и онкологических заболеваниях.
- 4. Fc-фрагмент** иммуноглобулинов. Гиперпродукция ауто-АТ к этому антигену является маркерным признаком любых хронических воспалительных процессов.
- 5. Антиген Spr-06** Гиперпродукция ауто-антител к нему, как правило, отражает наличие хронического воспалительного процесса в органах малого таза (чаще - эндометрита). Избыток ауто-АТ к этому антигену также может быть

следствием молекулярной мимикрии и указывать на наличие бактериальной инфекции.

Оценка полученных результатов исследования проводилась согласно алгоритму, предоставленному производителю набора реагентов (ЭЛИ-П-Комплекс, производство МИЦ «Иммункулус»). Границы физиологического (нормального) уровня аутоантител к используемым антигенам находятся в диапазоне от -20% до +10% от уровня средней индивидуальной иммунореактивности; пограничные (умеренные) отклонения уровня аутоантител: от +11 % до + 20% и от -21% до -30%. Достоверными принято считать отклонения, которые находятся в диапазоне: более +20 и менее -30%.

## **2.3. МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

### **2.3.1. Техника лапароскопической миомэктомии**

В решении вопроса о выборе оперативного доступа при миомэктомии между лапаротомией и лапароскопией основную роль играют не только исходные размеры миоматозных узлов и их количество, но и расположение узлов относительно оси матки и глубины инвазии в миометрий. Так в группы лапароскопического доступа при миомэктомии нами были рекомендованы миоматозные узлы субсерозной или интралигаментарной локализации, преимущественно по передней стенке, а также интрамуральные единичные узлы не более 5см в диаметре и отсутствие узлов по задней стенке матки.

Предоперационная подготовка включала: подготовку кишечника (очистительная клизма накануне и утром в день операции); назначение седативных средств накануне операции; предоперационная профилактика тромбоэмболических осложнений (компрессионный трикотаж – I или II класс компрессии. Перед началом операции производилась катетеризация мочевого пузыря катетером Фолея.

Лапароскопическая миомэктомия выполнялась в условиях эндотрахеального наркоза. Пациентку укладывали на операционный стол в дорзальной



литотомической позиции. В горизонтальном положении пациентки на спине через разрез в области пупка (при наличии УЗ-признаков висцеро-париетальных сращений в области пупка, использовалась точка Палмера, она расположена по среднеключичной линии под краем нижнего ребра) в брюшную полость вводили иглу Вереша. С помощью инсуфлятора Endoflator («Karl Storz», Германия) наложение пневмоперитонеума осуществляли с давлением в 13–15 мм рт. ст. Для создания пневмоперитонеума применяли углекислый газ. После наложения пневмоперитонеума через тот же разрез вводили троакар диаметром 10 мм («Karl Storz», Германия). После извлечения стилета в гильзу троакара вводили лапароскоп, и пациентку переводили в положение Тренделенбурга (наклон головного конца стола на 45 градусов). Для вторичных проколов брюшной стенки использовали 5-мм троакары («Karl Storz», Германия) в типичных точках.

Удаление субсерозных узлов на ножке или широком основании выполнялось посредством коагуляции основания узла биполярным коагулятором, мощностью 30–35 Вт («KLS Martin», Германия), затем пересекали ножницами. После удаления узла рана на серозном покрове матки не требует зашивания. При 5 типе узла миомы разрез серозно-мышечного слоя на матке выполняли при помощи монополярного в поперечном или косом направлении до визуализации поверхности псевдокапсулы узла. Узел фиксировали с помощью травматических щипцов (Kelly), затем узел вылущивали с помощью механического инструмента.

Оптимизация отдельных этапов лапароскопической миомэктомии заключалась в методике ушивания раны на матке. Рану на матке зашивали двумя рядами швов монофиламентной рассасывающейся полидиоксаноновой нитью V-loc™ 2-0 (Medtronic-Covidien) с петлей на свободном конце и однонаправленными лазерными насечками на всем протяжении. Техника данного интракорпорального шва на матке заключается в безузловой фиксации первого стежка и в свободном прохождении нити через ткань. Также использовалась методика ушивания раны на матке 2 рядами швов: серозно-серозными и серозно-мышечными швами нитью Vicryl 1-0 (Ethicon Inc., США) с интракорпоральным завязыванием узлов.

Извлечение удаленных миоматозных узлов из брюшной полости осуществлялось посредством минилапаротомии. Миоматозные узлы не подвергались внутрибрюшной морцелляции по причине профилактики паразитарной миомы и канцерогенеза. Сохранение целостности миоматозного узла являлось необходимым условием для дальнейшего гистологического и иммуногистохимического исследования препарата.

### **2.3.2. Техника лапаротомической миомэктомии**

Предоперационная подготовка не отличалась от лапароскопической операции. Лапаротомическую миомэктомию выполняли в условиях эндотрахеального наркоза или спинномозговой анестезии. Вскрытие брюшной полости осуществляли по способу Пффанненштиля. В редких случаях при гигантских миомах использовали нижнесрединную лапаротомию с обходом пупка слева.

Многообразие ММ такие, как количество, размеры и локализация миоматозных узлов относительно стенок матки, не позволяют выделить какие-либо типичные этапы, стандартные для всех операций. Стенки матки рассекали в поперечном и косом направлении, учитывая архитектуру сосудов и направление мышечных волокон. Узел фиксировали с помощью пулевых щипцов («KLS Martin», Германия). Затем вылушивание узлов производили путем последовательных 1-2-миллиметровых разрезов на узле около места расщепления серозно-мышечных слоёв и псевдокапсулы. Сохранение псевдокапсулы узла важный момент, учитывая, что ее структура представлена миометрием, а не фиброзной тканью.

После вылушивания узлов ушивание раны на матке производили двумя рядами швов нитью Vicryl 1-0. Данная техника позволяет адекватно сопоставить края раны с подхватыванием ее дна. Полноценное зашивание раны обеспечивает полный гемостаз и формирование в дальнейшем состоятельного рубца на матке.

После операции назначали: ненаркотические анальгетики (наркотические – по показаниям); антибиотикопрофилактику препаратами цефалоспоринов II поколения в суточной дозировке (лечение – по показаниям); утеротонические препараты (окситоцин 5ед в/в капельно 3раза в сутки до 3-х суток).

#### **2.4. Методы лабораторного и инструментального контроля после МИОМЭКТОМИИ**

К концу первых суток послеоперационного периода проводилось изучение показателей ОАК и гемостазиограммы (состояние противосвертывающей и фибринолитической системы). Объем кровопотери оценивался с помощью гравиметрического метода, а также на основании изменений лабораторных показателей в динамике.

Интраоперационную кровопотерю при проведении лапароскопических вмешательств оценивали по разнице объема выведенной и введенной в брюшную полость жидкости. При проведении лапаротомических операций кровопотерю рассчитывали гравиметрическим методом в варианте взвешивания хирургического материала (салфеток, шариков, пеленок). При необходимости контроля гемостаза в малый таз (карман Дугласа) после операции устанавливали дренажную трубку из поливинилхлорида с боковыми отверстиями. Дополнительную оценку кровопотери проводили на основе послеоперационных уровней гемоглобина и гематокрита. Массу удаленных миоматозных узлов определяли путем взвешивания.

В ходе исследовательской работы нами была проведена оценка показателей течения раннего послеоперационного периода (характер и длительность гипертермии, сроки нормализации показателей крови, частота и характер послеоперационных осложнений, а также длительность температурной реакции, приема обезболивающих препаратов и длительность послеоперационного койко-дня).

**Гистологические исследования препаратов** проводились в детском отделении ГБУЗ «Волгоградское областное патологоанатомическое бюро». Для гистологических методов использовали миоматозные узлы после миомэктомии. Исследуемый материал (удаленные опухолевые узлы) фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином по методу Ван-Гизон.

Определяли гистологические варианты строения ММ, оценивали степень пролиферативной активности, а также выраженность расстройства кровообращения, дистрофических, некротических изменений в миоматозных узлах.

### **Иммуногистохимическое исследование**

Проводилось ИГХ исследование образцов миоматозных узлов, полученных при миомэктомии у 40 пациенток из основной группы, с целью определения тактики адъювантной гормональной терапии и прогнозирования рецидива. Исследование проводилось на базе Волгоградского областного патологоанатомического бюро.

Перед проведением ИГХ исследования материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 часов и заливали в парафин. ИГХ реакции ставились на серийных парафиновых срезах, толщиной 4 мкм, на стеклах с адгезивным силанизированным покрытием и восстановлением антигенности тканей в ретривере. Для иммуноморфологического исследования использовали непрямой иммунопероксидазный метод с применением первичных (специфических) моноклональных антител (Daco Cytomation, Дания), визуализирующая система En Vision. После проведения иммуногистохимической реакции срезы окрашивали гематоксилином и заключали в синтетическую среду «Shandonmount TM» (США).

На срезах с парафинового блока производилось ИГХ исследование с использованием антител к рецепторам эстрогенов (ER- $\alpha$ , Clone SPI), прогестерону (PR, Clone YR85), маркёру пролиферации Ki-67 (Clone SP6).

Результаты специфического ИГХ исследования идентифицировали с помощью окрашивания ядер или цитоплазмы клеток и плазматической мембраны. Во всех случаях для исключения неспецифического окрашивания использовали «негативный контроль» (мышинный и кроличий) фирмы Daco Cytomation (Дания) в условиях, аналогичных проведению реакции с антителами (ER- $\alpha$ , PR, Ki-67). Результаты реакции с антигенами ER- $\alpha$ , PR, Ki-67, имеющими ядерную локализацию, оценивали с помощью автоматизированного количественного анализа, измерения площади, занятой положительно окрашенными ядрами.

Уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER- $\alpha$ , PR) оценивался полуколичественным методом по Allred scoring system [186,194]. Степень выраженности экспрессии представился в виде суммы двух величин: интенсивность окрашивания опухолевых клеток (0 – отсутствует, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – выраженная) и количество позитивных опухолевых клеток (0 – окрашивания нет; 1 – при окрашивании менее 1% опухолевых клеток; 2 – при окрашивании 1-10% опухолевых клеток; 3 – при окрашивании 11-33%; 4 – при окрашивании 34-66%; 5 – при окрашивании 67-100% опухолевых клеток). Оценка 0-2 балла указывает на редкие клетки, которые проявляют слабое окрашивание; 3 балла соответствует 1-10% окрашенных клеток и является минимальным позитивным результатом, когда назначение гормональной терапии может иметь эффективность; 4-6 балла – экспрессия умеренная, 7-8 баллов – экспрессия высокая.

ИГХ окрашивание для Ki-67, ядерного антигена, экспрессируемого в циклических клетках, позволяет оценивать индекс пролиферации опухолей на участках ткани, вложенных в парафин. Интенсивность ИГХ реакции к белкам Ki-67 оценивали в процентах (количество окрашенных ядер на 100 клеток). При Ki-67 меньше 0,5% – очень низкая экспрессия, 0,6-1%- низкая, 1,1-5,0% – умеренная, 6 – 10% – высокая.

**УЗ-исследование матки** проводилось на 3-5 сутки после миомэктомии, а затем через 6 месяцев. Исследовали: длину, ширину, передне-задний размер матки; структуру миометрия; наличие миоматозных узлов. В области послеоперационного

рубца оценивались: толщина миометрия; наличие или отсутствие деформаций; «ниш»; гематом; отёка; соединительнотканых включений; жидкостных структур; участков втяжения со стороны брюшины и полости матки; наличие эхо-признаков СП в малом тазу. Основными УЗ-критериями присутствия СП в малом тазу явились: гиперэхогенные линейные образования между близко расположенными органами малого таза; ограниченная смещаемость ( $<1,0-1,2$  см) яичников по отношению к телу матки; болезненность при движениях вагинальным датчиком.

**Гистеросальпингографию (ГСГ)** осуществляли в клиничко-диагностической поликлинике ВОКПЦ № 2 через 6 месяцев после миомэктомии на рентгеновском диагностическом телеуправляемом аппарате «ТЕЛЕМЕДИКС Р АМИКО» в реальном режиме времени с использованием ионного трийодированного рентгеноконтрастного средства (Тразограф 20мл) по общепринятой методике. По результатам полученных рентгенограмм оценивали: состояние канала шейки матки; внутреннего зева; положение матки; конфигурацию и размер её полости; рельеф стенок; наличие дефектов наполнения; расположение и проходимость маточных труб; степень и характер распределения контраста в малом тазу для оценки СП.

**Наступление беременности.** В период до 12 месяцев после окончания лечения изучены отдаленные результаты хирургического лечения. Главным критерием эффективности проведенного лечения в отдаленные сроки являлось наступление беременности после миомэктомии.

## **2.5. Методы статистической обработки результатов**

Статистический анализ полученных материалов проведен с использованием программы Statistica 10.0. Накопление, хранение и корректировка результатов, визуализация данных осуществлялись в программе Microsoft Excel 2016.

Все количественные параметры (результаты измерений) были проверены на соответствие нормальному распределению (с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова в зависимости от числа исследуемых), для каждого их

них были рассчитаны: среднее значение ( $M$ ), стандартное отклонение ( $\delta$ ), ошибка среднего ( $m$ ). Для номинальных показателей (заключений, диагнозов и др.) указаны абсолютные значения и процентные доли.

Статистическую значимость различий сопоставляемых средних величин в совокупностях, имеющих нормальное распределение, определяли по параметрическому критерию Стьюдента ( $t$ ) для независимых и связанных данных. Если распределение совокупности не соответствовало нормальному, для показателей рассчитывались: медиана ( $Me$ ), верхний и нижний квартили ( $Q1$ ,  $Q3$ ). Различия данных анализировались в независимых совокупностях с использованием  $U$ -критерия Манна-Уитни, в связанных – при помощи критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$  (95%-й уровень значимости).

Для сравнения номинальных показателей использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона в случае независимых выборок. Для уменьшения вероятности ошибки первого рода использовалась поправка Йетса, связанные совокупности анализировались с использованием критерия  $\chi^2$  Мак-Немара. При сравнении относительных показателей в независимых совокупностях рассчитывались ОШ и ОР, для которых определялся 95% доверительный интервал (95% ДИ).

В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции Пирсона. Значения коэффициента корреляции интерпретировались по шкале Чеддока.

### Глава 3. Собственные исследования

#### 3.1. Клиническая характеристика пациенток

В данном исследовании нами проанализированы результаты комплексного обследования и оперативного лечения 164 пациенток с ММ, выполненных в гинекологических отделениях ГБУЗ ВОКПЦ № 2, Клиники № 1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ, ГУЗ КБ СМП № 15 г. Волгограда. Группу контроля составили 30 практически здоровых женщин без ММ.

Пациентки с ММ были разделены на две группы: I основную группу составили 84 пациентки (n=84), у которых при миомэктомии применялся разработанный нами метод восстановления репродуктивной функции на основе комплексного трехэтапного способа профилактики спаечной болезни.

Во II группу сравнения включены 80 пациенток (n=80), которым при миомэктомии профилактика спаечной болезни проводилась посредством противоспаечного рассасывающегося препарата – Мезогель.

Далее пациентки основной группы (n=84) были разделены на две подгруппы: в IA подгруппу включены 52 пациентки с миомэктомией лапаротомным доступом; IB подгруппу составили 32 пациентки с миомэктомией посредством лапароскопического доступа. Пациентки группы сравнения (n=80) были разделены на две аналогичные подгруппы: во ПА подгруппу включены 48 пациентки с миомэктомией лапаротомным доступом; ПБ подгруппу составили 32 пациентки с миомэктомией посредством лапароскопического доступа.

Установлено, что средний возраст обследуемых пациенток составил  $33,80 \pm 0,92$  лет (таблица 3.1). В возрасте от 18 до 25 лет было 12 (14,28%) пациенток в основной группе, в группе сравнения – 9 (11,25%) пациенток, в контрольной группе – 5 (6,6 %) пациенток. Возраст пациенток от 26 до 35 лет составлял в основной группе 38% случаев, 42,5% – в группе сравнения и 36,6% случаев – в контрольной группе. При этом почти каждая вторая пациентка – 47,6% в основной группе, 46,26% – в группе сравнения и 46,6% – в контрольной группе была в возрасте от 36 до 45 лет.



Распределение пациенток с миомой матки по возрасту

Возраст	Группы пациенток					
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=80)		Контрольная группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18- 25 лет	12*	14,28	9*	11,25	5*	16,6
26-35 лет	32*	38	34*	42,5	11*	36,6
36-45 лет	40*	47,6	37*	46,26	14*	46,6
Средний возраст, лет	33.63± 0.68*		33.98± 0.70*		33.80± 1.39*	
Средний возраст, лет	33.80± 0.92					

\* $p > 0.05$  между основной группой, группой сравнения и контроля

Средний возраст пациенток основной группы составил  $33.63 \pm 0.68$  года, в группе сравнения  $33.98 \pm 0.70$  года, в контрольной группе  $33.80 \pm 1.39$  года, что указывает на идентичность групп в возрастном аспекте. В связи с полученными данными можно сделать вывод что, в основном, возраст возникновения миомной болезни приходится на ранний репродуктивный возраст (до 35 лет). В основной группе и в группе сравнения, женщины этого возраста составили 52,3% и 53,75% соответственно. Полученные результаты подтверждают факт возросшей заболеваемости ММ и появление ее в более раннем репродуктивном возрасте, что нарушает фертильность молодых женщин. Наши данные согласуются с данными научной литературы, согласно которым средняя частота встречаемости ММ у женщин раннего репродуктивного возраста составляет 25-40% [12; 60; 84].

С целью уточнения возможных причин развития ММ, определения факторов репродуктивного риска и выработки тактики ведения пациенток в послеоперационном периоде, нами проведен анализ наследственности, характера менструальной и генеративной функций, а также анализ перенесенных и имеющихся у пациенток экстрагенитальных и гинекологических заболеваний.

Из 164 обследованных пациенток с ММ наследственная предрасположенность к развитию ММ обнаружена: у 27 (16,5%) пациенток миомой страдала мать, у 11 (6,7%) больных – сестра, бабушка или другие близкие родственницы по женской линии. Следовательно, отягощенный семейный анамнез как фактор риска развития ММ выявлен у 38 (23,2%) пациенток ( $\chi^2=5.04$ ,  $p<0.05$ ; ОШ 9.2 95%ДИ 1.2;69.6). Установленные факты подтверждают данные генетической предрасположенности к развитию ММ, которые доказаны эпидемиологическими и цитогенетическими исследованиями [44; 78; 92]. В группе контроля наследственная предрасположенность к ММ выявлена всего у 1 (3,33%) пациентки, мама которой имела в анамнезе ММ.

Анализируя характер менструальной функции (таблица 3.2) у обследованных пациенток, установлено, что у пациенток с ММ средний возраст менархе составил  $13,26\pm 0,21$  лет, а в контрольной группе –  $13,90\pm 0,19$  лет ( $p>0.05$ ). Полученные данные подтверждают своевременное становлении менструации у большинства пациенток с ММ.

У обследуемых пациенток с ММ установлено, что у 9,5% пациенток основной группы и 11,5% в группе сравнения наступление первой менструации запаздывало, и менархе начиналось после 15 лет ( $p>0.05$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что раннее менархе обнаружено у 29.7% пациенток в основной группе и у 23.7% пациенток в группе сравнения, что в среднем составило 26,7% ( $\chi^2=4.6$ ,  $p<0.05$ ; ОШ 5.1 95%ДИ 1.1;22.4). Представленные данные косвенно подтверждают теорию о том, что раннее начало менструальных циклов повышает число клеточных делений, которые миометрий претерпевает в течение репродуктивного периода, что увеличивает риск мутации в генах, управляющих пролиферацией миометрия [40; 76].

Таблица 3.2

### Возраст менархе (лет) у пациенток с миомой матки

Возраст	Группы пациенток		
	Основная группа (n=84)	Группа сравнения (n=80)	Контрольная группа (n=30)

	абс.	%	абс.	%	абс.	%
9 -12лет	25 <sup>*,**</sup>	29.7	19 <sup>*,**</sup>	23.75	2 <sup>**</sup>	6.6
13-15 лет	51 <sup>*,**</sup>	60.7	52 <sup>*,**</sup>	65	28 <sup>**</sup>	86.7
>15 лет	8 <sup>*,**</sup>	9.5	9 <sup>*,**</sup>	11,5	2 <sup>**</sup>	6.6
Средний возраст, лет	13,02± 0,20 <sup>***</sup>		13,50± 0,22 <sup>***</sup>		13,90± 0,19 <sup>***</sup>	

\* $p > 0.05$  между основной группой и группой сравнения

\*\* $p < 0.05$  между основной группой и группой контроля, группой сравнения и группой контроля

\*\*\* $p > 0.05$  между основной группой, группой сравнения и группой контроля

В группе контроля 86,7% пациенток имели своевременное менархе, 2 (6,6%) пациентки отмечали наступление менструальной функции после 15 лет и еще 2 (6,6%) пациентки отмечают раннее менархе.

Учитывая изложенные данные о характере менструальной функции у пациенток с ММ, можно сделать вывод, что у каждой третьей пациентки с ММ (37,1%) имеется нарушение становления менархе, что можно считать фактором риска роста миоматозных узлов в будущем ( $\chi^2=6.5$ ,  $p < 0.05$ ; ОШ 3.8 95%ДИ 1.3;11.5).

Дальнейший детальный анализ менструальной функции пациенток показал (таблица 3.3), что 45,2% пациенток основной группы и 41,25% пациенток группы сравнения за 2-4 года до диагностирования ММ отмечали аномальные маточные кровотечения по типу обильных менструальных кровотечений (ОМК) ( $\chi^2=17.9$ ,  $p < 0.001$ ; ОР 13.4 95%ДИ 1.9;93). При этом у 33 (39,2%) пациенток основной группы и 29 (36,25%) женщин группы сравнения менструации были длительными ( $\chi^2=14.9$ ,  $p < 0.001$ ). Вышеперечисленные данные подтверждают данные литературы, согласно которым средняя частота встречаемости менометроррагий у пациенток с миомой матки составляет 30% [23].

Таблица 3.3

### Характер менструальной функции у обследованных пациенток

Характер менструации	Группы пациенток					
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=80)		Контрольная группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Обильные менструальные кровотечения	38 <sup>*,**</sup>	45,2	33 <sup>*,**</sup>	41,25	1 <sup>*</sup>	3.3
Длительные менструальные кровотечения	33 <sup>*,**</sup>	39,2	29 <sup>*,**</sup>	36,25	- <sup>*</sup>	-
Межменструальные кровотечения	51 <sup>*,**</sup>	60,7	44 <sup>*,**</sup>	55	- <sup>*</sup>	-
Дисменорея	59 <sup>*,**</sup>	70,2	55 <sup>*,**</sup>	68,75	- <sup>*</sup>	-
Альгодисменорея	23 <sup>*,**</sup>	27,3	24 <sup>*,**</sup>	30	2 <sup>*</sup>	6.6
Диспаруения	68 <sup>*,**</sup>	80,9	66 <sup>*,**</sup>	81,5	- <sup>*</sup>	-
Болевой синдром (ВАШ), балл	5,15±0,2 <sup>*,**</sup>		4,31±0,21 <sup>*,**</sup>		0.37±0,25 <sup>*</sup>	

\* $p < 0.001$  между основной группой и группой контроля, группой сравнения и группой контроля

\*\* $p > 0.05$  между основной группой и группой сравнения

Дисменорея наблюдалась у 59 (70,2%) обследуемых основной группы и у 55 (68,75%) женщин группы сравнения ( $\chi^2=38.7$ ,  $p < 0.001$ ). Межменструальные кровотечения выявлены в 60% случаев в основной группе, а в группе сравнения у 55% пациенток ( $\chi^2=34.2$ ,  $p < 0.001$ ). В контрольной группе только одна пациентка (3.3%) отметила обильные менструации с периода менархе.

Установлено, что 27% пациенток основной группы и 30% группы сравнения отмечали болезненные менструации с периода менархе, сопровождающиеся нарушением общего состояния. В группе контроля только 2 (6.6%) пациентки отмечали болезненные менструации ( $\chi^2=7.42$ ,  $p < 0.05$ ; ОШ 11.6 95%ДИ 1.5;47.2).

Выражая интенсивность менструальной боли в баллах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10, пациентки основной группы, в среднем оценивали болезненность своих менструаций в 5,15±0,2 балла, а пациентки группы

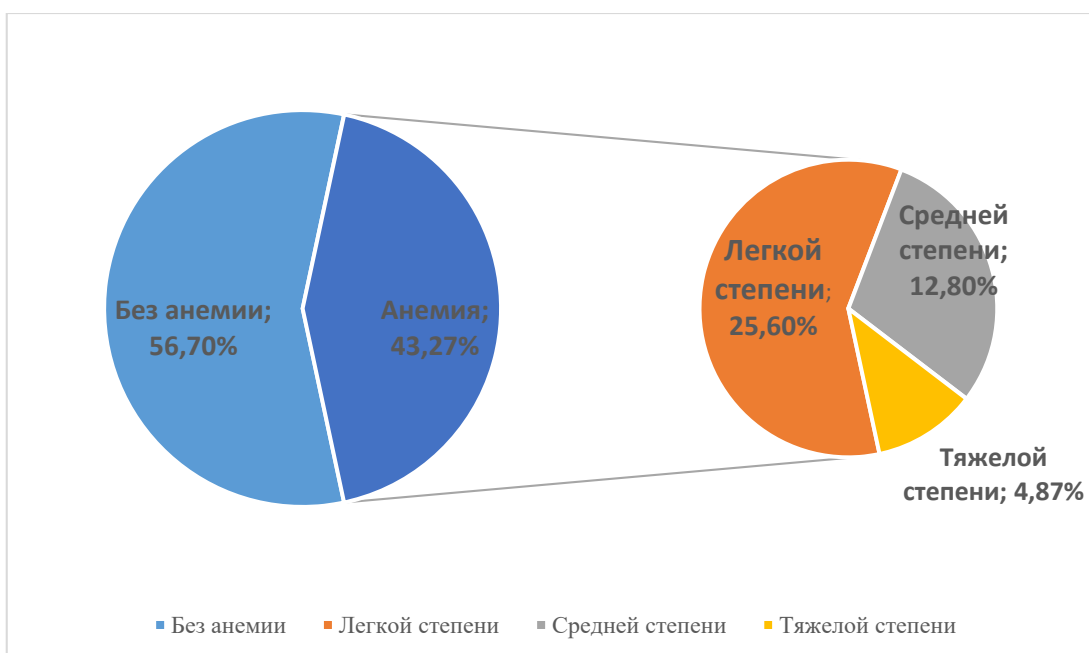
сравнения – в  $4,31 \pm 0,21$  балла, в то время женщины из группы контроля в  $0,37 \pm 0,25$  балла ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что сочетание двух и более жалоб относительно характера менструаций выявлено у каждой второй обследуемой пациентки с ММ.

Обнаружено, что 68 (80,9%) женщин из I группы и 66 (81,5%) пациенток из II группы предъявили жалобы на диспареунию ( $\chi^2 = 103,1$ ,  $p < 0,001$ ). Однако среди пациенток контрольной группы ни одна пациентка не отметила диспареунию.

Выявленные в процессе исследования нарушения менструального цикла у большинства пациенток с ММ являются патогномичными симптомами миомной болезни и возникают за 2-4 года до диагностирования ММ. Они достоверно снижают качество сексуальной жизни женщин с ММ.

Анализ экстрагенитальной патологии выявил, что у пациенток с ММ железодефицитная анемия (ЖДА), обусловленная основным заболеванием, обнаружена у 43,2% пациенток при отсутствии встречаемости данной патологии у женщин без ММ среди пациенток контрольной группы ( $\chi^2 = 35,2$ ,  $p < 0,001$ ). Установлено, что нормальный уровень Hb для женщин – 120-140 г/л.

Анемия легкой степени тяжести выявлена у 42 (25,6%) больных, анемия средней степени – у 21 (12,8%) пациентки, анемия тяжелой степени – у 8 (4,87%) пациенток, без анемии 93 (56,7%) пациентки (рисунок 3.1). Среди пациенток группы контроля анемия не выявлена ( $\chi^2 = 43,1$ ,  $p < 0,001$ ).



**Рисунок 3.1** Частота анемий различной степени тяжести у пациенток с ММ

Учитывая, что одним из критериев для проведения плановой миомэктомии является уровень гемоглобина не ниже 100 г/л, что является необходимым условием для минимизации риска оперативного лечения и ускорения восстановительного этапа после операции, всем пациенткам на амбулаторном этапе лечения с анемией средней и тяжелой степени тяжести в обязательном порядке проведена симптоматическая терапия.

На догоспитальном этапе с целью купирования симптома анемизации 38 (45,2%) пациенток основной группы и 31 (38,75%) пациентка группы сравнения получали антианемическую терапию за счет приема препаратов железа. Следует отметить, что 37 (44,04%) пациенток основной группы и 26 (32,5%) пациенток группы сравнения сочетали данную терапию с применением препаратов УА, аГнРГ, либо мифепристона в течение 3-6 месяцев.

В результате лечения на момент поступления в стационар в основной группе имели анемию легкой степени тяжести лишь 29 (34,5%) пациенток, а в группе сравнения – 26 (32,5%) пациенток. Остальные пациентки имели уровень гемоглобина в пределах 120-140г/л ( $\chi^2=6,2$ ,  $p<0,05$ ). В основной группе средний уровень Hb составил  $114\pm 5,18$ г/л, в группе сравнения данный показатель составил  $115\pm 4,84$  г/л ( $p > 0,05$ ).

Дальнейший анализ структуры экстрагенитальной патологии у обследованных пациенток установил, что наиболее частыми заболеваниями у пациенток с ММ были эндокринные заболевания, нарушение жирового обмена, заболевания сердечно-сосудистой системы и органов желудочно-кишечного тракта (таблица 3.4).

Ведущее место у пациенток с ММ занимала патология эндокринной системы, которая была выявлена в 40,8% случаев.

Таблица 3.4

**Частота и характер экстрагенитальной патологии у обследуемых пациенток (частота нозологических форм превышает число пациенток за счет сочетания патологии)**

Экстрагенитальные заболевания	Пациентки с миомой матки (n=164)		Контрольная группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
<b>Эндокринные заболевания</b>				
1. Аутоиммунный тиреоидит	4	2,4	-	-
2. Гипотиреоз	11	6,7	-	-
3. Нарушение жирового обмена:	130*	79.2	11*	36.6
Предожирение ИМТ 25-30	78	47.5	9	30
Ожирение 1 ст. ИМТ 30-35	36	21,9	2	6.6
Ожирение 2 ст. ИМТ 35-40	16	9,7	-	-
<b>Сердечно-сосудистые заболевания</b>	61	37,1	8	20
1. Гипертоническая болезнь	52	31,7	2	6.6
2. Варикозная болезнь	9	5,4	4	13.3
<b>Заболевания желудочно-кишечного тракта</b>	57**	34,7	4**	13,3
1. Хронический гастрит, ремиссия	34	20,7	3	10
2. Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки	7	4,2		
3. Хронический холецисто-панкреатит	11	6,7	1	3,3
4. Хронический панкреатит	5	3		
<b>Патология мочевыделительной системы</b>	21	12,8	-	-
1. Хронический пиелонефрит, ремиссия				
2. Мочекаменная болезнь	6	3,6		
3. Хронический цистит, ремиссия	12	7,3		
	17	10,3		
<b>Патология дыхательной системы</b>	12	7,3	4	13,3
1. Хронический бронхит курильщика	7	4,2	4	13,3
2. Бронхиальная астма	5	3,04		
<b>Миопия</b>	39	23,7	2	6.6
<b>Вирусный гепатит</b>	7	4,2	-	-

\* $p < 0.001$  между группой пациенток с миомой матки и группой контроля,

\*\* $p < 0.05$  между группой пациенток с миомой матки и группой контроля

Распределение пациенток с ММ по индексу массы тела (ИМТ) было

следующим: ИМТ от 18,5 до 24,9 – у 34 (20,7%) пациенток; от 25 до 30 (предожирение) – у 78 (47,5%); от 30 до 35 (ожирение I степени) – у 36 (21,9%) пациенток; от 35 до 40 (ожирение II степени) – у 16(9,7%) женщин. Таким образом, установлено, что пациентки с ММ (79,2%) в два раза чаще страдали нарушением жирового обмена, чем пациентки из контрольной группы – 11 (36.6%) ( $\chi^2=21$ ,  $p<0.001$ ; ОШ 3.8 95%ДИ2.8;15.2). Данный факт косвенно указывает, что ожирение является фактором риска развития ММ и коррелирует с данными научной литературы [46; 78; 99; 196].

Патология щитовидной железы встречалась у 15 (9,1%) женщин, из них 13 пациенток получали заместительную гормональную терапию (левотироксин натрия 50-150 мкг/сутки). В группе контроля данная патология не выявлена ( $p<0,05$ ).

Заболевания органов желудочно-кишечного тракта выявлены у 57 (34,7%) пациенток с ММ и у 4 (13.3%) пациенток группы контроля ( $\chi^2=4.4$ ,  $p<0.05$ ; ОШ 3.4 95%ДИ 1.1;10.4) (таб.3.4.). Они были представлены: хроническим гастритом вне обострения у 34 (20,7%) пациенток с ММ и 3 (10%) пациенток группы контроля; язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки у 7 (4,26%) пациенток с ММ, в группе контроля нет; патологией гепатобилиарной системы у 11 (6,7%) больных с ММ, в группе контроля нет; хронический запор диагностирован у 5 (3%) пациенток с ММ и у 1 (3.3%) пациентки группы контроля.

Заболевания органов сердечно-сосудистой системы встречались у каждой третьей пациентки с ММ (37,1%) и у 20% пациенток группы контроля ( $p>0.05$ ) (табл.3.4).

Патология мочевыделительной системы выявлена у 21(12,8%) пациентки с ММ. Среди пациенток группы контроля данная патология не обнаружена ( $p>0.05$ ) (табл.3.4).

Хроническая патология дыхательной системы диагностирована у 12 (7,3%) пациенток с ММ и у 4 (13.3%) женщин контрольной группы ( $p>0.05$ ) (табл.3.4).

Миопия выявлена у 39 (23,7%) больных с ММ, в группе контроля только 2 (6,6%) пациентки страдали миопией средней степени. Вирусный гепатит



обнаружен у 7 (4,2%) пациенток с ММ ( $p>0.05$ ) (таблица 3.4).

Анализ репродуктивной функции обследуемых пациенток с ММ показал (таблица 3.5), что роды через естественные родовые пути в анамнезе имели 19 (22,6%) пациенток основной группы и 14 (17,5%) пациенток группы сравнения; оперативные роды в анамнезе у 7 (8,3%) и 4 (5%) пациенток соответственно ( $p>0.05$ ).

Таблица 3.5

### Показатели генеративной функции у обследуемых пациенток

Исход беременности	Группы пациенток					
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=80)		Контрольная группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Естественные роды	19*	22,6	14*	17,5	21*	70
Кесарево сечение	7	8,3	4	5	4	13.3
Аборты по желанию (1-4)	29*	34,5	30*	37,5	5*	16.6
Замершая беременность/ самопроизвольный выкидыш	5	5,9	3	3,75	2	6.6
Внематочная беременность	3	3,57	2	2,5	-	-

\* $p<0.05$  между группой пациенток с миомой матки и группой контроля

Напротив, в группе контроля отмечена высокая частота родов в анамнезе ( $\chi^2=35.3$ ,  $p<0.001$ ; ОШ 13.3 95%ДИ4.9;37.8): через естественные родовые пути у 70% пациенток, оперативные роды имели 13,3% женщин, что подтверждает общеизвестный факт, что наличие в анамнезе одной или нескольких беременностей сроком более 20 недель, а также рождение ребенка в раннем репродуктивном возрасте снижает вероятность образования ММ [176; 188; 201].

Следует отметить факт высокой частоты искусственного прерывания беременности посредством искусственного аборта у обследованных женщин с

ММ: 29 (34,5%) пациенток основной группы и 30 (37,5%) пациенток группы сравнения, против 5 (16,6%) женщин группы контроля ( $\chi^2=4.3$ ,  $p<0.05$ ; ОШ 2.8 95%ДИ1.1;7.7). Данный факт связан с отказом пациенток от гормональных способов контрацепции (по причине гормонофобии, материальными затратами), а также использование малоэффективных методов контрацепции (прерванный половой акт, календарный метод). Закономерно, что абразия у данного контингента пациенток приводило к большему числу осложнений в виде невынашивания беременности, вторичному бесплодию. Трубная беременность с последующей тубэктомией в анамнезе отмечена у 3 (3,75%) пациенток основной группы, у 2 (2,5%) женщин группы сравнения, в группе контроля данная патология не обнаружена.

Предоставленные сведения подтверждают факты, установленные зарубежными и российскими исследователями о том, что длительное отсутствие беременностей и родов в анамнезе, а также высокая частота искусственного прерывания беременности, отнесены к неблагоприятным факторам развития ММ [99].

Нами было изучено распределение пациенток по способу используемой контрацепции в течение последнего года перед оперативным лечением. Следует отметить, что пациентки с бесплодием в анамнезе, а также пациентки, что получали медикаментозную патогенетическую терапию с целью купирования симптома анемии и уменьшения размеров миоматозных узлов на этапе предоперационной подготовки (3-6 месяцев) не использовали дополнительный вид контрацепции. В основной группе таких пациенток оказалось 66 (78,5%) человек, в группе сравнения 51 (63,75%) пациентка, в отличие от контрольной группы, где только 7 (23,3%) женщин не использовали контрацепцию ( $\chi^2=25.4$ ,  $p<0.001$ ; ОШ 8.1 95%ДИ 3.2;20.3).

Комбинированные гормональные контрацептивы (КОК) использовали только 11 (13%) пациенток основной группы, 14 (17,5%) пациенток группы сравнения, что было в 2,5 раза реже, чем у пациенток контрольной группы – 30% ( $\chi^2=4.9$ ,  $p<0.05$ ; ОШ 2.9 95%ДИ 1.2;6.9).

Известный факт, что в патогенезе роста миоматозных узлов профилактические эффекты КОК обусловлены заменой эндогенного прогестерона на аналог, без пролиферативного воздействия на клетки миометрия, а также обеспечением надежной контрацепции и исключением аборт [40,86]. Барьерный метод контрацепции использовали 7 (8,3%) пациенток основной группы, 13 (16,25%) женщин группы сравнения и 13 (43,3%) женщин контрольной группы ( $\chi^2=4.3$ ,  $p<0.05$ ; ОШ 2.2 95%ДИ 1.1;4.8); ВМК применяли 2 (2.5%) пациентки группы сравнения и 1 (3.3%) женщина контрольной группы (таблица 3.6).

Таблица 3.6

### Способ контрацепции у обследованных женщин

Способ контрацепции	Группы пациенток					
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=80)		Контрольная группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Комбинированные гормональные контрацептивы	11*	13	14*	17.5	9*	30
Барьерный метод	7*	8.3	13*	16.25	13	43.3*
ВМК	-	-	2	2.5	1	3.3
Не использовали	66*	78.5	51*	63.75	7*	23.3

\* $p<0.001$  между группой пациенток с миомой матки и группой контроля

Изучая структуру гинекологической патологии у пациенток в сравниваемых группах установлено, что в анамнезе пациенток с ММ, по сравнению с женщинами контрольной группы, чаще регистрировались хронические воспалительные заболевания матки, придатков и хроническая урогенитальная инфекция ( $\chi^2=15,28$ ,  $p<0.001$ ; ОШ 8.8 95%ДИ4,1;17,4) (таблица 3.7).

Детальное изучение анамнеза пациенток установило, что патология шейки матки: CIN I, CIN II, ВПЧ-инфекция, воспалительные заболевания шейки матки (эктропион, цервицит) – наблюдались почти у половины пациенток с ММ: у 43

(51,1%) пациенток I группы и 39 женщин (48,75%) II группы в анамнезе и/или на момент поступления на оперативное лечение. В контрольной группе эти заболевания выявлены лишь у 4 (13,3%) женщин ( $\chi^2=13,8$ ,  $p<0.001$ ; ОШ 6,5 95%ДИ2,1;19,5).

Таблица 3.7

**Характер и частота гинекологической патологии у обследованных пациенток (частота гинекологических заболеваний превышает число пациенток за счет сочетания патологии)**

Гинекологическое заболевание	Группы пациентов						
	Основная группа		Группа сравнения		Контрольная группа (n=30)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Патология шейки матки	43*	51,1	39*	48,75	4*	13,3	
Хронический эндометрит	37*	44	35*	43,75	.*	-	
ВЗОМТ	48*	57,1	41*	51,25	4*	13,3	
Гиперпластические процессы эндометрия	22**	26,1	19**	23,75	.*.*	-	
Наружный генитальный	12	14,2	7	8,75	-	-	
Заболевания молочной	22**	26,1	15**	18,75	3**	10	
Привычное невынашивание беременности	5	5,9	3	3,75	-	-	
Бесплодие	первичное	11**	13,1	9**	11,25**	1**	3,33
	вторичное	18**	21,4	16**	20**	-	-

\* $p<0.001$  между группой пациенток с миомой матки и группой контроля

\*\* $p<0.05$  между группой пациенток с миомой матки и группой контроля

Хронический эндометрит, как следствие неоднократного искусственного прерывания беременности или привычного невынашивания беременности выявлен почти у половины пациенток с ММ: 37 (44%) женщин в I группе и 35 (43,75%) пациенток во II группе сравнения. В контрольной группе данная патология не

выявлена ( $\chi^2=20,9$ ,  $p<0.05$ ).

ВЗОМТ в анамнезе диагностировались у 48 (57,1%) пациенток I группы, у 41 (51,25%) женщины II группы, в группе контроля – лишь у 4 (13,3%) женщин ( $\chi^2=17.0$ ,  $p<0.001$ ; ОШ 7,7 95%ДИ 2,5;19,0).

Вышеперечисленные данные подтверждают, что факторами, повышающими риск развития ММ, являются хронические воспалительные заболевания женской репродуктивной системы [44; 46; 78; 99; 179; 193].

Среди пациенток с ММ установлено, что гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) (простая гиперплазия эндометрия), подтвержденные гистологически, выявлены у 22 (26,1%) пациенток I группы и у 19 (23,75%) пациенток группы II, что свидетельствует о системном характере поражения матки при сочетанных гиперпластических заболеваниях эндо- и миометрия [40; 145].

Наружный генитальный эндометриоз, а также аденомиоз (А) был диагностирован у 12 (14,2%) женщин I группы и 7 (8,75%) женщин II группы, что подтверждает факт высокой частоты сочетания доброкачественных гиперпролиферативных заболеваний матки ( $\chi^2=8.0$ ,  $p<0.05$ ) [120]. Среди женщин контрольной группы сочетанные доброкачественные гиперпластические процессы матки не обнаружены.

Диффузные или смешанные новообразования молочных желез были диагностированы у 37 (22,5%) обследуемых пациенток с ММ и у 3 (10%) женщин группы контроля ( $\chi^2=6.9$ ,  $p<0.05$ ).

Учитывая, что одним из критериев включения в исследования, является реализация репродуктивной функции, планировали иметь беременность в будущем 100% больных в основной группе и в группе сравнения, однако в ходе исследования установлено следующее. Привычное невынашивание беременности (2 и более подряд самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках гестации) выявлено у 5 (5,9%) пациенток основной группы, у 3 (3,75%) пациенток группы сравнения, в группе контроля данная нозология не обнаружена. 29 (34,5%) пациенток с ММ основной группы и 25 (31,25%) группы сравнения страдали бесплодием, обусловленным миомой, при исключении других причин. При этом

первичное бесплодие выявлено у 11 (13,1%) пациенток основной группы и у 9 (11,25%) пациенток группы сравнения и у 1 (3,33%) женщины контрольной группы; вторичное бесплодие – у 18 (21,4%) больных основной группы и у 16 (20%) пациенток группы сравнения ( $\chi^2=12.0$ ,  $p<0.001$ ; ОШ 8.4 95%ДИ 2,2;14,8).

Таким образом, среди пациенток с ММ чаще встречаются такие нарушения репродуктивной функции, как бесплодие (32,9%), невынашивание беременности (4,87%) ( $\chi^2=16.4$ ,  $p<0.001$ ; ОШ 9.0 95%ДИ 4.1;10,8).

При поступлении в хирургический стационар у больных с ММ тщательно изучался анамнез заболевания до оперативного лечения. Из данных анамнеза установлено, что длительность течения заболевания в основной группе составила  $5,21 \pm 0,43$  лет, а в группе сравнения  $3,96 \pm 0,54$  года, т.е. была сопоставима в обеих группах ( $p>0.05$ ).

38 (45,2%) пациенток основной группы и 48 (60%) пациенток группы сравнения при поступлении в стационар указали в анамнезе на тот факт, что по поводу ММ они не наблюдались у гинеколога, а лишь периодически выполняли УЗ-контроль ( $p>0.05$ ).

Оставшиеся 46 (54,7%) пациенток I группы и 32 (40%) пациентки II группы указали в анамнезе факт лечения ММ на догоспитальном этапе (таблица 3.8).

Таблица 3.8

#### Способы лечения миомы матки на догоспитальном этапе

Способ лечения миомы	Группы пациентов			
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=80)	
	абс.	%	абс.	%
Миомэктомия	9*	10.7	6*	7,5
СМРП	19*	22.6	12*	15
аГнРГ	14*	16.6	14*	17,5
антагонисты прогестерона	4*	4.7	-*	-

\* $p>0.05$  между основной группой и группой контроля

Миомэктомия в анамнезе проводилась 9 пациенткам (10,7%) I группы и 6 (7,5%) больным II группы. Всем пациенткам миомэктомия выполнена посредством лапаротомного доступа. Установлено, что 2 пациенткам миоматозные узлы удалены во время кесарева сечения. Среднее количество узлов, удаленных при операции составило  $2.13 \pm 0,26$  узлов. Интраоперационно у пациенток не использовались противоспаечные препараты, в послеоперационном периоде лишь 5 пациенток принимали КОК в течение 6 месяцев, рост новых миоматозных узлов обнаружен в среднем через  $10,93 \pm 0.79$  месяцев. Повторное оперативное вмешательство выполнено в среднем через  $3,80 \pm 0.37$  года.

В качестве предоперационной фармакологической терапии ММ, УПА 3 месяца получали 19 (22.6%) пациенток I группы и 12 (15%) пациенток II группы ( $p > 0.05$ ). Согласно данным эхографического исследования у всех обследуемых пациенток отмечено уменьшение размеров доминантного миоматозного узла, в среднем, на 28,4% (минимальное – на 14,2%; максимальное – на 42,3%).

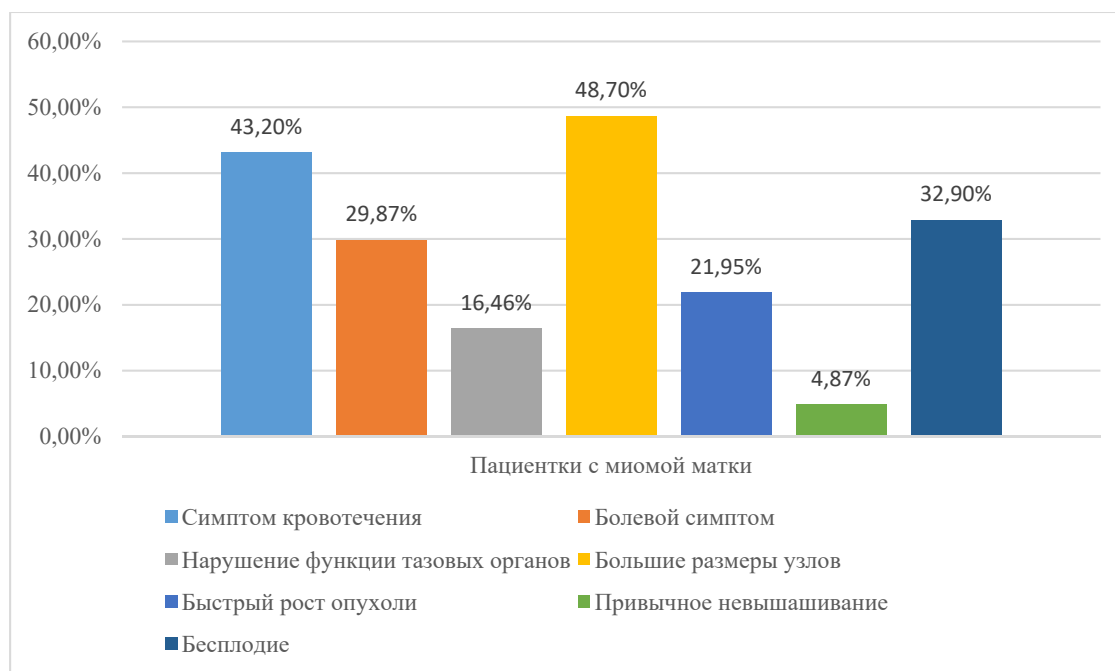
Терапию аГнРГ в течение 3-6 месяцев получали 14 (16,6%) пациенток I группы и 14 (17,5%) пациенток II группы ( $p > 0.05$ ). По результатам УЗ-исследования у всех пациенток установлено уменьшение размеров доминантного узла в среднем на 23,2% (минимальное – на 10,2%; максимальное – на 35,8%).

Только 4 (14,2%) пациентки I группы использовали антипрогестины (мифепристон) в лечении ММ перед операцией. Малое количество наблюдений не позволило рассчитать эффективность данной терапии.

Показаниями к оперативному лечению у пациенток с ММ служили клинические проявления заболевания (рисунок 3.2).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что в большинстве случаев показаниями для проведения оперативного лечения ММ были: симптом кровотечения, приводящий к анемизации и астенизации пациенток (43,2%); большие размеры опухоли (48,7%); болевой синдром (29,87%); нарушение функции смежных органов по типу учащенного мочеиспускания, либо, напротив, затрудненного мочеиспускания или акта дефекации (16,46%); быстрый рост

опухоли (21,95%); бесплодие, обусловленное миомной болезнью, при исключении других причин (32,9%).



**Рисунок 3.2** Показания к миомэктомии

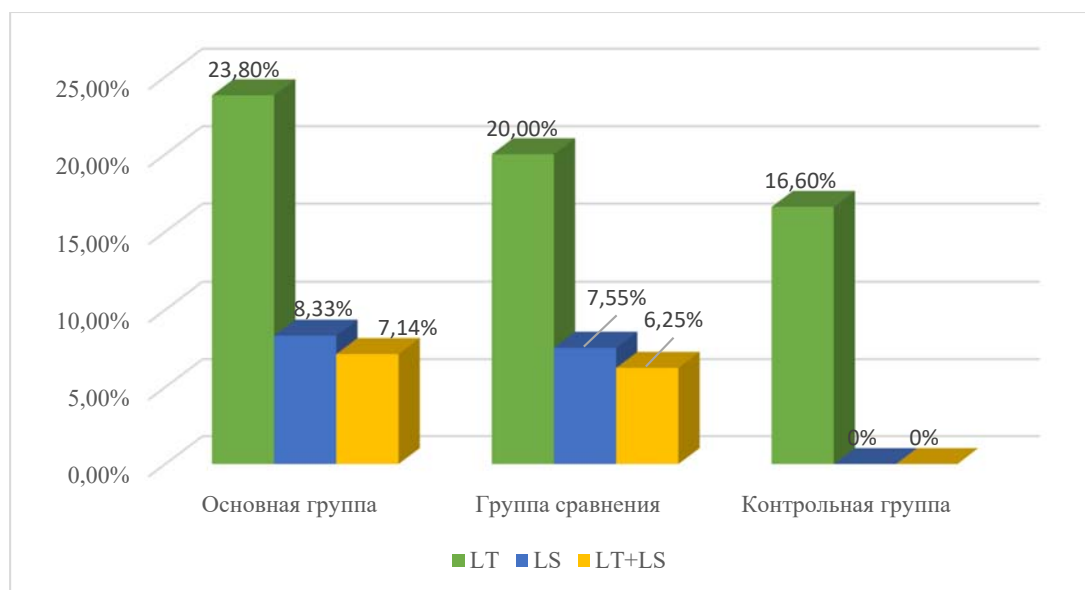
В ходе дальнейшего обследования пациенток установлено, что среди обследованных нами женщин с ММ отмечена высокая частота хирургических операций в анамнезе, что является дополнительным фактором риска развития СП и свидетельствует о возможных технических трудностях предстоящего оперативного вмешательства.

Обнаружено, что ранее перенесенные операции на органах брюшной полости и малого таза имели 21 (35,7%) пациенток основной группы и 17 (30%) пациентки группы сравнения ( $p > 0.05$ ). Среди пациенток основной группы 17 (20,2%) женщин в анамнезе была одна-лапаротомия (в том числе 14 случаев – разрезом по Пфанненштилю и 3 случая – нижнесрединным разрезом). У 3 (3,57%) пациенток в анамнезе были две лапаротомии (разрезом по Пфанненштилю) (рисунок 3.3).

У пациенток группы сравнения в анамнезе одна лапаротомия у 14 (17,5%) пациенток (все разрезом по Пфанненштилю) и у 2 (2,5%) пациенток в анамнезе две лапаротомии. Среди лапаротомных операций преобладали миомэктомии: 10,7% – в основной группе и 7,5% в группе сравнения; кесарево сечение 8,3% и 5% соответственно. В группе контроля 5 (16,6%) пациенток имели в анамнезе по одной



лапаротомной операции, среди них: 4 (13,3%) женщины – кесарево сечение и 1 (3,3%) женщина – аппендэктомии ( $p>0.05$ ).



**Рисунок 3.3** Частота перенесенных операций в анамнезе у обследуемых пациенток (в зависимости от вида доступа).

В основной группе лапароскопическая операция в анамнезе была у 7 (8,33%) пациенток, в группе сравнения – 6 (7,55%) пациенток, в контрольной группе таких операций не было ( $p>0.05$ ).

Сочетанные операции лапароскопия + лапаротомия среди обследованных пациенток с ММ обнаружены у 6 (7,14%) пациенток основной группы и у 5 (6,25%) пациенток группы сравнения (частота хирургических вмешательств превышает число пациенток за счет сочетания патологии) ( $p>0.05$ ) (таблица 3.9).

Таблица 3.9

### Характеристика перенесенных операций в анамнезе у обследуемых пациенток

Операции	Группы пациентов					
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=80)		Контрольная группа (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Аппендэктомия	2*	2,38	3*	3,75	1*	3.3
Кесарево сечение	7*	8,3	4*	5	4*	13.3
Миомэктомия	9	10,7	6	7,5	-	-

Тубэктомия с одной стороны (лапаротомия)	3*	3,75	2*	2,5	-*	-
Операции на придатках матки (лапароскопия)	7*	8,33	6*	7,55	-*	-
Операции на придатках матки (лапаротомия)	2*	2,38	3*	3,75	-*	

\*  $p > 0.05$  между основной группой, группой сравнения и контроля

### 3.2. Анализ результатов общеклинических методов исследования

На этапе предоперационной подготовки пациенткам основной группы и группы сравнения было выполнено УЗ-диагностика органов малого таза с целью изучения количества, локализации и структуры миоматозных узлов, а также степени распространенности СП в малом тазу.

МРТ органов малого таза проводилась перед оперативным лечением ММ больших и гигантских размеров для определения точной локализации узлов, взаимоотношениях узлов с соседними органами – мочевым пузырем, прямой кишкой, крупными сосудами, для оценки деформации полости матки, а также для выявления характерных некротических изменений в миоматозных узлах.

По данным УЗ-исследования + МРТ, у обследуемых пациенток из обеих групп преобладала множественная ММ с узлами, имеющими интрамуральную локализацию (51,8%), субсерозную или интралигаментарную (10%). При этом у каждой третьей пациентки диагностированы интрамуральные узлы с центрипетальным ростом или субмукозные миоматозные узлы (38,1%) (рисунок 3.4).



**Рисунок 3.4** Локализация миоматозных узлов

Анализ данных МРТ и УЗИ, свидетельствующих о количестве миоматозных узлов, показал, что количество миоматозных узлов колебалось от 1 до 14 (таблица 3.10). Размер доминирующего узла варьировал от 5 до 28 см. По количеству миоматозных узлов, их размеру и расположению были сформированы сопоставимые группы обследования, что позволяет с высокой достоверностью оценить результаты проведенных методов лечения (таблица 3.10, таблица 3.11).

Таблица 3.10

**Количество миоматозных узлов у пациенток в сравниваемых группах по данным УЗИ и МРТ ОМТ**

Количество миоматозных узлов	Группы пациенток			
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%
От 1 до 5	52*	61,9	48*	60,0
5 и более	32*	38,09	32*	40,0
Среднее число узлов (M±m)	6.27±0.89*		5.91±0.43*	

\*p>0,05 между группой сравнения и группой контроля

Таблица 3.11

**Анатомическая локализация узлов миомы относительно матки по данным УЗИ и МРТ ОМТ**

Локализация миоматозных узлов	Группы пациенток							
	Основная группа				Группа сравнения			
	Подгруппа IA		Подгруппа IB		Подгруппа IIA		Подгруппа IIB	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
В дне матки	68*	34,6	42**	46,1	56*	32,36	31**	36,9
По передней стенке	58*	29,5	19**	20,8	72*	41,6	27**	32,1
По задней стенке	47*	23,9	-	-	34*	19,6	-	
В перешейке	14*	7,14	8**	8,79	6*	3,46	14**	16,6
Интралигаментарные	9*	4,59	22**	24,1	5*	2,8	12**	14,2
Всего:	196*		91**		173*		84**	

\* $p > 0,05$  между группами IA и IIA

\*\* $p > 0,05$  между группами IB и IIB

На этапе предоперационной подготовки, пациенткам с ММ была проведена УЗ-диагностика СП в малом тазу (таблица 3.12).

При трансвагинальной УЗ-диагностике у пациенток обследуемых групп с лапаротомными операциями в анамнезе обнаружено следующее. Так после плановой операции кесарево сечение единичные признаки СП выявлены только у 2 (18,1%) пациенток. Признаки СП отсутствовали у 9 (81,81%) пациенток. После плановой операции миомэктомия косвенные признаки СП обнаружены у 11 (73,3%) пациенток; признаки СП по ходу п/о рубца и болезненность при движениях вагинальным датчиком обнаружены у 8 (53,3%) пациенток; ограниченная смещаемость придатков матки у 11 (73,3%) пациенток; гиперэхогенные линейные образования у 9 (60%) пациенток. Лишь у 4 (26,6%) пациенток признаков СП не обнаружено, что имеет подтверждение данными анамнеза этих пациенток. Так у 2 пациенток миомэктомия была выполнена по ходу операции кесарево сечение. При этом у каждой пациентки было удалено по 1 миоматозному узлу, размерами 7-8см, субсерозной локализации на широком основании по передней стенке матки в области перешейка и н/сегмента матки.

**УЗИ признаки СП в малом тазу пациенток с миомой матки и операциями в анамнезе**

Оперативный доступ	УЗИ признаки СП в малом тазу									
	СП по ходу п/о рубца		Ограниченная подвижность придатков		Гиперэхогенные линейные образования		Болезненность при движениях		УЗИ признаки СП отсутствуют	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс.	%
Лапаротомия Кесарево сечение (n=11)	-*	-	-*	-	2*	18,1	-*	-	9*	81,8*
Лапаротомия Миомэктомия (n=15)	8*	53,3	11*	73,3	9*	60	8*	53,3	4*	26,6*
Лапаротомия Аппендэктомия (n=5)	1*	20	1*	20	-*	-	-*	-	4*	80
2 Лапаротомии (n=5)	3	60	2	40	5	100	3	60	--	-
Лапаротомия+ Лапароскопия (n=11)	6	54,5	4	36,3	6	54,5	4	36,3	1	9.09
Лапароскопия (n=2)									2	100

\* $p < 0,05$  между группами с выполненными аппендэтомией и миомэктомией, кесаревым сечением и миомэктомией.

При УЗ-исследовании у 4 (80%) из 5 пациенток, перенесших аппендэктомию, СП в брюшной полости не выявлен. Лишь у 1 (20%) пациентки выявлены спайки по ходу послеоперационного рубца и ограниченная смещаемость придатков матки справа относительно тела матки.

После 2-х операций лапаротомий у 4 (80%) из 5 пациенток при УЗ-исследовании были выявлены признаки СП. Следует отметить, что у каждой пациентки одна лапаротомия проведена в срочном порядке по причине

нарушенной трубной беременности и апоплексии яичника. В данной группе один или сочетание нескольких косвенных признаков СП обнаружены у каждой пациентки. Это были: спайки по ходу послеоперационного рубца и болезненность при движениях вагинальным датчиком, диагностированные у 3 (60%) пациенток; ограниченная подвижность придатков относительно тела матки у 2 (40%) пациенток. У всех пациенток были визуализированы гиперэхогенные линейные образования.

Аналогичная ситуация обнаружена при сочетании в анамнезе лапаротомной и лапароскопической операции у пациенток с ММ. Следует отметить, что спайки по ходу послеоперационного рубца и гиперэхогенные линейные образования визуализированы у каждой второй пациентки (54,5%). Ограниченная смещаемость придатков матки и болезненность при трансвагинальном УЗ-исследовании выявлены у каждой третьей пациентки (36,3%). СП не выявлен только у 1 (9,09%) пациентки с вышеперечисленными данными анамнеза.

Из оставшегося числа пациенток по 1 лапароскопической операции на яичниках в анамнезе было у 2-х пациенток. Данные операции выполнены в плановом порядке, удалены доброкачественные новообразования яичников (зрелая тератома). УЗ-признаков СП у этих больных не обнаружено.

Анализируя вышеизложенные факты, можно утверждать, что косвенные УЗ-признаки СП после миомэктомии обнаружены у 73,4% пациенток, что убеждает нас в необходимости проведения профилактики СП у всех пациенток на этапе хирургического лечения.

Всем пациенткам перед проведением миомэктомии проводилось исследование показателей общего анализа крови, которое включало следующие исследования: показатели эритроцитов ( $\cdot 10^{12}$ ), гемоглобина (г/л), гематокрита (%). Забор крови для лабораторных исследований проводился до оперативного вмешательства, а затем через 24 часа после операции.

Исследование параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза включало определение числа тромбоцитов крови ( $\cdot 10^9$ ) и Агрескрин-тест (сек.).

Изучение параметров плазменно-коагуляционного звена гемостаза включало следующие исследования: показатели фибриногена (г/л), протромбинового времени (с), протромбинового индекса (ПТИ) (%), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (с), растворимых комплексов фибриномера (РКМФ) (г/л), времени свертывания крови по Lee White (мин.)

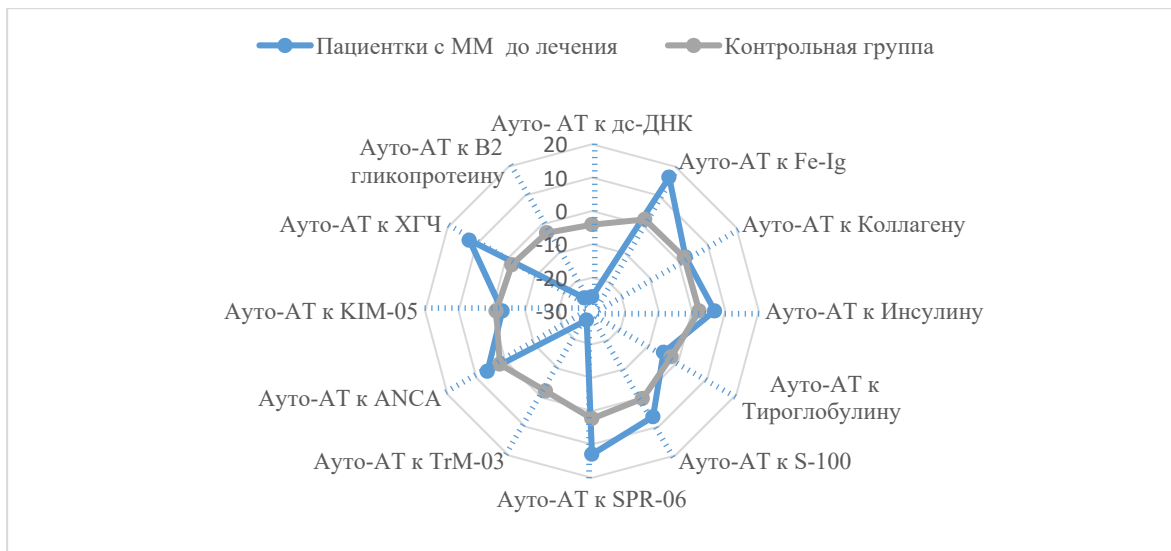
Также выполнено исследование состояния противосвертывающей и фибринолитической системы, которое включало определение антитромбин III (АТ III) (%), XII а-зависимый фибринолиз (мин.), Д-димер (мкг/мл).

Показатели гемостазиограммы в обеих подгруппах у пациенток с ММ были в пределах нормы и не различались между собой и пациентками группы контроля.

Количество лейкоцитов крови до миомэктомии у пациенток с ММ в основной группе и группе сравнения было в пределах референсных значений, составило  $5,32 \pm 0,21 \cdot 10^9$  и  $4,56 \pm 0,19 \cdot 10^9$  соответственно и не отличалось от показателя уровня лейкоцитов у здоровых пациенток контрольной группы- $4,27 \pm 0,56 \cdot 10^9$  ( $p > 0,05$ ).

### **3.3. Оценка состояния аутоиммунитета у обследованных пациенток**

В ходе проведенного исследования у всех пациенток с ММ установлено гипореактивное состояние аутоиммунитета (рисунок 3.5) в сравнении с женщинами контрольной группы ( $p < 0,05$ ), характеризующееся дисбалансом его показателей. Это могло служить одним из пусковых механизмов развития данной патологии.



**Рисунок 3.5** Показатели аутоиммунитета у пациенток с ММ до лечения и у женщин контрольной группы.

Обращает внимание более низкое содержание профилей ( $p < 0,05$ ) ауто-АТ к двуспиральной ДНК в когорте пациенток с пролиферирующей ММ, со множеством миоматозных узлов и рецидивом заболевания ( $-30,84 \pm 6,41\%$ ) с женщинами, у которых быстрого роста миоматозных узлов не диагностировано ( $-13,24 \pm 4,31\%$ ) и с пациентками контрольной группы ( $-4,02 \pm 1,16\%$ ). Нами установлена сильная корреляционная связь между средним содержанием профилей аутоантител к двуспиральной ДНК при пролиферирующей ММ и миоме, не имеющей тенденции к быстрому росту ( $r = 0,674$ ,  $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что определение содержания уровней аутоантител к двуспиральной ДНК в сыворотке крови методом ЭЛИ-П тест может быть использовано в качестве маркера прогнозирования роста ММ и определения тактики противорецидивной терапии.

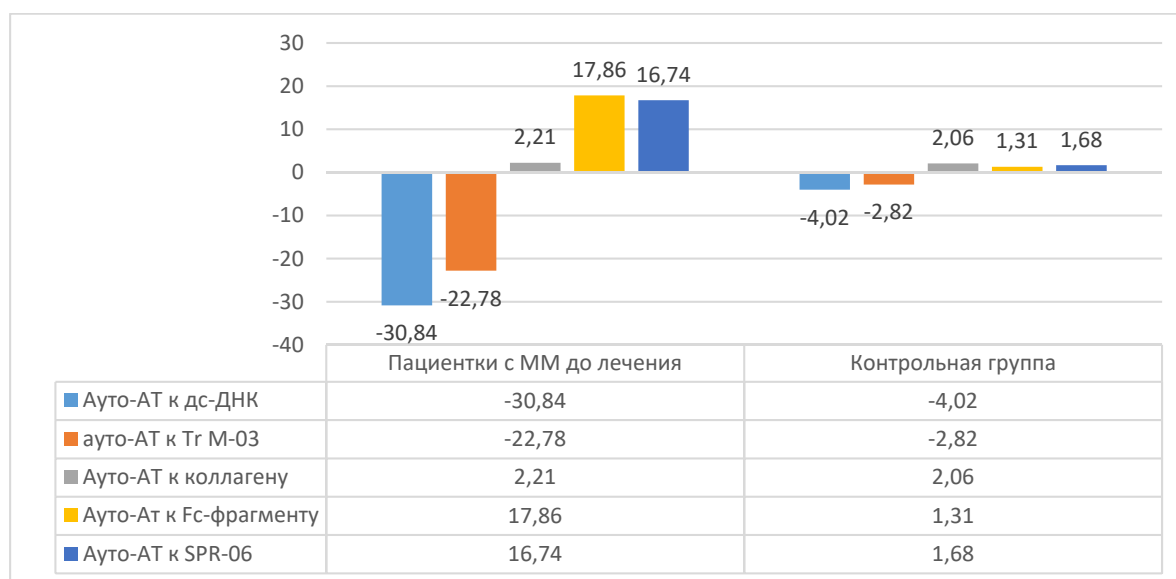
Кроме того, у пациенток с ММ отмечено снижение профилей аутоантител к антигенам тромбоцитов TrM-03 ( $p < 0,05$ ), что могло явиться патогенетическим фактором возникновения аномальных маточных кровотечений. Обращает внимание, что наиболее низкий показатель содержания ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 были выявлены у пациенток с ММ ( $-22,78 \pm 4,72\%$ ) по сравнению с женщинами контрольной группы: ( $-2,82 \pm 0,84\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты дают основание использовать определение содержания уровней



аутоантител к антигенам тромбоцитов TrM-03 в сыворотке крови методом ЭЛИ-П тест в качестве биомолекулярных предикторов развития аномальных маточных кровотечений по типу ОМК у пациенток с ММ.

В ходе исследования выявлены различия ( $p < 0,05$ ) профилей аутоантител к коллагену в когорте пациенток с ММ, которые ранее не имели хирургических операций ( $2,21 \pm 0,44\%$ ) и женщинами группы контроля ( $2,06 \pm 0,41\%$ ) ( $p > 0,05$ ). Однако уровень ауто-АТ к коллагену у пациенток с ММ, которым ранее были проведены хирургические операции был значительно выше и составил, в среднем, ( $12,08 \pm 3,24\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что определение содержания уровней ауто-АТ к коллагену методом ЭЛИ-П тест может быть использовано в качестве биомолекулярного маркера рубцово-спаечного процесса у пациенток после миомэктомии.

В ходе исследования у пациенток с ММ в обеих группах установлено значительное повышение ( $p < 0,05$ ) профилей ауто-АТ к Fc- фрагменту и ауто-АТ к SPR- 06:  $17,86 \pm 3,05\%$  и  $16,74 \pm 5,22\%$ , соответственно, по сравнению с группой контроля:  $1,31 \pm 0,65\%$  и  $1,68 \pm 1,04\%$ , ( $p < 0,05$ ). Эти данные подтверждают наличие у пациенток с ММ хронических воспалительных процессов в органах малого таза (рисунок 3.6).



**Рисунок 3.6** Параметры уровней ауто-АТ у пациенток с миомой матки до лечения и контрольной группой, %.

Таким образом, в ходе настоящего исследования установлено гипореактивное состояние аутоиммунитета у пациенток с ММ, которое характеризовалось дисбалансом его показателей (снижение профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03, повышение профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту и SPR- 06, а также дисбалансом профилей ауто-АТ к коллагену у пациенток с хирургическими операциями в анамнезе).

Выявленные особенности аутоиммунитета у женщин с ММ обосновывают применение их в качестве биомолекулярных маркеров развития ММ, доклиническому прогнозированию симптома кровотечения, обоснованию проведения противорецидивной терапии и дифференцированного подхода к профилактике спайкообразования на этапе хирургического лечения.

### **3.4. Обоснование применения способа периоперационной профилактики спаечной болезни**

Пациенткам основной группы (n=84) произведена миомэктомия с использованием разработанного нами способа профилактики СП, заключавшегося в комплексном трехэтапном воздействии на патогенетические механизмы формирования спаек (приоритетная справка: «Способ профилактики спаечной болезни после миомэктомии» № 2019103898 от 13.02.2019г.).

Так известен способ профилактики СП, когда во время оперативного вмешательства на органах той или иной серозной полости, париетальный и/или висцеральный листки серозного покрова в местах вероятного спайкообразования покрывают стерильным водным 3% гелем метилцеллюлозы (Патент РФ № 2225171 «Способ профилактики образования послеоперационных спаек серозных полостей»).

Многолетний опыт применения противоспаечного препарата Мезогель с целью профилактики спаечного процесса при органосохраняющем лечении миомы матки [13; 43; 97; 140] позволил нам использовать его у пациенток в группе сравнения (n=80).

Однако у данного способа есть некоторые недостатки. Во-первых, при нанесении геля не учитывается объем кровопотери во время операции. Исследования показали, что воспалительная реакция в условиях гемоперитонеума становится прогрессирующей и затяжной, при этом кровяные сгустки способствуют формированию выраженных межорганных спаек, локализованных в местах скопившейся крови. В связи с этим уменьшение объема перооперационной кровопотери, является важной составляющей профилактики спаечной болезни органов брюшной полости и малого таза.

Вследствие данного факта, на первом этапе за 30-45 минут до операции пациенткам основной группы внутривенно капельно вводили 1,0 г транексамовой кислоты в разведении в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 20-30 минут (Патент РФ № 2563824 «Способ профилактики кровотечения при миомэктомии»), обеспечивающий снижение операционной кровопотери и предупреждение развития коагулопатического кровотечения. Транексам – антифибринолитическое средство, специфически ингибирующее активацию профибринолизина (плазминогена) и его превращение в плазмин [98].

Во-вторых, Мезогель действует как искусственный временный "барьер" между поврежденными поверхностями в течение 3-5 дней, после чего полностью рассасывается, в то время как период критической фазы раннего заживления и послеоперационного спайкообразования продолжается в течение 7 дней.

Таким образом, мы считаем научно обоснованным использование комбинированного препарата Антиадгезин, создающий искусственный временный барьер между поврежденными тканями, обеспечивающий эффективное разделение поверхностей на период их заживления. В состав противоспаечного барьера входит не только натрия КМЦ, предотвращающий депонирование фибрина на поврежденной серозной поверхности, но и натрия гиалуронат, подавляющий адгезию фибробластов и тромбоцитов, а также активность макрофагов, продолжающийся в течение 7 дней, не влияя при этом на нормально протекающие процессы регенерации [5].

Выраженные противоспаечные свойства Антиадгезина позволили нам использовать этот препарат для второго этапа профилактики спаечной болезни у пациенток после миомэктомии. На втором этапе пациенткам основной группы после миомэктомии, на область ушитой послеоперационной раны на матке наносили противоспаечный рассасывающийся гель Антиадгезин 5 г.

В-третьих, данный способ не предусматривает восстановление локального иммунного ответа, а также коррекцию фиброзирующих и склеротических процессов после окончания критической фазы раннего заживления, что обеспечивает адекватность протекания процессов регенерации до 30 суток.

В послеоперационном периоде пациенткам основной группы с 5-х суток на третьем этапе профилактики СП назначали полифункциональный ферментный препарат Лонгидаза 3000 ед, обладающего гиалуронидазной активностью пролонгированного действия, антиоксидантными, иммуномодулирующими и умеренно выраженными противовоспалительными свойствами, в виде вагинальных свечей по одному суппозиторию 1 раз в 3 дня – 10 суппозиториев на курс лечения [41].

## **Глава 4. Анализ эффективности предлагаемой методики профилактики спаечного процесса после миомэктомии**

### **4.1. Особенности миомэктомии и течения послеоперационного периода у пациенток в сравниваемых группах**

С целью выяснения длительности оперативного вмешательства, объема интраоперационной кровопотери, течения раннего послеоперационного периода (наличие температурной реакции, показатели гемограммы и гемостазиограммы, процент развития осложнений), длительности пребывания пациенток в стационаре после операции (послеоперационный койко-день), проведен анализ стационарных историй болезни.

Из общего числа обнаруженных в предоперационном периоде миоматозных узлов – в подгруппе IB (91), в подгруппе IIB (84) – лапароскопическим методом было удалено: в подгруппе IB – 86 (94,5%) узлов, в подгруппе IIB – 77 (91,6%), что связано с техническими особенностями оперативного вмешательства. Так отсутствие тактильной связи между руками хирурга и маткой весьма затрудняет вероятность нахождения и удаления интерстициальных узлов <1-2 см посредством лапароскопических манипуляторов (таблица 4.1).

При выполнении миомэктомии посредством лапаротомного доступа удалось интраоперационно обнаружить дополнительные миоматозные узлы. Таким образом в подгруппе IA их количество составило 218, что превысило показатель до операции (196) на 10%. В подгруппе сравнения IIA наблюдалась аналогичная ситуация. До операции обнаружено 173 узла, интраоперационно удалено на 7,9% больше – 188 узлов. Данный факт обусловлен допустимым диагностическим пределом визуализации миоматозных узлов посредством УЗИ и МРТ.

Из общего числа удаленных узлов у пациенток основной группы, узлы с макроскопическими признаками нарушения кровообращения и некрозом обнаружены в 5,5% узлов, в группе сравнения данный показатель составил 4,5% ( $p>0.05$ ).

### Особенности операций миомэктомии

Показатели	Группы пациенток			
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=80)	
	IA (n=52)	IB (n=32)	IIA (n=48)	PIB (n=32)
Всего удаленных узлов	218*	86**	188*	77**
Узлы с нарушением кровообращения	13(5,9%)*	4(4,6%)**	9(4,7%)*	3(3,8%)**
Вес миоматозного узла 800г и более	7*	-	2*	-
Вхождение в полость матки	22(42,3%)*	-	19(39,5%)*	-
Миомэктомия+ тубэктомия с одной стороны	1(1,19%)*	1(1,19%)**	-*	1(1,25%)**
Миомэктомия+ цистэктомия	14(16,6%)*		9(11,25%)*	
-односторонняя	11(13,09%)*		7(8,75%)*	
-двусторонняя	3(3,57%)*		2(2,5%)*	
Миомэктомия+ удаление параовариальной кисты	2(2,38%)*		4(5%)*	
Длительность операции, мин (M±m)	96,5±6,4* **	74,3±5,6***	119,5±7,4***	95,7±4,2***

\*p>0,05 между группами IA и IIA, между группами IB и PIB

\*\* p>0,05 между основной группой и группой сравнения

\*\*\* p<0,05 между группами IA и IIA, между группами IB и PIB

Также следует отметить, что в основной группе было удалено 7 миоматозных узлов, чей вес превысил 800 г. Данные миоматозные узлы отнесены к гигантской миоме. Максимальный вес удаленного узла в данной группе составил 3178 г. В группе сравнения было удалено лишь 2 миоматозных узла, весом более 800 г.

Следует отметить, что при энуклеации миоматозных узлов в подгруппах IB и PIB не было ни одного эпизода вскрытия полости матки, что доказывает достаточно высокий уровень предоперационного обследования (таблица 4.1.). В подгруппах IA

и ПА в процессе миомэктомии вхождение в полость матки выполнено у 22 (42,3%) и 19 (39,5%) пациенток соответственно ( $p>0.05$ ). Это также доказывает факт обнаружения на этапе обследования у 38,1% пациенток интрамуральных узлов с центрипетальным ростом или субмукозных миоматозных узлов.

У пациенток основной группы в ходе миомэктомии была выполнена тубэктомия с одной стороны у 1 (1,19%) пациентки из подгруппы IA и у одной (1,19%) пациентки из подгруппы IB. При анализе анамнеза установлено, что у этих пациенток была уже ранее выполнена тубэктомия с одной стороны. Таким образом, в основной группе после проведения миомэктомии у 2 пациенток обе маточные трубы отсутствовали, а у одной пациентки отсутствовала одна маточная труба.

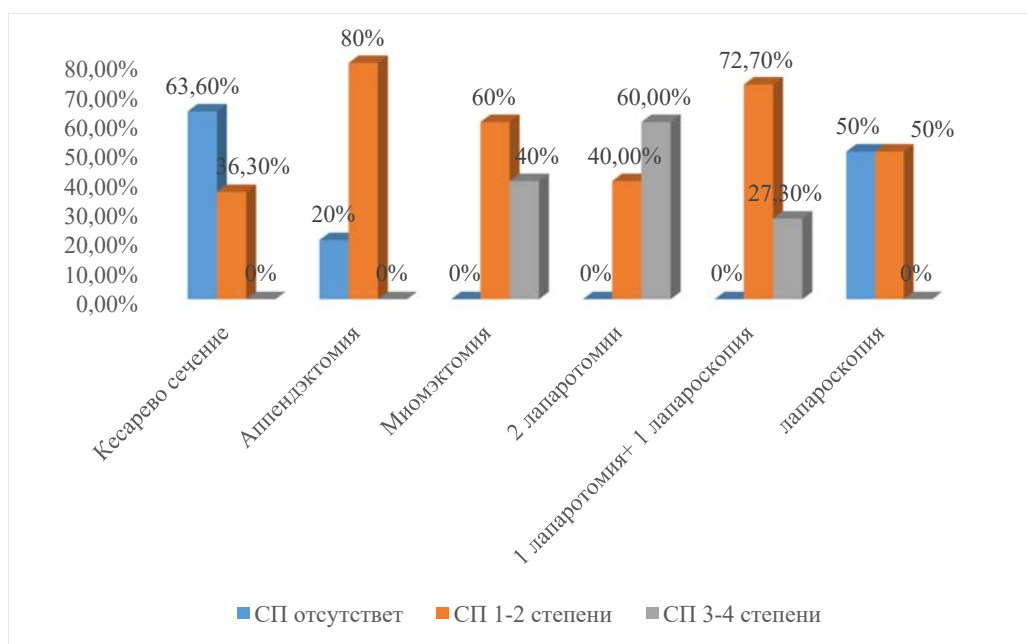
В группе сравнения миомэктомия с тубэктомией с одной стороны была выполнена у 1 (1,25%) пациентки из подгруппы IB. По данным анамнеза пациенток этой группы у 2 (2,5%) пациенток была ранее выполнена тубэктомия с одной стороны. В результате, в группе сравнения у одной пациентки отсутствовали обе маточные трубы, и у одной пациентки – с одной стороны.

По ходу миомэктомии были обнаружены доброкачественные образования яичников с одной или двух сторон, размерами  $>5$  см, что потребовало их удаления у 14 (16,6%) пациенток основной группы и у 9 (11,25%) пациенток группы сравнения ( $p>0.05$ ). Анализ длительности операции в сравниваемых группах показал, что при лапаротомической миомэктомии в подгруппе IA применение нового способа профилактики спайкообразования, включающего препарат Транексам для уменьшения интраоперационной кровопотери, выявил укорочение времени на 19,2% и составил  $96,5\pm 10,4$  мин. В подгруппе ПА данный показатель составил  $119,5\pm 7,4$  мин. Предложенный нами способ уменьшения интраоперационной кровопотери в сочетании с использованием шовного материала V-loc™ 2-0 в подгруппе IB также выявил сокращение длительности операции на 22,3 % и составил  $74,3\pm 8,6$  мин, в подгруппе IB –  $95,7\pm 11,6$  мин ( $p<0,05$ ).

Для определения основных факторов, способствующих развитию СП у обследуемых пациенток с ММ, по ходу миомэктомии нами была проведена оценка

степени распространенности СП, согласно критериям American Fertility Society (AFS). Установлено, что на характер и распространенность СП у исследуемой группы пациенток оказывали факты ранее перенесенных оперативных вмешательств по поводу родоразрешения, заболеваний органов малого таза и брюшной полости (рисунок 4.1).

После операции кесарево сечение (n=11) у 7 (63,6%) пациенток СП в малом тазу отсутствовал, что согласуется с данными научной литературы [121; 150; 164]. После лапаротомии по поводу аппендэктомии (n=5) СП 1-2 степени сформировался у 4 (80%) пациенток; у 1 (20%) пациентки СП не обнаружен. После лапароскопии (n=2) в анамнезе СП 1-2 степени распространенности обнаружен у 1 (50%) пациентки, который сформировался после оперативного лечения апоплексии яичника.



**Рисунок 4.1.** Частота распространенности СП у пациенток, перенесших оперативные вмешательства (в зависимости от вида операции).

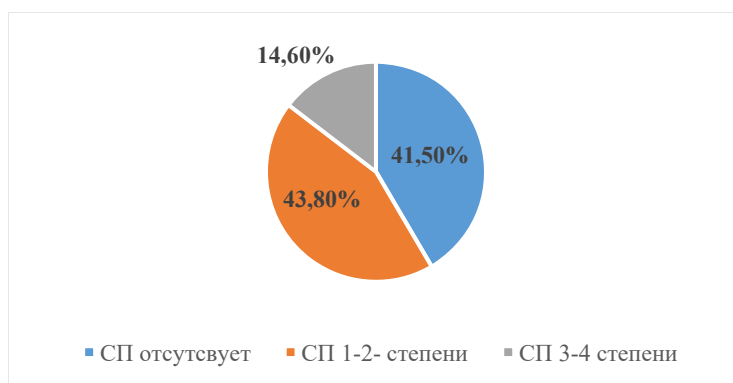
Следует отдельно выделить, что СП после лапаротомии по поводу миомэктомии был обнаружен у всех (n=15) пациенток: СП 1-2 степени – у 9 (60%) пациенток; СП 3-4 степени – у 6 (40%) пациенток. Аналогичная ситуация обнаружена при перенесенных в анамнезе 2-х лапаротомий (n=5): СП 1-2 степени выявлен у 2 (40%) пациенток; СП 3-4 степени – у 3 (60%) пациенток. При сочетании



в анамнезе 1 лапаротомии и 1 лапароскопии (n=11) обнаружено следующее: СП 1-2 степени – у 8 (72,7%) пациенток; СП 3-4 степени – у 3 (27,3%) пациенток.

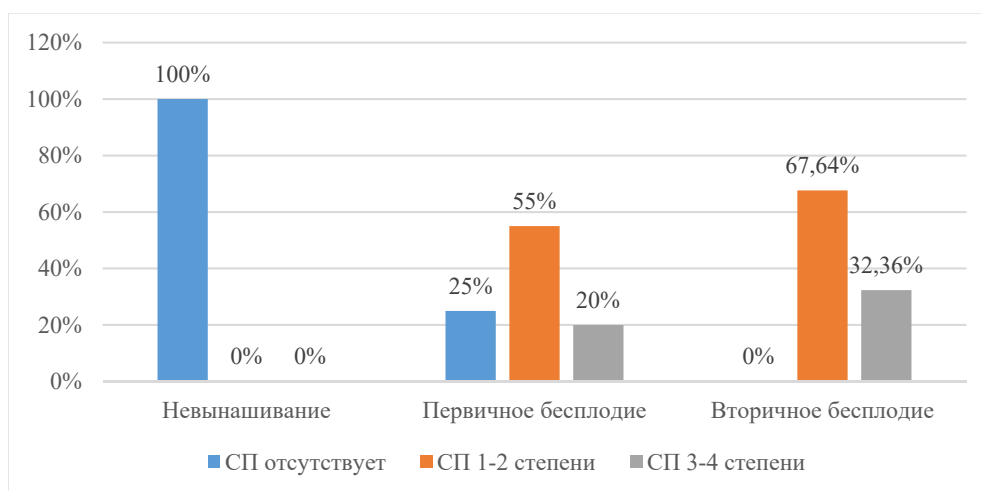
Таким образом, СП различной степени выраженности всегда формировался после операции миомэктомии, а также при сочетании в анамнезе двух операций на органах малого таза и брюшной полости.

Изучение анамнеза пациенток с ММ установило, что 54,2% пациенток имели в анамнезе ВЗОМТ. Тяжелый СП 3-4 степени диагностирован у 14,6% пациенток, СП 1-2 степени – у 43,8% пациенток. При этом клинические проявления данного заболевания не отражали степени тяжести СП в малом тазу. СП отсутствовал у 41,5% пациентки (рисунок 4.2).



**Рисунок 4.2.** Характер и частота распространенности СП у пациенток с ММ и ВЗОМТ в анамнезе

Из анамнеза пациенток с ММ установлены следующие нарушения репродуктивной функции: бесплодие – 32,9% и невынашивание беременности – 4,87%. В данной группе пациенток по ходу миомэктомии обнаружено, что СП отсутствовал у всех пациенток с невынашиванием беременности. Однако среди пациенток с первичным бесплодием СП отсутствовал лишь у 5 (25%) пациенток. СП 1-2 степени обнаружен у 11 (55%) пациенток и СП 3-4 степени – у 4 (20%) пациенток. При вторичном бесплодии у всех пациенток был обнаружен СП (рисунок 4.3).



**Рисунок 4.3.** Характер и частота распространенности СП у пациенток с нарушением фертильной функции в анамнезе.

#### **4.1.1. Обоснование применение транексамовой кислоты в качестве компонента предлагаемого метода периперационной профилактики СП при МИОМЭКТОМИИ**

До операции концентрация эритроцитов у пациенток обеих групп была сопоставима между собой и составила:  $3,5 \pm 0,12 \cdot 10^{12}$  в основной группе и  $3,2 \pm 0,24 \cdot 10^{12}$  в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). Через 24 часа после операции данные показатели снизились и имели статистически значимые различия между группами ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.2). В основной группе концентрация эритроцитов составила  $3,0 \pm 0,11 \cdot 10^{12}$ , в группе сравнения –  $2,4 \pm 0,31 \cdot 10^{12}$ .

Уровень гемоглобина у пациенток основной группы и группы сравнения до оперативного вмешательства составил  $114 \pm 5,18$  г/л и  $115 \pm 4,84$  г/л соответственно ( $p < 0,05$ ). Изменения показателей гемоглобина в послеоперационном периоде соответствовали показателям концентрации эритроцитов. При этом у пациенток основной группы данный показатель через сутки после операции оставался в диапазоне допустимых значений:  $112 \pm 6,04$  г/л. Данное снижение было статистически не значимо. В то же время у пациенток группы сравнения концентрация эритроцитов ( $2,4 \pm 0,31 \cdot 10^{12}$ ) и уровень гемоглобина ( $86 \pm 5,41$  г/л)

снижались в течение наблюдаемого промежутка времени. Данные изменения были статистически значимы ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.2.).

Таблица 4.2

**Показатели гемограммы у обследованных пациенток в динамике**

Параметры	Группы пациенток			
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=80)	
	До операции	Через 24 часа после операции	До операции	Через 24 часа после операции
Эритроциты, $\times 10^{12}$	3,5±0,12 **	3,0±0,11**	3,2±0,24**	2,4±0,31*, **
Гемоглобин, г/л	114±5,18*, **	112±6,04**	115±4,84**	86±5,41*, **
Гематокрит, %	42,6±2,74*, **	40,2±2,25* *	43,5±2,08**	31,5±2,14*,**

\*  $p < 0.05$  различия показателей между основной группой и группой сравнения

\*\*  $p < 0.05$  различия показателей до и после операции в соответствующей группе

Гематокрит изменялся в динамике через 24 часа по сравнению с исходными показателями внутри каждой группы, так и при сравнении аналогичных данных между группами (таблица 4.2).

Таким образом, анализ изменений гемограммы свидетельствует о меньшей интраоперационной кровопотере у пациенток основной группы, которые получали препарат Транексам до операции в сравнении с пациентками группы сравнения (таблица 4.2).

Изучение параметров гемостазиограммы (таблица 4.3) позволило выявить следующие изменения. При исследовании сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза до операции концентрация тромбоцитов у пациенток обеих групп была в пределах референсных значений и составила  $212 \pm 9,85 \times 10^9$  в основной группе и  $210 \pm 10,02 \times 10^9$  в группе сравнения, т.е. группы были сопоставимы между собой. Через 24 часа после операции данные показатели снизились и имели достоверные различия между группами. В основной группе концентрация

тромбоцитов составила  $225 \pm 6,72 \cdot 10^9$ , а в группе сравнения –  $178 \pm 8,22 \cdot 10^9$  ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.3).

Также установлено удлинение времени агрегации тромбоцитов (до операции  $18,12 \pm 0,42$  с, после –  $20,14 \pm 0,18$  с.), слабая выраженность процесса при снижении количества тромбоцитов у пациенток группы сравнения, что свидетельствует о дисфункции тромбоцитов. Более быстрое образование агрегатов (до операции –  $18,86 \pm 0,27$  с, после –  $16,65 \pm 0,14$  с) при нормальном количестве тромбоцитов выявлено у пациенток основной группы. Это свидетельствует о повышенной функции кровяных пластинок.

Таблица 4.3

**Характеристика параметров сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звеньев гемостаза у пациенток с миомой матки в динамике**

Параметры	Группы пациенток			
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=80)	
	До операции	Через 24 часа после операции	До операции	Через 24 часа после операции
<b>Сосудисто-тромбоцитарное звено</b>				
Число тромбоцитов крови ( $10^9/\text{л}$ )	$212 \pm 9,85$	$225 \pm 6,72$	$210 \pm 10,02$	$178 \pm 8,22^*, **$
Агрескрин-тест (сек.)	$18,86 \pm 0,27$	$16,65 \pm 0,14$	$18,12 \pm 0,42$	$20,14 \pm 0,18^*$
<b>Плазменно-коагуляционное звено</b>				
Фибриноген (г/л)	$3,5 \pm 0,06$	$4,1 \pm 0,18$	$3,62 \pm 0,06$	$4,66 \pm 0,16^*, **$
Протромбиновое время (сек.)	$14,26 \pm 0,13$	$15,04 \pm 0,15$	$14,82 \pm 0,11$	$20,44 \pm 0,08^*, **$
ПТИ (%)	$102,6 \pm 0,42$	$104,2 \pm 0,18$	$104,6 \pm 0,12$	$100,1 \pm 0,22$
АЧТВ (с)	$28,76 \pm 0,21$	$30,68 \pm 0,21$	$28,94 \pm 0,24$	$31,77 \pm 0,16^{**}$
РКМФ (г/л)	$12,62 \pm 0,28$	$9,08 \pm 0,78^{**}$	$12,54 \pm 0,24$	$18,36 \pm 0,18^*, **$
Время свертывания крови (по Lee White (мин))	$4,76 \pm 0,41$	$6,32 \pm 0,53^{**}$	$4,22 \pm 0,51$	$9,86 \pm 0,37^*, **$

\*  $p < 0,05$  различия показателей в сравнении с пациентками основной группы

\*\*  $p < 0,05$  различия в сравнении с показателями до операции в соответствующей группе

При изучении показателей прокоагулянтного звена системы гемостаза (концентрации фибриногена, АЧТВ, ПТИ) была выявлена следующая тенденция. Концентрации фибриногена, ПТИ и АЧТВ до операции у пациенток обеих групп находились в пределах референсных значений (таблица 4.3). Однако через сутки после операции изменения данных параметров в динамике в обеих группах, по сравнению с исходными показателями, были отмечены незначительные повышения параметров и были статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Детальный анализ плазменно-коагуляционного звена гемостаза установил, что у всех обследованных пациенток с ММ имеется значительное (в 3-4 раза) повышение содержания в крови растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ). Так у пациенток основной группы до операции он составил  $12,62 \pm 0,28$  г/л, в группе сравнения –  $12,54 \pm 0,24$  г/л ( $p > 0,05$ ). Нормальный уровень РКМФ варьирует в пределах  $3,38 \pm 0,02$  г/л. Через 24 часа после хирургического вмешательства данный показатель возрос в группе пациенток, не получавших транексамовую кислоту, и составил  $18,36 \pm 0,18$  г/л. Это свидетельствует об активации хронического ДВС-синдрома и перехода фазы гипер- в гипокоагуляцию (во вторичный фибринолиз). Вместе с тем, при применении препарата Транексам у пациенток основной группы наблюдалась нормализация показателей РКМФ, которая составила  $9,08 \pm 0,78$  г/л ( $p < 0,05$ ), что достоверно снижает риск образования внутрисосудистых тромбов (таблица 4.3).

Ранее установлено, что показатель антикоагулянтной системы – антитромбин-III – снижается при ДВС-синдроме. Анализ показателей компонентов противосвертывающей системы крови (таблица 4.4) установил следующее. После хирургического вмешательства наблюдалась нормализация показателей антитромбина-III только у пациенток основной группы. В группе сравнения данный показатель имел статистически значимое снижение ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, об активации процессов фибринолиза на фоне миомэктомии свидетельствуют и показатели XIIa-зависимого фибринолиза, изменения которого носят статистически достоверный характер в процессе наблюдения за пациентками основной группы, по сравнению с женщинами группы сравнения, где транексамовая кислота не использовалась ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.4).

Таблица 4.4

**Характеристика показателей противосвертывающей и фибринолитической системы гемостаза у обследованных пациенток**

Параметры	Группы пациенток			
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=80)	
	До операции	Через 24 часа после операции	До операции	Через 24 часа после операции
<b>Противосвертывающая система</b>				
Антитромбин III (АТ III) (%)	88,62±6,74	101,21±10,04**	90,01±5,28	71,21±6,30*,**
<b>Фибринолитическое звено</b>				
XII a –зависимый фибринолиз (мин.)	12,86±0,92	8,94±1,01**	12,54±0,78	17,39±1,16*,**
Д-димер (мкг/мл)	824,32±36,22	408,15±26,04	830,42±28,31	794,36±34,08*,**

\*  $p < 0,05$  различия показателей в сравнении с пациентками основной группы

\*\*  $p < 0,05$  различия в сравнении с показателями до операции в соответствующей группе

Также установлено, что у пациенток основной группы значения Д-димера уменьшились после операции по сравнению с показателями пациенток группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о нормализации фибринолитического звена системы гемостаза на фоне применения препарата Транексам (таблица 4.4).

Таким образом, выявленные изменения показателей гемограммы и гемостазиограммы у всех пациенток после миомэктомии свидетельствовали о «готовности» организма к развитию коагулопатического кровотечения. У пациенток основной группы после применения транексамовой кислоты многие

показатели системы гемостаза статистически изменялись в положительную сторону ( $p < 0,05$ ) и находились в интервале допустимых значений. Следовательно, применение препарата Транексамовой кислоты на первом этапе профилактики СП после миомэктомии предупреждает коагулопатическое кровотечение, снижает риск развития патологического кровотечения.

Объем интраоперационной кровопотери при лапаротомической миомэктомии в подгруппе IA был ниже на 30,9% и составил в среднем  $283 \pm 19,4$  мл, а в подгруппе ПА –  $410 \pm 24,5$  мл. При лапароскопической миомэктомии в подгруппе IB этот показатель был ниже на 34% и составил  $140,4 \pm 16,2$  мл, в то время как в группе сравнения –  $213 \pm 19,3$  мл ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.5). Количество отделяемого по дренажу в течение первых суток послеоперационного периода у пациенток основной группы составило  $80 \pm 24,6$  мл, что было выше, чем в группе сравнения –  $193 \pm 21,5$  мл ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4.5

**Характеристика показателей раннего послеоперационного периода в сравниваемых группах**

Показатели	Группы пациенток			
	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=80)	
	IA (n=52)	IB (n=32)	ПА (n=48)	ПБ (n=32)
Кровопотеря	$283 \pm 19,4^*$	$140 \pm 16,2^*$	$410 \pm 24,5^*$	$213 \pm 19,3^*$
Кровопотеря по дренажу, мл (M $\pm$ m)	$80 \pm 24,6^{**}$		$193 \pm 21,5^{**}$	
Число лейкоцитов крови ( $10^9$ /л) до операции 3 сутки п/ операции	$5,4 \pm 1,2^{***}$	$4,8 \pm 1,1^{***}$	$6,1 \pm 0,5^{***}$	$5,2 \pm 0,7^{***}$
	$7,7 \pm 1,4^*$	$5,2 \pm 0,6^*$	$10,4 \pm 1,6^*$	$8,4 \pm 0,6^*$
Продолжительность температурной реакции, сут	$2.46 \pm 0,09^*$	$0.41 \pm 0.09^*$	$4.69 \pm 0.07^*$	$2.91 \pm 0.07^*$
Длительность приёма анальгетиков, дней	$2.85 \pm 0,07^*$	$1.34 \pm 0,09^*$	$5.73 \pm 0.14^*$	$3.53 \pm 0.11^*$
Длительность послеоперационных койко-дней	$5.13 \pm 0.05^*$	$3.19 \pm 0,07^*$	$7.06 \pm 0.03^*$	$4.98 \pm 0.09^*$

\* $p < 0,05$  между группами IA и ПА, между группами IB и ПБ

\*\*  $p < 0,05$  между основной группой и группой сравнения

\*\*\*  $p > 0,05$  между группами IA и IIA, между группами IB и IIB

Таким образом, применение транексамовой кислоты в дозировке 1000 мг за 35-40 минут до миомэтомии способствует уменьшению общей периоперационной кровопотери в группах лапаротомических миомэктомий на 30,9%, а в группах лапароскопических миомэктомий – на 34%. Надо отметить, что использование транексамовой кислоты в дозе 1000 мг является безопасным и не приводит к тромбоопасным осложнениям.

Анализ критериев течения послеоперационного периода показал, что уже через 5-6 часов после операции все пациентки основной группы, получавшие Транексам отмечали улучшение состояния в сравнении с больными группы сравнения (таблица 4.5).

Продолжительность температурной реакции в послеоперационном периоде у пациенток основной группы была меньше, чем у пациенток группы сравнения. В подгруппе IA она составила  $2,46 \pm 0,09$  дня, в подгруппе IB –  $0,41 \pm 0,09$  дня, в подгруппе IIA –  $4,69 \pm 0,07$  дня, в подгруппе IIB –  $2,91 \pm 0,07$  дня ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.5).

Число дней приема обезболивающих препаратов у пациенток подгруппы IA составило  $2,85 \pm 0,07$  дня и  $1,34 \pm 0,09$  дня в подгруппе IB, что было значительно меньше, чем в группе сравнения. Так в подгруппе IIA этот показатель составил  $5,73 \pm 0,14$  дня, в подгруппе IIB –  $3,53 \pm 0,11$  дня ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.5).

В результате изложения вышеперечисленных данных о действии препарата Транексам произошло сокращение послеоперационного койко-дня, который составил  $5,13 \pm 0,05$  дней в подгруппе IA и  $3,19 \pm 0,07$  дня в подгруппе IB. В группе сравнения, где препарат Транексам не использовался, продолжительность койко-дня была больше и составила  $7,06 \pm 0,03$  дня в подгруппе IIA и  $4,98 \pm 0,09$  дня в подгруппе IIB ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.5).

Таким образом, использование препарата Транексам в предоперационном периоде у пациенток основной группы обеспечило им следующее: снижение



интраоперационной кровопотери в группах лапаротомической миомэктомии на 30,9%, в группах лапароскопических миомэктомий – на 34%; снижение температурной реакции в послеоперационном периоде; уменьшение продолжительности использования обезболивающих препаратов в послеоперационном периоде и, как следствие, сокращение послеоперационного койко-дня.

Дальнейший анализ течения послеоперационного периода показал, что ни у одной пациентки подгрупп IB и IIB не было зафиксировано случаев интра- и послеоперационных осложнений. Из общего числа пациенток подгруппы IA только у одной пациентки на 1 сутки после операции было зафиксировано внутрибрюшное кровотечение, что было обусловлено наследственной тромбоцитопатией. Данное осложнение потребовало переливание компонентов крови, применения гемостатических препаратов, а также утеротонических средств. Изучении структуры послеоперационных осложнений среди пациенток из подгруппы IIA установило, что у 2 (2,5%) пациенток наблюдались случаи внутрибрюшного кровотечения, что явилось следствием повышенной кровоточивости тканей и недостаточным гемостазом. Данные осложнения потребовали проведения релапаротомии, дополнительного гемостаза путем ушивания раны на матке, что позволило избежать гистерэктомии, но вызвало необходимость более длительного пребывания пациенток в стационаре. У одной пациентки (1,25%) из группы сравнения на 3 сутки после операции была зафиксирована поддиафрагмальная гематома небольших размеров (110 мл), что также явилось следствием повышенной кровоточивости тканей и потребовало хирургического гемостаза.

Суммируя вышеперечисленные осложнения в раннем послеоперационном периоде у пациенток обследуемых групп, следует, что использование препарата Транексам в основной группе обеспечило снижение возникновения патологического кровотечения и способствовало профилактике послеоперационных кровотечений.

#### 4.1.2. Результаты гистологического исследования биоптатов миоматозных узлов

Согласно плану исследования, проведено патоморфологическое изучение всех 569 узлов после миомэктомии и всех удаленных кист яичников у пациенток обеих групп. В основной группе было удалено 304 узла, в группе сравнения – 265 узлов.

Исследуемый материал (удаленные миоматозные узлы, кисты яичников) фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином по методу Ван-Гизон.

Гистологическое исследование удаленных кист обнаружило у 12 (14,2%) пациенток основной группы эндометриому, у 2 (2,38%) женщин выявлены доброкачественные тератомы. Среди пациенток группы сравнения эндометриома обнаружена у 8 (10%) пациенток, у 1 пациентки (1,25%) выявлена простая серозная цистаденома. Кисты, расположенные рядом с яичниками и маточными трубами (параовариальные кисты), размерами  $>5$  см удалены по ходу миомэктомии у 2 (2,38%) пациенток основной группы и 4 (5%) пациенток группы сравнения.

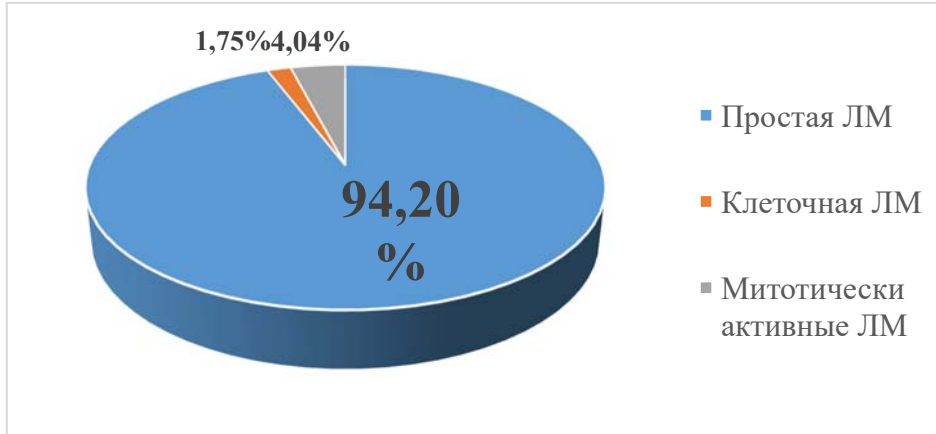
Определялись гистологические варианты строения лейомиомы (ЛМ), оценивали степень пролиферативной активности, а также выраженность расстройства кровообращения, дистрофических и некротических изменений в миоматозных узлах.

Среди исследованных миоматозных узлов встречались лейомиомы разного гистологического строения: простые, клеточные и митотически активные.

Согласно патоморфологическим заключениям, среди общего числа миоматозных узлов (569) простая ЛМ была диагностирована в 94,2% образцах, клеточная ЛМ – 1,75% образцах и митотически активные – в 4,04% образцах (рисунок 4.4).

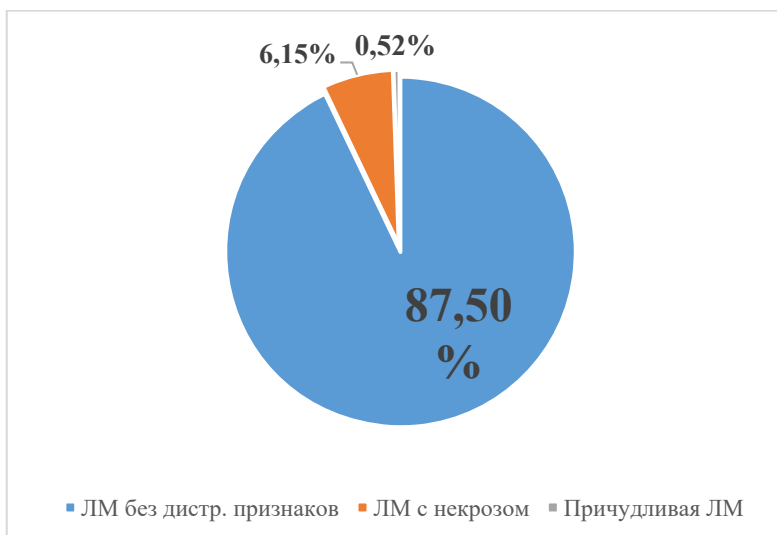
Особенности клинического течения ММ варьировали следующим образом. Для простой ЛМ типичными оказались единичные или множественные узлы небольших размеров, субсерозная и субсерозно-интерстициальная локализация,

медленный рост и «стертая» клиническая картина заболевания. Пролиферирующая ММ имела более яркую, даже «агрессивную» симптоматику за счет маточных кровотечений, приводящих к анемизации больных на фоне сопутствующего аденомиоза, больших размеров и быстрого роста узлов.



**Рисунок 4.4** Характеристика и частота распространенности гистологических вариантов миомы матки.

Выявлены следующие гистологические морфотипы ММ. Так ЛМ без дистрофических изменений встречалась в 87,5% образцах. ЛМ с интерстициальным отёком, мелкоочаговыми некрозами и участками дистрофического полиморфизма в исследуемых образцах обнаружена в 6,15% случаев. Следует отметить, что ЛМ с дистрофическими изменениями и лимфоидной инфильтрацией преобладала в группе с рецидивами ММ. Частота встречаемости причудливой лейомиомы в выборке составила <1% в обеих группах ( $p > 0,05$ ) (рисунок 4.5).



## Рисунок 4.5. Характер и частота морфотипов лейомиомы

### 4.1.3. Результаты иммуногистохимического исследования биоптатов миоматозных узлов

Согласно плану исследования, проводилось ИГХ изучение образцов ткани миоматозных узлов, полученных при миомэктомии у 40 женщин основной группы с целью определения тактики медикаментозной терапии в послеоперационном периоде и профилактики рецидивов заболевания.

В результате проведенного патоморфологического исследования обнаружены ИГХ особенности миоматозных узлов при выполненной впервые миомэктомии по поводу единичного миоматозного узла, по сравнению с миоматозными узлами в группе, где обнаружены сочетанные доброкачественные гиперпролиферативные заболевания матки (ММ+А+ГПЭ), рецидивные ММ и множественные ММ с быстрым ростом узлов. Важно отметить, что пролиферативная активность лейомиом определялась по экспрессии Ki-67 и была вариабельной в разных подгруппах (рисунок 4.6)

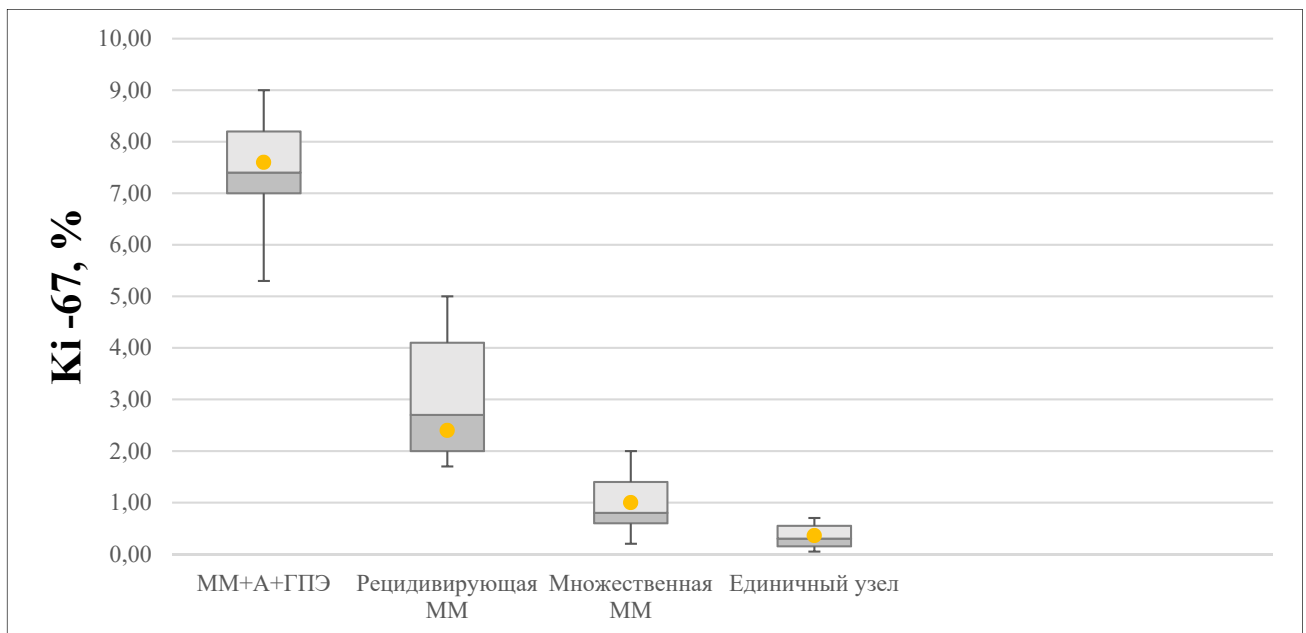


Рисунок 4.6. Экспрессия Ki-67(%) в миоматозном узле.

Уровень экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в группе женщин с миомэктомией, выполненной впервые по поводу единичного миоматозного узла,

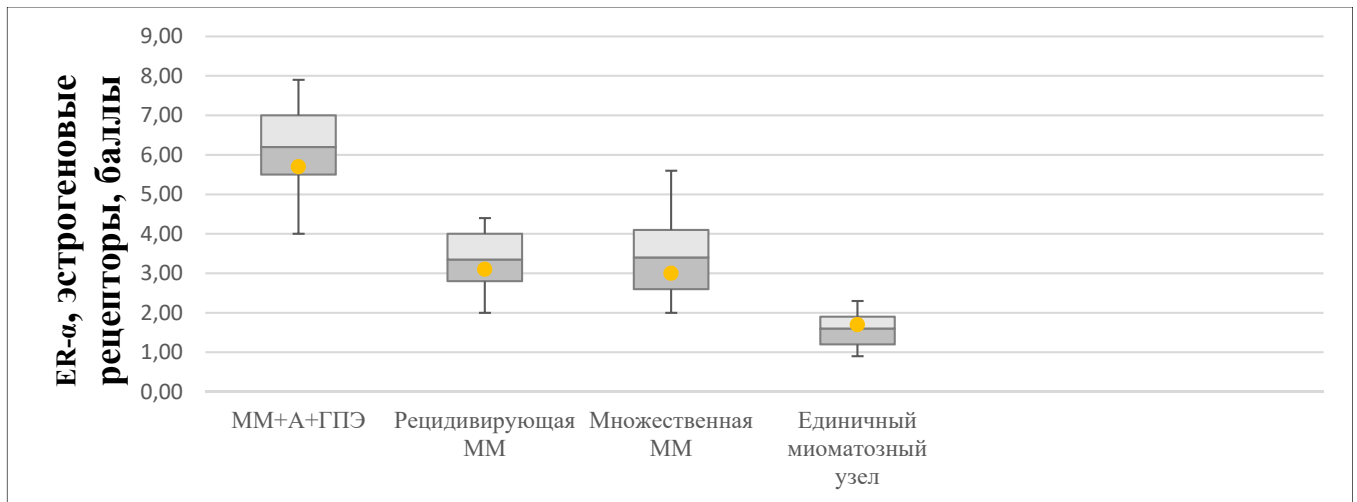
оказался очень низким (до 0,5%) и составил 0,3 [0,15;0,4]%. Этот показатель был низким (0,6-1%) среди узлов множественной ММ с анамнезом быстрого роста и составил 0,8 [0,6;1,4]%. Он был умеренным (1,1-5,0%) при рецидивирующей после операции опухоли (множественные узлы) и составил 2,7 [2,0;4,1]%. Наибольшее значение маркера Ki-67 (6-10%) обнаружено только в группе с ММ в сочетании с А и ГПЭ, которое составило 7,4 [7,0;8,2]%

Таким образом, установлено, что ИГХ факторами благоприятного прогноза являются низкие показатели Ki-67 в лейомиоме, которые обнаружены только в группе с впервые выполненной миомэктомии с единичным узлом, а самой высокой пролиферативной активностью обладают ЛМ при сочетании с А и ГПЭ.

**Проводилась также оценка экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в узлах ММ.** Уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER- $\alpha$ , PR) оценивался полуколичественным методом по Allred scoring system. Степень выраженности экспрессии представлена в виде суммы двух величин: интенсивности окрашивания опухолевых клеток и количество позитивных опухолевых клеток. Оценка 0-2 балла указывает на редкие клетки, которые проявляют слабое окрашивание; 3 балла соответствует 1-10% окрашенных клеток и является минимальным позитивным результатом, когда назначение гормональной терапии может иметь эффективность; 4-6 балла- экспрессия умеренная; 7-8 баллов экспрессия высокая.

Уровень стероидных рецепторов к эстрогенам (ER- $\alpha$ ) варьировал следующие отличия. В группе женщин с миомэктомией, выполненной впервые по поводу единичного миоматозного узла, проявилось слабое окрашивание 1,6 [1,2;1,9] балла; в группе с множественной ММ и быстрым ростом узлов, а также при рецидивирующей после операции ММ было умеренное окрашивание, которое составило 3,4 [2,6;4,1] и 3,35 [2,8;4,0] балла соответственно. Балльная оценка выраженной экспрессии встречалась только в группе с ММ в сочетании с А и ГПЭ у 34,5% пациенток и составила 6,2 [5,5;7,0] балла (рисунок 4.7). Следует отметить, что экспрессия рецепторов эстрогенов во всех группах была слабее экспрессии

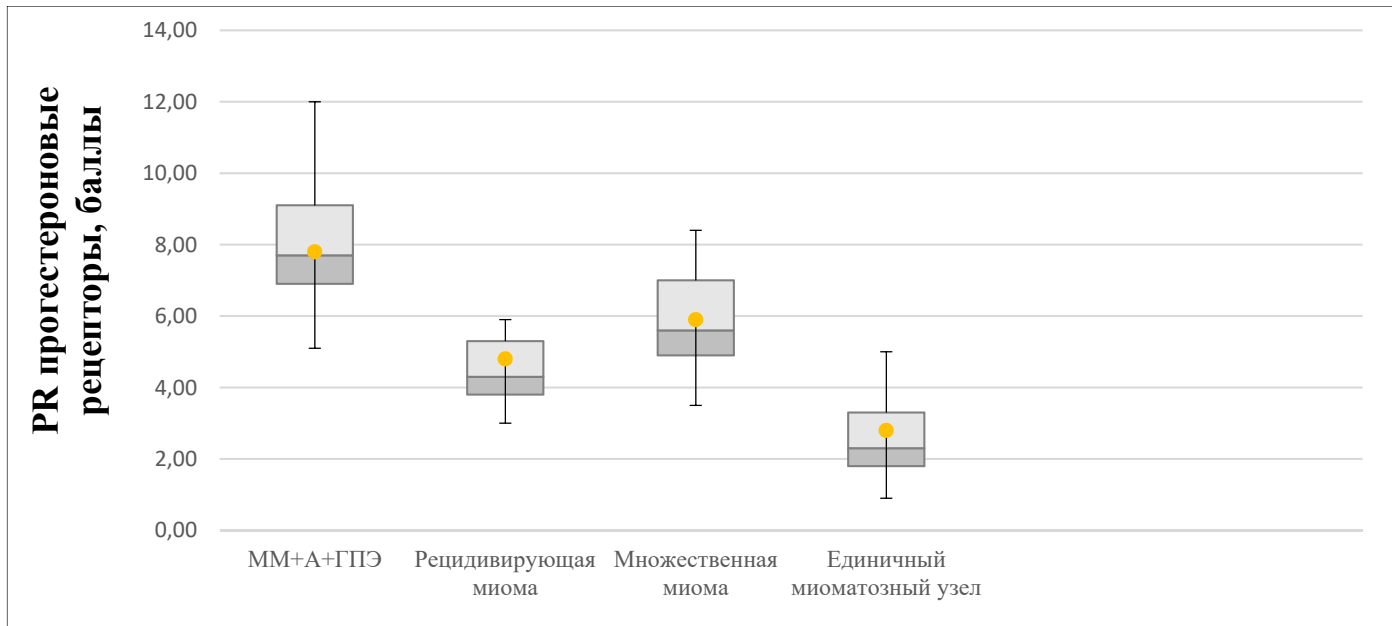
рецепторов прогестерона, что подтверждает научные данные о его доминантной роли в регуляции пролиферации миоматозного роста [186; 194].



**Рисунок 4.7.** Экспрессия эстрогеновых рецепторов в миоматозном узле (в баллах)

Умеренная экспрессия прогестероновых рецепторов в миоматозных узлах выявлена у большинства женщин (76,4%) (рисунок 4.8). Исследование прогестероновой активности в миоматозных узлах позволило установить следующее: высокую экспрессию PR (7-8 баллов) при ММ в сочетании с аденомиозом и ГПЭ 7,7 [6,9;9,1] балла; умеренную (4-6 балла) – при множественной ММ с быстрым ростом узлов в анамнезе – 5,6 [4,9;7,0] балла, а также при рецидивирующей ММ – 4,3 [3,8;5,3] балла. Минимальный позитивный результат, когда 1-10% клеток проявляли слабое окрашивание (2-3 балла), обнаружен только при единичном миоматозном узле – 2,3 [1,8;3,3] балла.

Множество теорий о патогенезе развития ММ затрудняет возможность прогнозирования рецидива и профилактики заболевания. Учитывая, что действующие клинические рекомендации (протокол лечения) «Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация» №15-4/10/2-5805 от 02.10.2015 г.» не предусматривают дифференцированного подхода к назначению гормональной терапии после миомэктомии, в ходе нашей работы сделана попытка установить влияние отдельных клинико-анамнестических и молекулярно-биологических факторов на вероятность рецидива заболевания.



**Рисунок 4.8.** Экспрессия прогестероновых рецепторов в миоматозном узле (в баллах)

Таблица 4.6

**Анализ экспрессии стероидных рецепторов и маркера пролиферации**

N	Экспрессия к эстрогенам, баллы				Экспрессия к прогестерону, баллы				Ki-67, %			
	Миома+аденомиоз+ ГПЭ	Рецидивирующая миома	Множественная миома	Единый узел	Миома+аденомиоз+ ГПЭ	Рецидивирующая миома	Множественная миома	Единый узел	Миома+аденомиоз+ ГПЭ	Рецидивирующая миома	Множественная миома	Единый узел
34	6.2 [5.5; 7.0] *]	3.35 [2.8; 4.0] *	3,4 [2.6; 4.1] *	1,6 [1.2; 1.9] *	7.7 [6.9; 9.1] *	4.3 [3.8; 5.3] *	5,6 [4.9; 7.0] *	2,3 [1.8; 3.3] *	7,4 [7.0; 8.2] *	2,7 [2.0; 4.1] *	0,8 [0.6; 1.4] *	0,3 [0.15; 0.4] *

\*  $p < 0,05$  – различия показателей между указанными группами

Клинико-anamnestические данные в совокупности с результатами ультразвукового исследования органов малого таза, морфологического исследования эндометрия и состояние аутоиммунитета у пациенток с ММ на догоспитальном этапе, а также результаты морфологического, ИГХ исследования

удаленных миоматозных узлов легли в основу назначения гормональной терапии в послеоперационном периоде.

В группе пациентов, где сочетались ММ+аденомиоз+ГПЭ, обнаружены наибольшие значения маркера пролиферации Ki-67 – 7,4%, высокая экспрессия (PR – 7,7 балла) и (ER- $\alpha$  – 6,2 балла) активности в миоматозных узлах, наиболее низкое содержание профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК ( $-30,84 \pm 6,41\%$ ), гистологический тип пролиферирующей ММ, что коррелировало с симптоматикой маточных кровотечений, приводящих к анемизации и астенизации женщин.

Таким образом, высокую пролиферативную активность ММ определяли следующим образом: высокий Ki-67, высокий уровень экспрессии стероидных гормонов с превалированием рецепторов к PR, наиболее низкое содержание профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и «агрессивная» симптоматика заболевания. Этой группе пациентов мы рекомендовали в послеоперационном периоде терапию агонистами ГнРГ на период 3-6 месяцев.

Пациенткам при множественной ММ с быстрым ростом узлов в анамнезе, а также при рецидивирующей ММ при субсерозно-интерстициальной локализации узлов, что коррелировало с жалобами на болевой синдром и синдром нарушения функции тазовых органов, при низком 0,8% или умеренном 2,7% уровне экспрессии Ki-67, а также умеренной экспрессии рецепторов PR 4,3-5,6 балла и ER- $\alpha$  – 3,4балла, при дефиците профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК ( $-21,62 \pm 4,61\%$ ); гистологических морфотипах: простой ЛМ с интерстициальным отёком, мелкоочаговыми некрозами и участками дистрофического полиморфизма – мы назначали терапию КОК с этинилэстрадиолом 0,03 мг + диеногест 2 мг на период 6 месяцев.

Группе женщин с миомэктомией, выполненной впервые по поводу единичного миоматозного узла небольших размеров и «стертой» клинической картиной заболевания, с очень низким уровнем Ki-67 0,3% и минимальным позитивным результатом экспрессии рецепторов PR – 2,3 балла и ER- $\alpha$  – 1,6 балла, незначительным дефицитом содержанием профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК ( $-13,24 \pm 4,31\%$ ), гистологическими морфотипами узлов ЛМ без



дистрофических изменений мы рекомендовали контрацепцию барьерными способами на период 6 месяцев после миомэктомии.

Таким образом, клиничко-анамнестические данные в когорте пациенток с ММ в совокупности с результатами УЗИ ОМТ, исследованием профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК в совокупности с ИГХ (Ki-67, PR, ER- $\alpha$ ) и гистологическими исследованиями удаленных образцов миомы позволяют обосновать назначение в послеоперационном периоде гормональной терапии и предотвратить рецидив роста миоматозных узлов.

## **4.2. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ МИОМЭКТОМИИ**

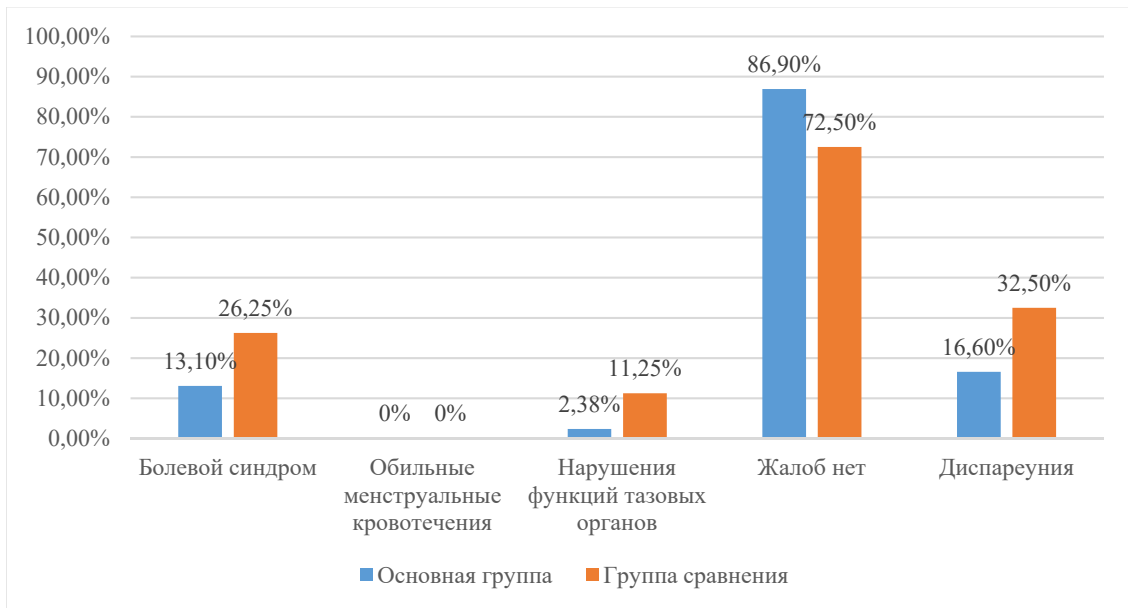
### **4.2.1. Сравнительный анализ клинической эффективности миомэктомии среди пациентов исследуемых групп**

Через 6 месяцев после миомэктомии все пациентки приходили на контрольный осмотр. Отдаленные результаты миомэктомии изучали на основании данных об изменении характера клинических проявлений миомной болезни (динамика симптомов), признаков СП ОМТ (УЗИ, ГСГ), изменения параметров аутоиммунитета, выполнения повторных оперативных вмешательств, наступления беременности в течение 12 месяцев после оперативного лечения.

Сравнительный анализ клинических исходов у пациенток после миомэктомии в обеих подгруппах показал, что наилучшие результаты были получены после миомэктомии с применением трехэтапного способа профилактики СП (рисунок 4.9). Отсутствие жалоб отмечено у 73 (86,9%) пациенток основной группы, в то время как у 22 (27,5%) пациенток из группы сравнения сохранялись жалобы ( $\chi^2=5.2$ ,  $p<0.05$ ; ОР 2.2 95%ДИ 1.1;4.0).

Из данных анамнеза выявлено, что наиболее часто пациентки с ММ отмечали симптом кровотечения: 45,2% – пациентки основной группы и 41,25% – больные группы сравнения. Однако уже через 6 месяцев после оперативного лечения ММ пациенток, страдавших маточными кровотечениями, в обеих группах выявлено не

было что, безусловно, доказывает высокую эффективность миомэктомии в купировании ОМК.



**Рисунок 4.9.** Характер и частота клинических проявлений миомы матки спустя 6 месяцев после миомэктомии среди пациенток групп сравнения

Болевой синдром, проявляющийся постоянными или периодическими тазовыми болями, отметили 11 (13,1%) пациенток основной группе, что было в 2 раза реже, чем в группе сравнения – 21 (26,25%) пациентка ( $\chi^2=4.5$   $p<0.05$ ; ОР 2.0 95%ДИ 1.05;3.8). Нарушения функции тазовых органов, характеризующиеся кишечными расстройствами в виде запора и метеоризма, а также учащенным или затрудненным мочеиспусканием, отметили только 2 (2,38%) пациентки основной группы, против 9 (11,25%) пациенток группы сравнения ( $\chi^2=4,0$ ,  $p<0.05$ ; ОР 4.7 95%ДИ 1.06;21.2).

Жалобы на диспареунию отметили 26 (32,5%) женщин группы сравнения, что вдвое больше чем в основной группе – 14 (16,6%) пациенток ( $\chi^2=5.5$ ,  $p<0.05$ ; ОР 1.9 95%ДИ 1.1;3.5) (рисунок 4.5.). Данный факт, вероятно, объясняется тем, что сохраняющиеся хронические тазовые боли у 26,25% пациенток группы сравнения негативно влияли на качество сексуальной жизни.

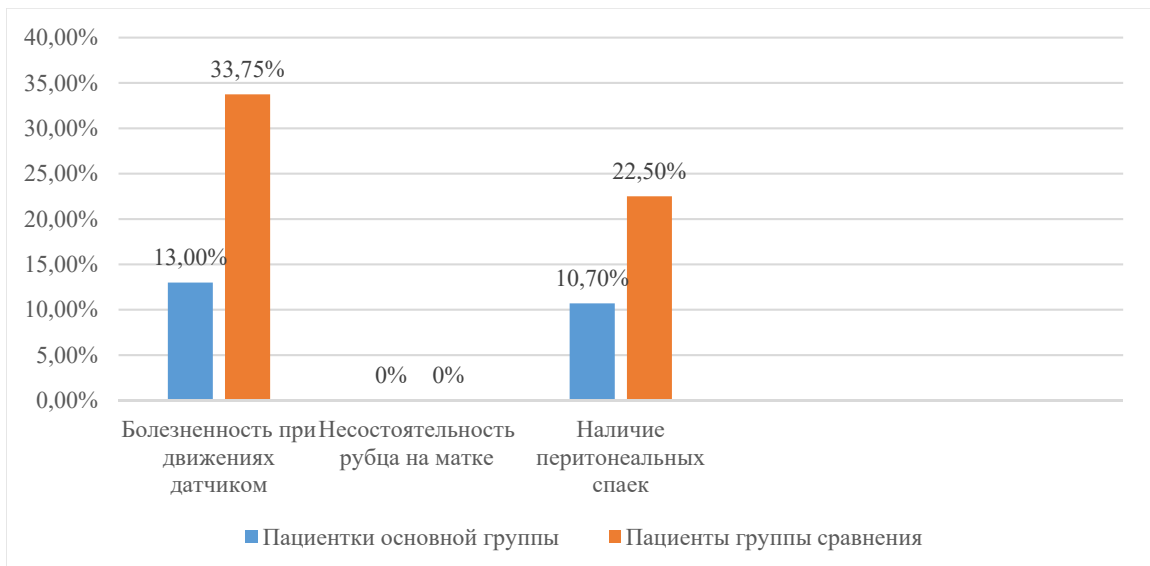
Следовательно, миомэктомия, как метод органосохраняющего лечения ММ, обладает значительным позитивным влиянием на купирование симптома кровотечения. Однако симптомы нарушения функции тазовых органов, болевой

симптом и диспареуния, патогномичные для СП в малого таза после миомэктомии, косвенно указывают на недостаточную эффективность противоспаечных мероприятий у пациенток группы сравнения.

#### **4.2.2. Сравнительный анализ УЗИ ОМТ через 6 месяцев после миомэктомии среди пациентов исследуемых групп**

Контроль структуры рубца на матке был выполнен через 6 после миомэктомии с помощью «золотого» стандарта – эхографической оценки миометрия в области послеоперационного шва на матке с определением его состоятельности. Известный факт, что процесс репарации рубца на матке зависит от множества факторов, таких как: способ ушивания разреза на матке, качество шовного материала, объем кровопотери и квалификация хирургов [173]. Следует отметить, что миомэктомия выполнялась одной бригадой хирургов и по одинаковой методике, описанной во 2-й главе нашей работы.

При трансвагинальном УЗ-сканировании органов малого таза через 6 месяцев после миомэктомии признаков несостоятельности рубцов (образование локального истончения «ниши») ни у одной обследуемой пациентки выявлено не было (рисунок 4.10). Однако косвенные признаки СП в ОМТ (линейные гиперэхогенные структуры неправильной формы (спайки), наличие свободной жидкости в полости малого таза и/или брюшной полости) диагностированы только у 9 (10,7%) больных основной группы, в то время как в группе сравнения они обнаружены у каждой пятой пациентки (22,5%) ( $\chi^2=4.1$ ,  $p<0.05$ ; ОР 2.1 95%ДИ 1.05;4.4). Болезненность при движениях датчиком отметили 11 (13%) пациенток основной группы, в группе сравнения – 27 (33,75%) пациенток ( $\chi^2=9.8$ ,  $p<0.05$ ; ОР 2.5 95%ДИ 1.4;4.8).



**Рисунок 4.10.** Характер и частота УЗ-признаков СП через 6 месяцев после миомэктомии в группах сравнения.

Проведенный анализ УЗ-признаков СП ОМТ показал, что у пациенток основной группы, где использовался периоперационный способ профилактики спайкообразования после миомэктомии, частота обнаружения признаков СП составила 13%. Это свидетельствует о высокой эффективности предложенного нами способа периоперационной профилактики СП. В группе сравнения после миомэктомии с применением провоспаечного препарата «Мезогель» частота обнаружения УЗ-признаков СП составила 33,75%, что свидетельствует о недостаточной эффективности данного способа.

#### **4.2.3. Анализ ГСГ через 6 месяцев после миомэктомии среди пациентов исследуемых групп**

Через 6 месяцев после миомэктомии всем пациенткам обследуемых групп была выполнена ГСГ. В ходе изучения рентгеновских снимков незначительная деформация полости матки выявлена у 5 (6,25%) пациенток группы сравнения, у пациенток основной группы изменений формы и контуров матки выявлено не было ( $p < 0.05$ ) (таблица 4.7).

Таблица 4.7

**Данные ГСГ через 6 месяцев после миомэктомии в сравниваемых группах**

Параметры ГСГ	Основная группа (n=84)		Группа сравнения (n=80)	
	Абс.	%	Абс.	%
Изменение формы и контуров матки	-	-	5	6,25
Обе маточные трубы проходимы	79*	94,04	62*	77,5
Непроходимость одной маточной трубы	3*	3,57	12*	15
Непроходимость обеих маточных труб	2*	2,38	6*	7,5
Наличие параметральных, перитубарных и перивариальных спаек	3*	3,57	12*	15

\*  $p < 0,05$  между основной группой и группой сравнения

У 79 (94%) женщин основной группы и у 62 (77,5%) пациенток группы сравнения маточные трубы контрастировались с обеих сторон на всем протяжении ( $\chi^2=9.3$ ,  $p < 0.05$ ; ОР 1.2 95%ДИ 1.07;1.4). Рентгеноконтраст свободно изливался в брюшную полость, что свидетельствовало об отсутствии перитубарных спаек.

Непроходимость маточных труб с двух сторон диагностирована у 6 (7,5%) больных группы сравнения. Только у одной пациентки обе маточные трубы отсутствовали в результате тубэктомии с обеих сторон. В основной группе этот показатель был значительно ниже и составил 2,38%, что отражало лишь данные анамнеза этих пациенток, у которых была выполнена тубэктомия с обеих сторон ( $p < 0.05$ ).

Непроходимость маточных труб с одной стороны, а также наличие параметральных, перитубарных и перивариальных спаек диагностирована у 12 (15%) пациенток группы сравнения, что свидетельствовало о выраженности СП. Только у одной пациентки группы сравнения непроходимость одной маточной трубы явилась следствием тубэктомии в анамнезе. Среди пациенток основной группы этот показатель был также ниже и составил 3,57%, что свидетельствовало о минимальных проявлениях СП. Только у одной пациентки этой группы маточная труба отсутствовала в результате выполненной тубэктомии ( $\chi^2=6.6$ ,  $p < 0.05$ ; ОР 10.2 95%ДИ 1.35;77.8).

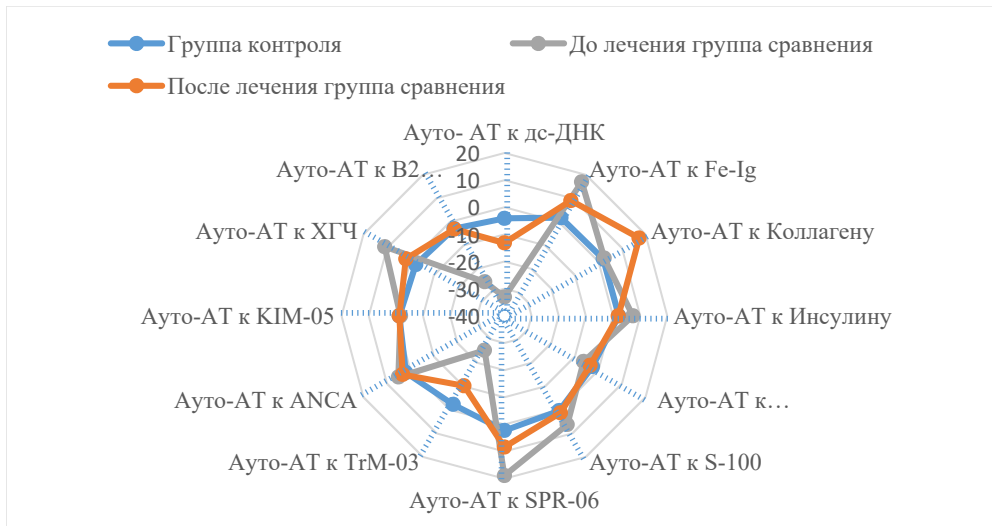
Таким образом, у пациенток основной группы, где применялся разработанный нами способ профилактики СП после миомэктомии, заключающийся в комплексном трехэтапном воздействии на патогенетические механизмы формирования спаек, частота непроходимости маточных труб составила 2,4%. Это свидетельствует о его высокой эффективности. В группе сравнения после миомэктомии частота непроходимости маточных труб составила 20,5%, что свидетельствует о недостаточной эффективности данного метода профилактики СП ( $\chi^2=11.1$ ,  $p<0.001$ ; ОР 7.4 95%ДИ 1.7;31.5).

### **4.3. Результаты состояния аутоиммунитета через 6 месяцев после миомэктомии**

#### **4.3.1. Динамика профилей ауто-АТ у пациенток группы сравнения через 6 месяцев после миомэктомии**

На этапе предоперационного обследования у всех пациенток группы сравнения установлено гипореактивное состояние аутоиммунитета в сравнении с женщинами контрольной группы ( $p<0,05$ ), характеризующееся дисбалансом его показателей.

Изучение параметров профилей ауто-АТ через 6 месяцев после миомэктомии с профилактикой СП посредством препарата Мезогель привело к нормализации содержания ауто-АТ в 41,6% женщин, статистически значимому улучшению показателей – у 36,8% пациенток ( $p<0,05$ ). В то время как у каждой пятой пациентки (21,6%) значимого изменения показателей иммунореактивности достичь не удалось ( $p> 0,05$ ) (рисунок 4.11).

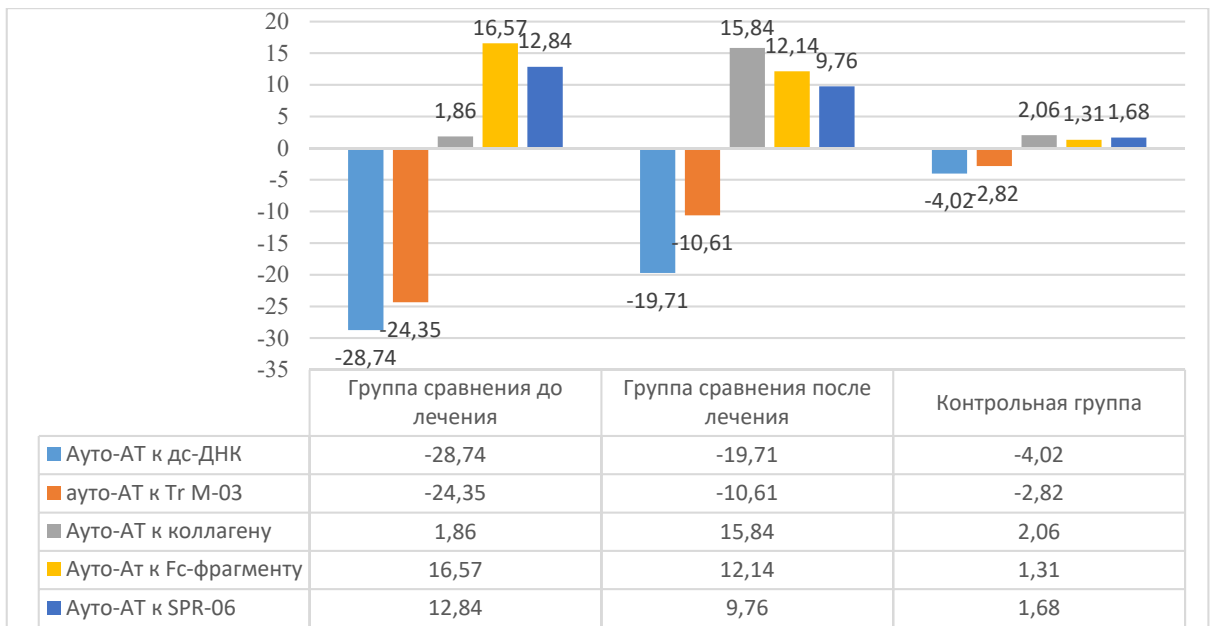


**Рисунок 4.11.** Динамика профилей ауто-АТ у пациенток группы сравнения до и после лечения и контрольной группы.

Результат проведенного исследования в группе сравнения выявил умеренное повышение ( $p < 0,05$ ) среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК на 9%, которое составило  $(-19,71 \pm 5,82)$  (до лечения  $-28,74 \pm 4,12$ ). Полученные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности хирургической операции в лечении ММ (рисунок 4.12).

Состояние аутоиммунитета больных группы сравнения в динамике исследования характеризовалось повышением среднего уровня ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 в сыворотке крови:  $-10,61 \pm 0,84$  (до лечения  $-24,35 \pm 2,44$ ) ( $p < 0,05$ ). Данные изменения профилей ауто-АТ к антигенам тромбоцитов TrM-03 коррелировали со снижением частоты ОМК у пациенток после миомэктомии и свидетельствовали о высокой эффективности этого метода лечения в купировании кровотечений (рисунок 4.12).

Содержание профилей ауто-АТ к коллагену составило  $15,84 \pm 3,41$  в сравнении с показателями до лечения:  $1,86 \pm 0,21$  ( $p > 0,05$ ), что свидетельствовало о сохраняющемся рубцово-спаечном процессе у пациенток группы сравнения (рисунок 4.12).



**Рисунок 4.12.** Динамика профилей ауто-АТ у пациенток группы сравнения до и после лечения и контрольной группы.

Кроме того, у пациенток группы сравнения выявлено статистически незначимое снижение уровней профилей ауто-Ат к Fc-фрагменту:  $12,14 \pm 1,42$  и ауто-АТ к SPR:  $9,76 \pm 1,12$  (до лечения:  $16,47 \pm 5,34$  и  $12,84 \pm 3,18$ , соответственно) ( $p > 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о сохраняющихся локальных воспалительных изменениях в данной группе пациенток вследствие недостаточной эффективности проводимой терапии (рисунок 4.12).

Таким образом, результаты миомэктомии у пациенток группы сравнения показывают повышение ( $p < 0,05$ ) среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК только на 9%, значимое в сравнении с показателями контрольной группы повышение среднего уровня ауто-АТ к антигенам тромбоцитов ТгМ-03, неблагоприятному повышению профилей ауто-АТ к коллагену с достоверной разницей в сравнении с показателями до лечения, а также сохраняющийся исходный дисбаланс профилей ауто-Ат к Fc-фрагменту и ауто-АТ к SPR.

Данный факт свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой терапии и, как следствие этого, сохранение рубцово-спаечного процесса органов малого таза.



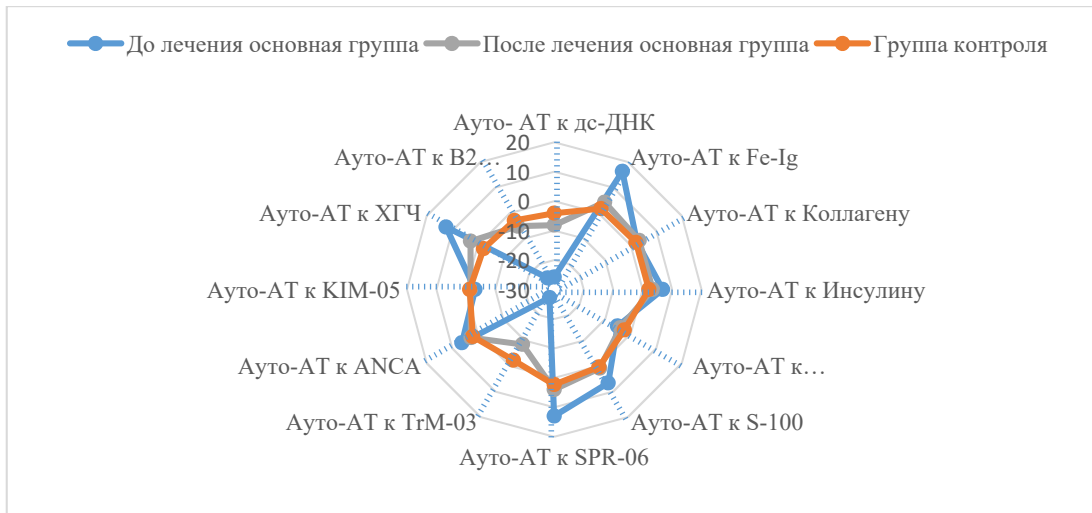
#### **4.3.2. Динамика профилей ауто-АТ у пациенток основной группы через 6 месяцев после миомэктомии**

Изучение параметров профилей ауто-АТ через 6 месяцев после миомэктомии с применением патогенетически обоснованного метода профилактики СП после миомэктомии способствовал нормализации содержания профилей ауто-АТ у 65,5% женщин, статистически значимое улучшение показателей ауто-АТ обнаружили у 24 (28,6%) пациенток ( $p < 0,05$ ). И лишь у 5,9% женщин в динамике после лечения не выявлено изменений иммунореактивности ( $p > 0,05$ ) (рисунок 4.11).

Изучение показателей аутоиммунитета в динамике обнаружило повышение среднего содержания профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК:  $-7,52 \pm 1,54$  [до лечения:  $-30,84 \pm 6,41$ ] ( $p < 0,001$ ). Обращает внимание, что средние показатели профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК у пациенток из основной группы и группы контроля после лечения:  $-4,02 \pm 1,16$  и  $-7,52 \pm 1,54$  соответственно были сопоставимы ( $p > 0,05$ ) (рисунок 4.12), что косвенно доказывает необходимость проведения противорецидивной гормональной терапии после миомэктомии.

Снижение частоты ОМК после миомэктомии у пациенток основной группы коррелировало с повышением среднего уровня ауто-АТ к антигенам TrM-03 в сыворотке крови и составило:  $-8,04 \pm 1,45$  [до лечения:  $-22,78 \pm 4,72$ ] ( $p < 0,05$ ) (рисунок 4.13).

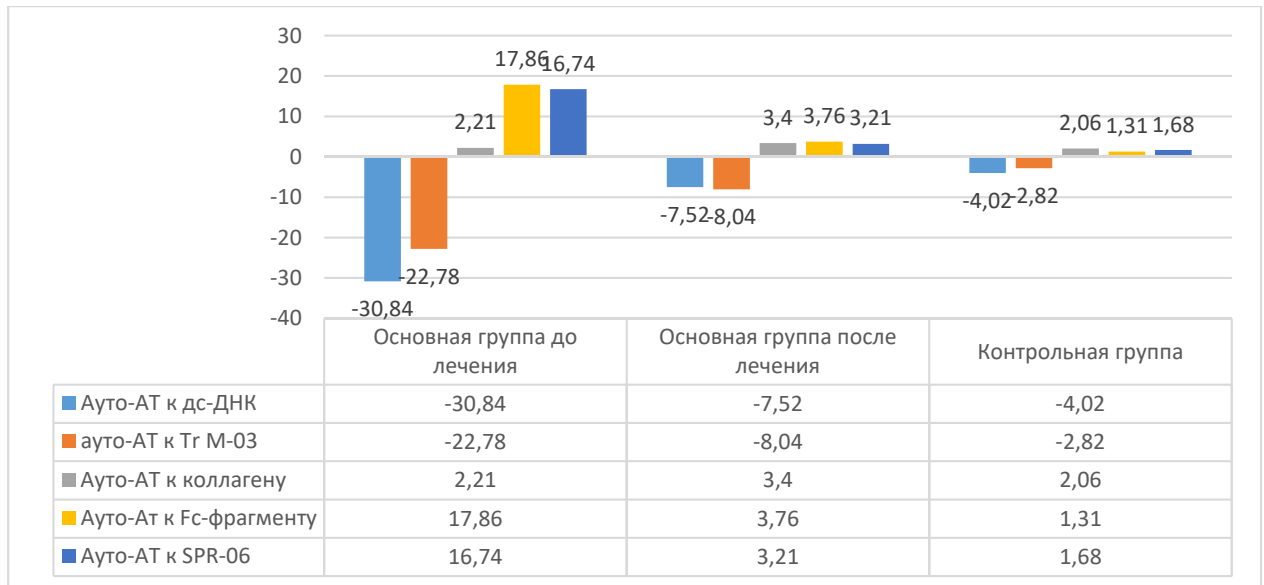
Следует отметить, что уровень ауто-АТ к коллагену в обследуемой когорте пациенток после проведенного хирургического вмешательства статистически значимо не изменялся ( $p > 0,05$ ) и составил в среднем  $3,40 \pm 0,32$  (до лечения:  $2,81 \pm 0,44$ ), что указывало на высокую эффективность проводимого метода профилактики СП (рисунок 4.13).



**Рисунок 4.13.** Динамика профилей ауто-АТ у пациенток основной группы до и после лечения и контрольной группы.

Состояние аутоиммунитета пациенток основной группы характеризовалось снижением ( $p < 0,05$ ) среднего содержания профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту:  $3,76 \pm 0,81$  и к SPR-06:  $3,21 \pm 0,84$  (до лечения:  $17,86 \pm 3,05$  и  $16,74 \pm 5,22$  соответственно), являющихся маркерами хронических воспалительных процессов ОМТ (рисунок 4.14).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об устранении исходного дисбаланса иммунореактивности, характеризующегося нормализацией среднего содержания профилей ауто-АТ: повышением ( $p < 0,05$ ) профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК и к антигенам TrM-03; снижением профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту и к SPR-06, а также восстановлением профилей ауто-АТ к коллагену до значений, сопоставимых с показателями контрольной группы.



**Рисунок 4.14.** Динамика профилей ауто-АТ у пациенток основной группы до и после лечения и контрольной группы.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о высокой эффективности предложенного способа профилактики спаечной болезни после миомэктомии.

#### 4.4. Восстановление фертильности

Через 12 месяцев после миомэктомии проведен анализ наступления беременности в группах обследованных пациенток (таблица 4.8).

В течение одного года после окончания терапии из 84 пациенток основной группы беременность наступила у 72 (85,7%) пациенток, в то время, как в группе сравнения беременность наступила у 46 (57,5%) пациенток, что было выше на 28.2%. ( $\chi^2=16.04$ ,  $p<0.001$ ; ОР 11.3 95%ДИ 4.2;15.8).

В группах лапаротомических миомэктомий беременность наступила у 44 (85%) пациенток подгруппы IA, что было выше на 29%, чем в подгруппе ПА, где беременность наступила у 27 (56%) пациенток ( $\chi^2=14.2$ ,  $p<0.001$ ; ОР 8.4 95%ДИ 2.6;22.3).

Таблица 4.8

#### Способ и частота наступлении беременности через 12 месяцев после миомэктомии в сравниваемых группах

Признак		Основная группа		Группа сравнения	
		IA (n=52)	IB (n=32)	IIA (n=48)	IIБ (n=32)
Беременность	Нет	8* (15%)	5** (12,5%)	26*(54%)	13**(41%)
	Есть	44** (85%)	28**(87.5%)	27*(56%)	19**(59%)
Способ наступления беременности	Спонтанно	38* (86%)	26** (93%)	14*(52%)	11** (58)%
	Перенос эмбриона	6* (14%)	2** (7%)	13*(48%)	8** (42%)

\* $p < 0.05$  между группами IA и IIA

\*\* $p < 0.05$  между группами IB и IIБ

В группах лапароскопических миомэктомий беременность наступила у 28 (87.5%) пациенток из подгруппы IB, что было выше на 28.5%, чем у 19 (59%) пациенток из подгруппы IIБ ( $\chi^2=13.0$ ,  $p < 0.001$ ; ОР 10.4 95%ДИ 2.4;10.6).

Успешным результатом профилактики СП при миомэктомии явилось наступление спонтанной беременности. Спонтанно беременность наступила у 64 (88,8%) женщин основной группы, что было выше на 34,5%, чем у 25 (54.3%) пациенток группы сравнения ( $\chi^2=14.6$ ,  $p < 0.001$ ; ОР 1.4 95%ДИ 1.2;1.8).

В программе экстракорпорального (ЭКО) оплодотворения и переноса эмбриона беременность наступила у 8 (11,1%) пациенток основной группы, где применялся разработанный нами способ профилактики СП, что было меньше в 4 раза меньше, чем у 21 (45.6%) пациентки группы сравнения ( $\chi^2=9.2$ ,  $p < 0.001$ ; ОР 0.6 95%ДИ 0.12;0.74).

Таким образом, повышение фертильности в 1,5 раза, повышение частоты наступление самостоятельной беременности на 34,5%, снижение в 4 раза наступление беременности в программе ЭКО, полученные в ходе настоящего исследования, позволяют считать научно-обоснованным проведение комплексной прегравидарной подготовки у пациенток с ММ, с использованием способа профилактики СП после миомэктомии.

## Заключение

Миома матки – самое распространенное гинекологическое заболевание, которое встречается у 25-40% женщин репродуктивного возраста [35; 40; 44; 45; 59; 76; 99; 174; 196; 203]. Данная проблема приобретает большую социальную значимость в связи с омоложением контингента больных (3,3%-7,8% случаев ММ диагностируется у женщин моложе 30 лет) и поздним планированием беременности (рождение первого ребенка в возрасте 27-28 лет), когда риск возникновения ММ значительно возрастает [78; 92; 155].

Рост ММ у молодых женщин определяет научно-практический интерес к органосохраняющим операциям, которые являются предпочтительными по причине радикального удаления опухолевой ткани и высокой клинической эффективности [14; 26; 96; 156; 173]. Миомэктомия является реконструктивно-пластической операцией и, зачастую, технически более сложной, чем радикальные вмешательства на матке, в связи с большими рисками осложнений, среди которых интраоперационная кровопотеря, длительность оперативного пособия и образование тазовых спаек. Это снижает эффективность проведенного лечения и негативно влияет на репродуктивное здоровье женщин с ММ [1; 20; 90; 187; 190].

В структуре осложнений оперативной гинекологии СП органов малого таза занимает одно из ведущих мест [3; 19; 25; 97; 104; 154]. Мнения авторов по поводу отрицательного влияния интраабдоминальных скоплений крови на процесс образования сращений в малом тазу единогласны, необходимость достижения интраоперационного гемостаза не подлежат сомнению. Анализ факторов интраоперационной кровопотери подтвердил ее сопряженность с большими размерами узлов (>5см), количеством (более пяти), интрамурально-субмукозным расположением узлов. Среди многообразия предлагаемых лекарственных средств для профилактики развития перитонеальных спаек наиболее высокими профилактическими эффектами обладают гелевые средства для разобщения раневых поверхностей. Возможно, решение этой сложной медицинской задачи кроется в эффективной комбинации различных патогенетически обоснованных

методов как интраоперационной так и послеоперационной профилактики спайкообразования.

Эффективность миомэктомии с позиции профилактики рецидива заболевания требует комплексного анализа – с позиций молекулярно-биологических характеристик опухоли и дисбаланса параметров аутоиммунитета [180; 186; 194]. Очевидно, что оперативное вмешательство не должно быть завершающим этапом лечения, т.к. не устраняет причину заболевания даже при удалении единственного узла и минимальной травматизации тканей. Следовательно, это не исключает продолжения роста узлов [11; 26; 66; 75; 99; 162].

Данные о наступлении беременности после миомэктомии сильно разнятся у разных авторов. Так Г. М Савельева [103], А. Л. Тихомиров [44; 69], С. Н. Буянова [12; 60], 84 отмечают более благоприятный прогноз в отношении наступления беременности, минимальную вероятность разрыва матки по рубцу после миомэктомии, выполненной лапаротомическим доступом при размерах матки >12 недель беременности; при наличии множественных интерстициальных узлов (> 4), а также перешеечно-расположенного узла, особенно исходящего из задней стенки матки [12; 60; 84; 94; 99; 103].

Напротив, Л. В. Адамян [1; 30; 46; 54; 83], А. А. Попов [67; 85], В. Ф. Беженарь [24; 38; 57] позиционирует лапароскопический доступ как приоритетный, указывая, что послойное восстановление дефекта стенки матки самофиксирующимися швами нитью V-loc™ 2-0 с петлей на свободном конце и однонаправленными лазерными насечками на всем протяжении, способствуют профилактике разрыва матки после лапароскопической миомэктомии, а меньшее спайкообразование благоприятно в отношении последующего прогноза фертильности. Выполнение миомэктомии лапароскопическим доступом имеет ряд доказанных преимуществ [38; 103; 109; 131; 160]. Однако остаются неуточненными вопросы минимизации продолженного роста узлов, не удаленных интраоперационно [27; 195].

Принимая во внимание противоречивые литературные данные, мы проанализировали результаты клинического обследования, хирургического

лечения и патоморфологического исследования (с изучением иммуногистохимических маркеров) удаленных миоматозных узлов; провели оценку показателей раннего послеоперационного периода, отдаленных результатов операции в плане распространенности спаечного процесса, а также наступление беременности через 12 месяцев у 164 пациенток репродуктивного возраста с ММ.

Пациентки с ММ были разделены на две группы: I основную группу составили 84 пациентки (n=84), у которых при миомэктомии (лапаротомия IA (n=52), лапароскопия LS IB (n=32)) применялся разработанный нами метод восстановления репродуктивной функции на основе комплексного трехэтапного способа профилактики СП. Во II группу сравнения включены 80 пациенток (n=80), которым при миомэктомии (лапаротомия IIА (n=48), лапароскопия IIБ (n=32)) профилактика СП проводилась посредством рассасывающегося препарата – Мезогель. Группу контроля составили 30 практически здоровых женщин без ММ.

Клинико-лабораторно-инструментальное обследование на догоспитальном этапе в совокупности с анамнестическими данными дает важную информацию о «клиническом портрете» пациентки с ММ. Так, опираясь на результаты собственного исследования, установлено, что средний возраст пациенток составил  $33.80 \pm 0.92$  года, т.е. в основном возраст возникновения миомной болезни приходится на более ранний репродуктивный возраст (до 35 лет – 53%), что подтверждается данными научной литературы [46; 59; 85; 94; 99] и дает основание утверждать о генетической предрасположенности опухолевого роста.

В нашем исследовании отягощенный семейный анамнез, как фактор риска развития ММ, обнаружен у 38 (23,2%) пациенток, что подтверждает данные научной литературы, где женщины, имеющие в семейном анамнезе два и более случая ММ среди кровных родственниц, имеют риск возникновения данной опухоли в 4-5 раз чаще, чем женщины с неотягощенной наследственностью по этому заболеванию [23; 50; 102; 115].

Известным также является тот факт, что раннее начало менструаций повышает число клеточных делений, которые миометрий претерпевает в течение репродуктивного периода, что увеличивает риск мутации в генах, управляющих

пролиферацией миометрия [59]. Полученные нами данные о характере менструальной функции у пациенток с ММ позволяют сделать вывод, что у 26,7% пациенток имеется раннее менархе, что можно считать фактором риска роста миоматозных узлов.

Детальный анализ менструальной функции обследованных нами пациенток показал, что 43,2% пациенток за 2-4 года до диагностирования ММ отмечали ОМК, приводящие к анемизации и астенизации.

Исследование экстрагенитальной патологии установило, что пациентки с ММ 130 (79.2%) в два раза чаще страдали нарушением жирового обмена, чем пациентки контрольной группы – 11 (36.6%), что подтверждается результатами подобного исследования, проведенного национальной исследовательской группой в США, и включенного в обзор FDA. По его данным 25% пациенток с ММ имели избыточную массу тела и 7,2% ожирение [205]. Гипотиреоз обнаружен у 6,7% пациенток с ММ, в группе контроле не выявлен. Артериальная гипертензия диагностировалась у 31,7% пациентки с ММ, в контроле – у 6,6% женщин. Все это свидетельствует о несостоятельности нейроэндокринной системы и может служить неблагоприятным фоном для возникновения ММ.

В многочисленных работах авторов [35; 40; 46; 76; 92; 94] установлено, что инфекционный агент нарушает антигенную структуру миоцитов, оказывает негативное влияние на иммунную систему и ведет к формированию миоматозного узла. Изучение анамнеза пациенток с ММ обнаружило ВЗОМТ в анамнезе у 54,17% пациенток, в группе контроля – у 13,3% пациенток. Поражения шейки матки, такие как CIN I, CIN II, ВПЧ-инфекция, воспалительные заболевания шейки матки (эктропион, цервицит) наблюдались почти у половины пациенток с ММ и составили 49,9%; в контрольной группе их было всего 13.3%. Хронический эндометрит обнаружен у 43,8% пациенток с ММ, в контрольной группе данная патология не выявлена. Кроме того, у пациенток с ММ установлено значительное повышение ( $p < 0,05$ ) профилей ауто-АТ к Fc-фрагменту и ауто-АТ к SPR-06 ( $17,86 \pm 3,05\%$  и  $16,74 \pm 5,22\%$  соответственно), по сравнению с группой контроля



( $1,31 \pm 0,65\%$  и  $1,68 \pm 1,04\%$ ) ( $p < 0.05$ ), которые подтверждают наличие хронических воспалительных процессов в органах малого таза.

Наличие анамнестических фактов травматизации эндометрия посредством многократного искусственного прерывания беременности у 36% пациенток с ММ, против 16,6% пациенток контрольной группы могут быть отнесены к триггерам опухолевой трансформации миометрия [40; 86]. Низкая доля приема КОК среди пациенток с ММ (только у 15,25%), что было в 2,5 раза меньше, чем у пациенток контрольной группы (30%), доказывает отсутствие профилактических эффектов гормональной контрацепции на рост ММ, обусловленные снижением выделений свободных эстрогенов и заменой эндогенного прогестерона на аналог, без пролиферативного воздействия на клетки миометрия [23; 58; 115; 147; 182].

Среди пациенток с ММ простая ГПЭ, подтвержденная гистологически, выявлена у 25% пациенток, что свидетельствует о системном характере поражения матки при сочетанных гиперпластических заболеваниях эндо- и миометрия [40; 86]. НГЭ и А был диагностирован у 11,5% женщин, что подтверждает факт высокой частоты сочетания доброкачественных гиперпролиферативных заболеваний матки. Среди пациенток контрольной группы сочетанные доброкачественные гиперплазии матки не обнаружены.

По данным УЗ- исследования+ МРТ ОМТ, у обследуемых пациенток из обеих групп преобладало наличие множественной ММ с узлами, имеющими интрамуральную локализацию в 51,8% случаев, субсерозную – в 10% случаев, интрамуральные узлы с центрипетальным ростом – в 38,1% случаев. Количество миоматозных узлов у женщин с ММ колебалось от 1 до 14 штук. Размер доминирующего узла варьировал от 5 до 28 см. По количеству миоматозных узлов, их размеру и расположению группы сравнимы как сопоставимые, что позволяет с высокой достоверностью оценить результаты проведенных методов лечения.

В ходе дальнейшего исследования установлено, что среди женщин с ММ отмечена высокая частота хирургических операций в анамнезе, что является дополнительным фактором риска развития СП и прогнозируемых технических трудностей будущего оперативного приема. В связи с этим выполнение УЗИ

передней брюшной стенки у пациенток с лапаротомными операциями в анамнезе с целью своевременной диагностики висцеро-париетальных сращений является обязательным.

При трансвагинальной УЗ-диагностике у пациенток с лапаротомными операциями в анамнезе в исследуемых группах было обнаружено следующее. После операции кесарево сечение единичные признаки СП выявлены только у 18,1% пациенток, после аппендэктомии – у 20% пациенток. Однако косвенные УЗ признаки СП после миомэктомии обнаружены у 73,4% пациенток, после 2-х лапаротомных операций у 100% пациенток, При сочетании в анамнезе лапаротомной и лапароскопической операций (по поводу миомэктомии, удаление кист яичников, тубэктомии) УЗ-признаки СП обнаружены у 90,9% пациенток, что убеждает нас в необходимости проведения профилактики СП у всех пациенток при хирургическом лечении гинекологических заболеваний.

В настоящее время в доступной нам мировой научной литературе найдены единичные исследования параметров аутоиммунитета у пациенток с ММ [8; 157; 209; 215]. Отсутствует также опыт их применения в качестве биомолекулярного маркера рубцово-спаечного процесса после миомэктомии и прогрессирования роста ММ. В ходе исследования выявлены различия ( $p < 0,05$ ) уровней аутоантител к коллагену в когорте пациенток с ММ и хирургическими операциями в анамнезе ( $12,08 \pm 3,24\%$ ) между пациентками группы контроля без операций в анамнезе ( $2,06 \pm 0,41\%$ ) ( $p > 0,05$ ). Это может быть использовано в качестве биомолекулярного маркера рубцово-спаечного процесса у пациенток после миомэктомии.

Обнаружено более низкое содержание профилей ( $p < 0,05$ ) уровней аутоантител к двуспиральной ДНК в когорте пациенток с пролиферирующей ММ, со множеством миоматозных узлов и рецидивом заболевания ( $- 30,84 \pm 6,41\%$ ) по сравнению с женщинами, у которых быстрого роста миоматозных узлов не диагностировано при наличии единичного узла ( $- 13,24 \pm 4,31\%$ ) и пациентками контрольной группы ( $- 4,02 \pm 1,16\%$ ). Это было использовано нами в качестве маркера прогнозирования роста ММ и определения тактики противорецидивной терапии после миомэктомии.

Нами проанализированы наиболее часто встречающиеся особенности при выполнении миомэктомии разными оперативными доступами.

Лапароскопическим методом было удалено: в подгруппе IB – 94,5% узлов, в подгруппе IIБ – 91,6%, что связано со следующими техническими особенностями. Это отсутствие тактильной связи между руками хирурга и маткой, что весьма затрудняет вероятность нахождения и удаления интерстициальных узлов <1-2 см посредством лапароскопических манипуляторов. Это можно отнести к ярогенным факторам рецидивного роста миоматозных узлов. Однако при миомэктомии посредством лапаротомного доступа удалось интраоперационно удалить на 9% больше узлов, чем было диагностировано перед операцией. Это безусловно повышает эффективность данного оперативного доступа.

Интраоперационно при оценке степени распространенности СП, согласно критериям AFS, обнаружено следующее. Обширный СП 3-4 степени после лапаротомии миомэктомии (n=15) был отмечен у 40% пациенток; СП 1-2 степени – у 60% женщин; после перенесенных в анамнезе 2-х лапаротомий (n=5): СП 1-2 степени – у 40%; СП 3-4 степени – у 60% женщин. При сочетании в анамнезе 1 лапаротомии и 1 лапароскопии (n=11) обнаружено СП 1-2 степени у 72,7% больных; СП 3-4 степени – у 27,3% пациенток. Однако после операции кесарево сечение у 63,6% пациенток СП в малом тазу отсутствовал, что согласуется с данными научной литературы [164; 183].

Таким образом, СП различной степени выраженности всегда формировался после операций миомэктомия, при сочетании в анамнезе двух операций на органах малого таза и брюшной полости, что определяет необходимость проведения профилактических мероприятий у данного контингента пациенток с ММ.

При обнаружении СП при миомэктомии мы рассекали спайки, которые нарушали анатомо-топографическое соотношение придатков матки с целью восстановления свободной подвижности маточных труб. Это обеспечивало захват фимбриями яйцеклеток и беспрепятственного их продвижения по маточным трубам. Однако при спаечной деформации маточной трубы и запаянном фимбриальном отделе прибегали к тубэктомии (у женщин подгруппы IA – в 1,19%

случаев; у пациенток подгруппы IB – в 1,19% случаев; у пациенток подгруппы IB – в 1,25% случаев).

В результате установлено, что применение Транексамовой кислоты в дозировке 1000мг за 35-40 минут до миомэтомии способствовало уменьшению общей периоперационной кровопотери в группах лапаротомических миомэктомий на 30,9%, а в группах лапароскопических миомэктомий – на 34%, что привело к укорочению продолжительности операций на 20%.

Продолжительность температурной реакции в послеоперационном периоде у пациенток основной группы была меньше, чем у пациенток группы сравнения. В подгруппе IA она составила  $2.46 \pm 0,09$  дня, в подгруппе IB –  $0.41 \pm 0.09$  дня, в подгруппе IIА –  $4.69 \pm 0.07$  дня, в подгруппе IB –  $2.91 \pm 0.07$  дня ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.5). Данный факт обусловлен подавляющим действием препарата Транексам на образование кининов и других активных пептидов, участвующих в воспалительных реакциях [98].

Число дней приема обезболивающих препаратов у пациенток подгруппы IA составило  $2.85 \pm 0,07$  дня и  $1.34 \pm 0,09$  дня в подгруппе IB, что было значительно меньше, чем в группе сравнения. Так в подгруппе IIА этот показатель составил  $5.73 \pm 0,14$  дня, в подгруппе – IB –  $3.53 \pm 0.11$  дня ( $p < 0,05$ ) (таблица 4.5). Данная закономерность объяснима тем фактом, что Транексам обладает собственной и потенцирующей анальгетической активностью в отношении опиатов, что обеспечивает более быстрое восстановление пациенток после медикаментозного наркоза и уменьшает потребность в обезболивающих препаратах в раннем послеоперационном периоде [98].

Изучая частоту встречаемости осложнений во время проведенных операций, следует отметить, что у пациенток с хирургическими операциями в анамнезе существует риск повреждения полых органов при постановке первого троакара. В нашем исследовании ни одного подобного осложнения не было допущено. Отсутствие во всех случаях лапароскопической миомэктомии необходимости конверсии доступа указывало на техническое мастерство хирургической бригады.

Дальнейший анализ течения послеоперационного периода показал, что в подгруппе IA у 1 (1,19%) пациентки на 1 сутки после операции было зафиксировано внутрибрюшное кровотечение, что было обусловлено наследственной тромбоцитопатией. Среди пациенток из подгруппы ПА обнаружено, что у 2 (2,5%) пациенток наблюдались случаи внутрибрюшного кровотечения. У 1 (1,25%) пациентки на 3 сутки после операции была зафиксирована подпоясничная гематома небольших размеров (110мл), что явилось следствием повышенной кровоточивости тканей и недостаточным гемостазом во время операции.

В результате изложения вышеперечисленных данных о действии препарата Транексам произошло сокращение послеоперационного койко-дня, который составил  $5.13 \pm 0.05$  дней в подгруппе IA и  $3.19 \pm 0,07$  дня в подгруппе IB. В группе сравнения, где препарат Транексам не использовался, продолжительность койко-дня была больше и составила  $7.06 \pm 0.03$  дня в подгруппе ПА и  $4.98 \pm 0.09$  дня в подгруппе ПБ ( $p < 0,05$ ).

Согласно патоморфологическим заключениям, среди общего числа удаленных миоматозных узлов (569) простая ЛМ была диагностирована в 94,2% образцах, клеточная ЛМ – в 1,75% образцах и миотически активные – 4,04% образцах. Особенности клинического течения ММ варьировали. Так для простой ЛМ типичными оказались: единичные или множественные узлы небольших размеров; субсерозная и субсерозно-интерстициальная локализация; медленный рост и стертая клиническая картина заболевания. Проллиферирующая ММ имела более яркую, даже «агрессивную» симптоматику за счет маточных кровотечений, приводящих к анемизации больных на фоне сопутствующего аденомиоза, больших размеров матки и быстрого роста узлов. Следует отметить, что ЛМ с дистрофическими изменениями и лимфоидной инфильтрацией преобладала в группе с рецидивами ММ и ее сочетанием с аденомиозом.

Как известно, частота возникновения рецидивов ММ, по данным разных литературных источников, составляет 10-55%, а показания к повторному оперативному вмешательству по поводу рецидивирования (возобновления роста

узлов) возникают у 14-37% пациенток после миомэктомии [46; 59; 86; 92]. Стратегия определения тактики медикаментозной терапии в послеоперационном периоде и сокращение рецидива заболевания послужила основанием для ИГХ исследования миоматозных узлов, полученных при миомэктомии у пациенток основной группы.

Клинико-anamнестические данные в совокупности с результатами ультразвукового исследования органов малого таза, морфологического исследования эндометрия и состояние аутоиммунитета у пациенток с ММ на догоспитальном этапе, а также результаты морфологического, ИГХ исследования удаленных миоматозных узлов легли в основу назначения гормональной терапии в послеоперационном периоде.

Караваев Ю. Е. [68] отметил восстановление нормальной менструальной функции у 83% пациенток после миомэктомии. Результаты нашего исследования, свидетельствовали о коррекции клинических симптомов ММ через 6 месяцев. Так, пациенток, страдающих маточными кровотечениями, в обеих группах выявлено не было что, безусловно, доказывает высокую эффективность миомэктомии в купировании ОМК. Данный факт, возможно, свидетельствует о том, что ММ является самостоятельным и весьма значимым патогенетическим звеном в возникновении маточных кровотечений [14; 36; 74; 155].

Через 6 месяцев после миомэктомии болевой синдром в 2 раза чаще отметили пациентки группы сравнения, чем пациентки группы сравнения-13,1% и 26,25% соответственно. Нарушение функции тазовых органов, характеризующееся кишечными расстройствами в виде запора и метеоризма, отметили 11,25% пациенток группы сравнения и только 2,38% пациентки основной группы. Данные симптомы являются патогномичным для СП в малого таза и косвенно указывает на недостаточную эффективность противовоспалительных мероприятий у пациенток в группе сравнения.

Известно, что процесс репарации рубца на матке зависит от множества факторов, таких как, способ ушивания разреза на матке, качество шовного материала, объем кровопотери и квалификация хирургов [51; 100; 119; 173]. При

трансвагинальном УЗ- сканировании ОМТ через 6 месяцев после миомэктомии признаков несостоятельности рубцов на матке (образование локального истончения «ниши») ни у одной пациентки выявлено не было.

Проведенный анализ УЗ-признаков СП органов малого таза через 6 месяцев показал, что у пациенток основной группы спайкообразование уменьшилось на 20,8%. В ходе изучения рентгеновских снимков (ГСГ) незначительная деформация полости матки выявлена у 5 (6,25%) пациенток группы сравнения. У пациенток основной группы изменений формы и контуров матки не выявлено ( $p < 0.05$ ). Среди пациенток основной группы частота непроходимости маточных труб составила 2,4%, а в группе сравнения -20,5%, что свидетельствует о недостаточной эффективности данного метода профилактики СП ( $\chi^2=11.1$ ,  $p < 0.001$ ; ОР 7.4 95%ДИ 1.7;31.5).

Принимая во внимание результаты многих исследований последних лет, можно отметить высокую эффективность миомэктомии в реализации генеративной функции [17; 20; 90; 187; 201]. Анализ многочисленных работ, посвященных данной проблеме, показал, что беременность после миомэктомии чаще всего наступает в течение 12-18 месяцев после операции [158; 176; 197]. При этом увеличение времени с момента проведения миомэктомии значительно снижает частоту наступления беременности, вплоть до 5% [188]. Согласно данным ряда авторов, снижение частоты наступления беременности после миомэктомии в большей степени зависит от степени выраженности СП [34; 69; 104; 122; 183; 190].

По данным нашего исследования, в течение одного года после миомэктомии беременность наступила у 85,7% пациенток основной группы что было выше на 28,2%, чем в группе сравнения, где беременность наступила только у 57,5% женщин ( $\chi^2=16.04$ ,  $p < 0.001$ ; ОР 11.3 95%ДИ 4.2;15.8).

Количество наступивших беременностей независимо от вида доступа миомэктомии оправдали наши ожидания. В группах лапаротомических миомэктомий беременность наступила у 44 (85%) пациенток подгруппы IA, что было выше на 29%, чем в подгруппе IIА, где беременность наступила у 27 (56%) пациенток ( $\chi^2=14.2$ ,  $p < 0.001$ ; ОР 8.4 95%ДИ 2.6;22.3).

В группах лапароскопических миомэктомий беременность наступила у 28 (87,5%) пациенток под группы ИБ, что было выше на 28,5%, чем у 19 (59%) пациенток подгруппы ИБ ( $\chi^2=13.0$ ,  $p<0.001$ ; ОР 10.4 95%ДИ 2.4;10.6).

Успешным результатом профилактики спаечного процесса после миомэктомии явилось наступление самостоятельной беременности. Спонтанно беременность наступила у 64 (88,8%) женщин основной группы, что было выше на 34,5%, чем у 25 (54.3%) пациенток группы сравнения ( $\chi^2=14.6$ ,  $p<0.001$ ; ОР 1.4 95%ДИ 1.2;1.8).

К сожалению, часть пациенток обеих групп в нашем исследовании были лишены возможности наступления самостоятельной беременности по ряду причин: трубный фактор, спаечный процесс 3-4 степени распространенности.

В программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона беременность наступила у 8 (11,1%) пациенток основной группы, где применялся разработанный нами способ профилактики СП, что было в 4 раза меньше, чем у 21 (45.6%) пациентки из группы сравнения ( $\chi^2=9.2$ ,  $p<0.001$ ; ОР 0.6 95%ДИ 0.12;0.74). Следовательно, меньшему количеству женщин основной группы потребовался искусственный метод наступления беременности. Это еще раз подтверждает правильность выбранного нами метода поэтапной профилактики СП у женщин с ММ при оперативном лечении, а также его высокую эффективность.

Таким образом, повышение фертильности в 1,5 раза, повышение частоты наступления самостоятельной беременности на 34,5%, полученные в ходе настоящего исследования, позволяют считать научно-обоснованным проведение комплексной прегравидарной подготовки у пациенток с ММ, с использованием разработанного нами комплексного способа профилактики спаечного процесса после миомэктомии.



## Выводы

1. Факторами риска возникновения ММ у обследованных пациенток являются: наследственная предрасположенность у 23,2%; раннее менархе у 26,7%; длительные менструации с периода менархе у – 37,8%, с болевым синдромом у 69,5%; 43,2% пациенток за 2-4 года до диагностирования ММ отмечали ОМК. Данные нарушения могут служить патогномичными симптомами существования патологии.

2. Из экстрагенитальной патологии у пациенток с ММ доминировали эндокринно-метаболические заболевания в виде ожирения у 31,2%, что было в 5 раз чаще, чем в контроле (6,6%); гипотиреоза у 6,7%, в контроле не выявлено; АГ у 31,7%, в контроле у 6,6%, что свидетельствует о несостоятельности нейроэндокринной системы и может служить неблагоприятным фоном для возникновения ММ.

3. У женщин с ММ и хирургическими операциями в анамнезе выявлена гиперпродукция профилей ауто-АТ к коллагену, что является фактором риска спайкообразования, т.к. ее уровень увеличен в 6 раз ( $12,08 \pm 3,24\%$ ) по сравнению с пациентками с ММ без операций в анамнезе ( $2,21 \pm 0,44\%$ ) ( $p > 0,05$ ). СП различной степени выраженности всегда формировался после операций миомэктомии, при сочетании в анамнезе двух операций на органах малого таза и брюшной полости. У пациенток с ВЗОМТ в анамнезе СП 3-4 степени сформировался в 14,6% случаев, СП 1-2 степени в 43,8% случаев.

4. Обнаружено более низкое содержание профилей ( $p < 0,05$ ) уровней ауто-АТ к двуспиральной ДНК в когорте пациенток с пролиферирующей ММ, со множеством миоматозных узлов и рецидивом заболевания ( $-30,84 \pm 6,41\%$ ) по сравнению с женщинами, у которых быстрого роста миоматозных узлов не диагностировано при наличии единичного узла ( $-13,24 \pm 4,31\%$ ) и по сравнению с пациентками контрольной группы ( $-4,02 \pm 1,16\%$ ). После миомэктомии средние показатели профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК у пациенток основной группы и группы контроля сопоставимы ( $-4,02 \pm 1,16\%$  и  $-7,52 \pm 1,54\%$ ) ( $p > 0,05$ ), что

косвенно доказывает необходимость проведения противорецидивной гормональной терапии после миомэктомии. Установленная взаимосвязь между дефицитом профилей ауто-АТ к двуспиральной ДНК, ИГХ исследованиями (Ki-67, ER- $\alpha$ , PR) и гистологическими характеристиками ЛМ доказывают необходимость противорецидивной дифференцированной тактики лечения после миомэктомии.

5. Внедрение комплексного поэтапного способа перипериоперационной профилактики осложнений при миомэктомии позволило снизить интраоперационную кровопотерю на 32,5%; продолжительность операций - на 20%; а также способствовало формированию полноценного рубца на матке; обеспечило снижение спайкообразования на 20,8%; коррелировало с данными нормализации профилей ауто-АТ к коллагену ( $3,40 \pm 0,32\%$ ) против ( $15,84 \pm 3,41\%$ ) в группе сравнения (до лечения:  $2,81 \pm 0,44$ ) ( $p > 0.05$ ), что свидетельствовало о высокой эффективности проводимой противоспаечной терапии.

6. Частота наступления спонтанной беременности у женщин основной группы была выше на 34,5%, чем у пациенток группы сравнения ( $\chi^2 = 14.6$ ,  $p < 0.001$ ; ОР 1.4 95%ДИ 1.2;1.8). В группах лапаротомических миомэктомий выше на 29%, в группах лапароскопических миомэктомий выше на 28.5%. В программе ЭКО беременность наступила у 8 (11,1%) пациенток основной группы, что было в 4 раза меньше, чем у 21 (45.6%) пациентки группы сравнения ( $\chi^2 = 9.2$ ,  $p < 0.001$ ; ОР 0.6 95%ДИ 0.12;0.74).

## Практические рекомендации

1. Всем пациенткам с отягощенным семейным анамнезом, ранним менархе и симптомами дисменореи показано УЗИ ОМТ с целью выявления ММ и своевременного лечения.

2. Совокупность данных УЗИ ОМТ и передней брюшной стенки, а также гиперпродукция профилей ауто-АТ к коллагену у пациенток с хирургическими операциями и ВЗОМТ в анамнезе, перед миомэктомией, дает возможность предположить наличие спаек в малом тазу и определяет необходимость проведения комплекса мероприятий по профилактике спайкообразования.

3. Миомэктомия может служить предварительным этапом для восстановления естественной фертильности у пациенток репродуктивного возраста. Выполнение миомэктомии при использовании разработанного трехэтапного способа профилактики СП улучшает отдаленные результаты операции и повышает репродуктивный прогноз.

4. С целью профилактики СП при миомэктомии необходимо на первом этапе за 30-45 минут до операции в/в 1,0 г Транексама в разведении в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 20-30 минут; на втором этапе интраоперационно, после миомэктомии, на область ушитой послеоперационной раны на матке, нанести противоспаечный гель Антиадгезин (5 г); на третьем этапе с 5-х суток назначить ферментный препарат Лонгидаза 3000 ед. в виде вагинальных свечей по одному суппозиторию 1 раз в 3 дня - 10 суппозиторияев на курс лечения.

5. Тактика ведения пациенток после миомэктомии при планировании беременности с целью профилактики рецидива ММ показана в 3 вариантах:

вариант 1 – резко ↓АТ к ДС-ДНК+ высокий Ki-67+ высокая экспрессия рецепторов ER-α и PR+ гистологический тип пролиферирующей ЛМ = терапия агонистами-ГнРГ на период 3-6 месяцев

вариант 2 – умеренное ↓АТ к ДС-ДНК + низкий уровень Ki-67+ умеренная экспрессия рецепторов ER-α и PR+ морфотипы простой ЛМ с отёком, некрозами

или участками дистрофического полиморфизма = КОК с этинилэстрадиолом 0,03 мг+ диеногест 2 мг на период 6 месяцев

вариант 3 – незначительное ↓АТ к ДС-ДНК+ очень низкий Ki-67+min. экспрессия рецепторов ER-α и PR+ морфотипы узлов ЛМ без дистрофических изменений = контрацепция барьерными способами на период 6 месяцев

**Список сокращений**

<b>AFS</b>	– American Fertility Society
<b>ER-<math>\alpha</math></b>	– альфа-эстроген-рецепторы
<b>Hb</b>	– гемоглобин
<b>Ki-67</b>	– иммуногистохимические маркеры пролиферации
<b>PR</b>	– прогестерон- рецепторы
<b>A</b>	– аденомиоз
<b>аГнРГ</b>	– агонистами гонадотропина-рилизинг-гормона
<b>АТ III</b>	– антитромбин III
<b>Ауто-АТ</b>	– аутоантитела
<b>АЧТВ</b>	– активированное частичное тромбопластиновое время
<b>ВМС</b>	– внутриматочная система
<b>ГК</b>	– гиалуроновая кислота
<b>ГМК</b>	– гладкомышечные клетки
<b>ГПЭ</b>	– гиперпластические процессы эндометрия
<b>ДИ</b>	– доверительный интервал
<b>ЖДА</b>	– железодефицитная анемия
<b>ИГХ</b>	– иммуногистохимическое исследование
<b>ИМТ</b>	– индекс массы тела
<b>КМЦ</b>	– карбоксиметилцеллюлоза
<b>ЛМ</b>	– лейомиома
<b>ММ</b>	– миома матки
<b>МПК</b>	– маточно-плацентарный кровоток
<b>МРТ</b>	– магнитно-резонансная томография
<b>ОМК</b>	– обильные менструальные кровотечения
<b>ОР</b>	– относительный риск
<b>ОШ</b>	– отношение шансов
<b>ПТИ</b>	– протромбиновый индекс
<b>РКМФ</b>	– растворимые комплексы фибрин-мономера

- СМРП** – селективных модуляторов рецепторов прогестерона
- СП** – спаечный процесс
- УПА** – улипристала ацетат
- УЗИ ОМТ** – ультразвуковое исследование органов малого таза
- ЦДК** – цветового доплеровского картирования

## Список литературы

1. Адамян, Л. В. Новые подходы к лечению миомы матки. Мнение эксперта / Л. В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2014, № 2. – С. 57-58.
2. Александров, М. С. Хирургическое лечение фибромиом матки / М. С. Александров. – Москва : Медгиз, 1958. – 215 с.
3. Алыев, Ш. А. Профилактика спаечного процесса при хирургическом лечении трубной беременности с применением барьерного препарата : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Алыев Шамистан Алы оглы;. – Казань, 2010. – 137 с.
4. Анализ результатов хирургического органосохраняющего лечения миомы матки в ургентной гинекологии у пациенток с тяжелой анемией / Садыхова Э. Э., Беженарь В. Ф., Аракелян Б. В. [и др.] // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 37-42.
5. Антиадгезин®. Гель противоспаечный рассасывающийся стерильный / Регистр лекарственных средств России // РЛС. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. БАДы и другие ТАА. - URL: [https://www.rlsnet.ru/pcr\\_tn\\_id\\_81752.htm](https://www.rlsnet.ru/pcr_tn_id_81752.htm) (дата обращения 21.02.2020).
6. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки *in vivo* / Л. В. Адамян, О. В. Зайратьянц, А. Л. Тихомиров [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 41-44.
7. Бабаева, Э. И. Иммунологические аспекты патогенеза эндометриозной болезни / Э. И. Бабаева, Д. Г. Арютин, Д. С. Новгинов // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2016. – № 2. – С. 123-126.
8. Басина, Е. И. Характеристика естественных аутоантител у больных с миомой матки в репродуктивном возрасте : дис. ... канд. мед. наук / Басина Евгения Ильинична ; науч. рук. Н. В. Спиридонова. – Самара, 2016.
9. Беженарь, В. Ф. Спаечная болезнь органов малого таза у гинекологических больных: от патогенеза к практике / В. Ф. Беженарь, А. А. Цыпурдеева, Е. Н. Байлюк // Онкогинекология. – 2014. – № 4. – С. 68-74.

10. Букатина, С. В. Клиническое значение изменения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития кровотечений в родах и послеродовом периоде: автореф. дис. канд. мед. наук : 14.01.01 / Букатина Светлана Викторовна. – Казань, 2011. – 23 с.

11. Бурлев, В. А. Тазовая брюшина и перитонеальные спайки: инфламаторный стресс / В. А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 15-25.

12. Возможности реконструктивной хирургии матки в коррекции репродуктивной функции у пациенток с миомой матки / С. Н. Буянова, М. В. Мгелиашвили, С. А. Петракова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – Т. 11, № 5. – С. 89-93.

13. Вязьмина, К. Ю. Профилактика спаечного процесса у женщин репродуктивного возраста после миомэктомии : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Вязьмина Ксения Юрьевна. – Москва, 2010. – 97 с.

14. Губарев, А. П. Оперативная гинекология и основы абдоминальной хирургии / А. П. Губарев // Журнал акушерства и женских болезней. – 1997. -Т. 11, № 4. – С. 367-388.

15. Давыдов, А. И. Лейомиома матки: вечная проблема. Перспективы лечения / А. И. Давыдов, Л. Д. Белоцерковцева, М. Н. Шахламова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 5-11.

16. Давыдов, А. И. Лейомиома матки: пути решения сложных клинических ситуаций в репродуктивном периоде / А. И. Давыдов, А. Н. Стрижаков, В. А. Лебедев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 5-12.

17. Долинский, А. В. Эффективность лечения бесплодия при выполнении миомэктомии различными хирургическими доступами : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Долинский Андрей Кириллович. – Санкт-Петербург, 2013. – 124 с.

18. Долинский, А. К. Роль миомэктомии в преодолении бесплодия / А. К. Долинский // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62, № 1. – С. 42-47.



19. Дубровина, С. О. Профилактика спаечной болезни у пациенток, перенесших лапароскопию по поводу внематочной беременности / С. О. Дубровина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 5. – С. 35-36.

20. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения) : прил. к Письму Министерства Здравоохранения РФ № 15-4/И/2-1218 ОТ 15.02.2019 г. «О направлении клинических рекомендаций "Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)"». - URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72094308/> (дата обращения 18.03.2020).

21. Зайчик, А. М. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина / А. М. Зайчик, А. Б. Полетаев, Л. П. Чурилов // Вестник СПбГУ. Медицина. – 2013. – № 2. – С. 3-16.

22. Замалева, Р. С. Новые подходы к оценке риска развития кровотечения в родах / Р. С. Замалева, С. В. Букатина, Н. А. Черепанова // Медицинский альманах. – 2010. – № 4(13). – С. 121-125.

23. 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. – Т. 11, № 2. – С. 37-43.

24. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки / Беженарь В. Ф., Комличенко Э. В., Ярмолинская М. И. [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016, № 1. – С. 80-87.

25. Кира, Е. Ф. Применение противовоспалительных барьеров при миомэктомии у женщин репродуктивного возраста / Кира Е. Ф., Левчук А. Л., Вязьмина К. Ю. // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова.- 2009. – Т. 4, № 2. – С. 50-52.

26. Кира, Е. Ф. Эволюция реконструктивной хирургии в гинекологии / Е. Ф. Кира // Акушерство и гинекология. – 2007. - № 5. – С. 59-62.

27. Климанов, А. Ю. Особенности органосохраняющего хирургического лечения миомы матки лапароскопическим доступом у женщин репродуктивного

возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Климанов Александр Юрьевич. – Самара, 2012. – 24 с.

28. Клинико-диагностическое значение изучения пульмонотропных аутоантител на модели внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста / С. В. Скурыдин, Н. М. Широхова, А. А. Карабиненко, А. Н. Куприянов // Российский иммунологический журнал. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 60-67.

29. Клинико-прогностические аспекты содержания аутоантител к ХГЧ у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста / Спиридонова Н. В., Басина Е. И., Клыкова О. В., Щукин В. Ю. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – URL: <http://www.scince-education.ru/ru/article/view?id=21303> (дата обращения 21.02.2020).

30. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология: спецвыпуск к журналу «Проблемы репродукции» №6/2015 / под ред. Л. В. Адамян, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, О. С. Филлипова. – Москва : Медиасфера, 2017. – 610

31. Клиническое значение определения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза / Р. С. Замалеева, Л. И. Мальцева, Н. А. Черепанова [и др.] // Практическая медицина. – 2009. – № 2. – С. 68-71.

32. Кокорева, Н. И. Сравнительный анализ органосохраняющих методов лечения больных миомой матки: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Кокорева Наталья Ивановна. – Москва, 2015. – 165 с.

33. Колесник, Н. А. Профилактика и лечение спаечного процесса при трубно-перитонеальном бесплодии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Колесник Наталия Александровна. – Москва, 2012. – 24 с.

34. Кондратович, Л. М. Основы понимания формирования спаечного процесса в брюшной полости. Интраоперационная профилактика противоспаечными барьерными препаратами (обзор литературы) / Л. М. Кондратович // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 169-173.

35. Кондриков, Н. И. Патология матки : руководство для врачей / Н. И. Кондриков, И. В. Баринаова. – 2-е изд. – Москва : Практическая медицина, 2019. – 352 с. : ил.
36. Консервативная миомэктомия: нерешенные вопросы и новый взгляд на предоперационную подготовку пациенток / А. И. Давыдов, В. М. Пашков, М. Н. Шахламова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 13-47.
37. Контроль кровотечения, уменьшение размеров миоматозных узлов и обратимые изменения эндометрия у больных с симптомной миомой матки при терапии улипристала ацетатом / Шамугия Н. М., Сонова М. М., Адамян Л. В. [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – № 6. – С. 54-60.
38. Лапароскопическая миомэктомия - семилетний опыт / В. Ф. Беженарь, А. А. Цыпурдеева, А. К. Долинский, Р. Г. Бочоришвили // Журнал акушерства и женских болезней – 2011. – Т. 60, № 4. – С.12-20.
39. Лебедев, В. А. Спорные и нерешенные 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.
40. Леваков, С. А. Дифференцированный подход к лечению пациенток с миомой матки : учебное пособие / С. А. Леваков, О. В. Зайратьянц, Х. Р. Мовтаева. – Москва : Группа МДВ, 2019. – 168 с. : ил.
41. Лонгидаза / Регистр лекарственных средств России // РЛС. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. Лекарства и субстанции. - URL: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_29951.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_29951.htm) (дата обращения 04.05.2020).
42. Мезогель : [сайт] / Линтекс. – Санкт-Петербург, 2006-2018. – URL: <http://www.mesogel.ru/> (дата обращения 21.02.2020).
43. Минаева, Е. А. Интраоперационный метод лечения и профилактики спаечной болезни малого таза у пациенток с трубно- перитонеальным бесплодием

: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Минаева Елена Анатольевна. – Волгоград, 2010. – 133 с.

44. Миома матки. Дифференцированный лечебный подход : учебное пособие для врачей акушеров-гинекологов / Тихомиров А. Л., Манухина Е. И., Вученович Ю. Д. [и др.]. – Москва, 2015. – 84 с.

45. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация : учебное пособие / Тайц А. Н., Малышева А. А., Дудова К. А. [и др.]. – Санкт-Петербург : Изд-во СПГПМУ, 2019. – 24 с.

46. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения) / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева, Н. В. Артымук [и др.]. – Москва : Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, 2015. – 100 с.

47. Миома матки: современные аспекты этиологии и патогенеза (обзор литературы) / Бадмаева С.Ж., Цхай В.Б., Григорян Э.С., Полстяная Г.Н. // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2019. – № 1 (76). – С. 4-9.

48. Миомэктомия с позиций иммуногистохимической характеристики опухоли матки и выбора метода предоперационной подготовки / В. Ф. Беженарь, А. А. Кондратьев, Б. В. Аракелян, Э. Э. Садыхова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 13-26.

49. Можейко, Л. Ф. Современный взгляд на этиопатогенез миомы матки / Л. Ф. Можейко, К. В. Белонович // *Медицинский журнал*. – 2014. – № 3. – С. 19 – 22.

50. Молекулярные механизмы регуляции роста лейомиомы матки / Ю. С. Анциферова, Д. Н. Воронин, Н. Ю. Сотникова, А. И. Малышкина // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 7-13.

51. Морфологические и иммунологические особенности состояния рубца на матке после кесарева сечения / А. Е. Доросевич, Т. А. Густоварова, А. И. Иванян, И. А. Бехтерева // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2007. – Т. 7, № 4. – С. 7-13.

52. Мутации гена MED12 у женщин с миомой матки / Н. С. Осинская, Т. Э. Иващенко, А. К. Долинский [и др.] // Генетика. – 2013. – Т. 49, № 12. – С. 1426.
53. Наши деятели по медицине / А. С. Шустов. – Санкт-Петербург : редактор-издатель А. С. Шустов : Типография П. П. Сойкина, [1910]. – [206] с.
54. Новое в лечении миомы матки / Н. М. Шамугия, Л. В. Адамян, М. М. Сонова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 3. – С. 76-80.
55. Нюхнин, М. А. Клиническое значение оценки содержания естественных аутоантител для оптимизации тактики ведения беременных с отягощенным акушерским анамнезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Нюхнин Михаил Анатольевич. – Казань, 2007. – 22 с.
56. Опыт органосохраняющих операций у пациенток с миомой матки / О. В. Тарабанова, В. А. Крутова, Я. А. Коваленко [и др.] // Доктор.Ру. – 2017. – № 13-14. – С. 12-18.
57. Опыт применения стандартизированной методики лапароскопической миомэктомии / В. Ф. Беженарь, А. А. Цыпурдеева, А. К. Долинский [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 4. – С. 23-32.
58. Особенности ДНК-метилирования при миоме матки / Киселев В. И., Радзинский В. Е., Шалаев О. Н. [и др.] // Молекулярная медицина. – 2017. – Т. 15, № 3. – С.45-50.
59. Подзолкова, Н. М. Миома матки / Н. М. Подзолкова, В. В. Коренная, Ю. А. Колода. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 160 с. – ISBN 978-5-9704-3508-3.
60. Показания к миомэктомии при планировании беременности и ее влияние на репродуктивное здоровье женщин / М. В. Мгелиашвили, С. Н. Буянова, С. А. Петракова, Н. В. Пучкова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 5. – С. 60-64.
61. Полетаев А. Б. Аутоантитела к инсулиновым рецепторам как биомаркеры-предвестники сахарного диабета 2-го типа / А. Б. Полетаев // Terra Medica. – 2013. – № 1. – С. 22-26.

62. Полетаев А. Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины) / А. Б. Полетаев. – Москва : Миклош, 2015. – 219 с. – ISBN 978-5-91746-041-3.

63. Полетаев, А. Б. Антитела к антигенам и патология нервной ткани / А. Б. Полетаев // Вестник МЕДСИ. – 2011. – № 13. – С. 14-21.

64. Полетаев, А. Б. Регуляторные ауто-АТ / А. Б. Полетаев // Моноклональные антитела в нейробиологии. – Новосибирск, 1995. – С. 37-47.

65. Политова, А. К. Оптимизация хирургического лечения больных миомой матки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Политова Алла Константиновна. – Москва, 2014. – 52 с.

66. Предоперационная подготовка больных миомой матки: целесообразность и эффективность / А. И. Давыдов, Е. М. Чочаева, В. М. Пашков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 54-60.

67. Применение противоспаечных средств у гинекологических больных со спаечным процессом / Мананникова Т. Н., Попов А. А., Рамазанов М. Р. [и др.] // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний : материалы конгресса. – Москва, 2010. – С. 202-203.

68. Прогностические критерии рецидива лейомиомы матки после реконструктивно-пластических операций / Ю. Е. Караваев, С. И. Аскольская, Е. А. Коган [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 54-57.

69. Профилактика спаечного процесса и его осложнений в оперативной гинекологии / А. Л. Тихомиров, И. Б. Манухин, В. В. Казенашев [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 100-105.

70. Профилактика спаечной болезни как этап ранней реабилитации репродуктивной функции после миомэктомии / Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И., Веровская Т. А., Хохлова Р. Р. // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С. 118-124.

71. Радзинский, В. Е. Миома матки: курс на органосохранение / В. Е. Радзинский, Г. Ф. Тотчиев. – Москва: Ред. журн. StatusPraesens, 2014. – 24 с. – ISBN 978-5-905796-40-1.
72. Революционный консерватизм. Терапия миомы матки: от хирургии к медикаментозной стратегии / В. Ф. Беженарь, Э. В. Комличенко, Т. С. Шевелева, А. А. Кондратьев // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2016. – № 4. – С. 147-157.
73. Рейн, Г. Е. К вопросу об удалении фибромиом матки посредством чревосечения : дис. на степ. д-ра медицины Георгия Рейна, орд. академ. акушер. клиники. – Санкт-Петербург : тип. Я. Третья, 1876. – 230 с.
74. Репродуктивные исходы после хирургического лечения миомы матки / А. Е. Митичкин, Ю. Э. Доброхотова, Н. Ю. Иванников [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 110-118.
75. Роль лапароскопической робот-ассистированной миомэктомии при восстановлении фертильности у больных с миомой матки в репродуктивном периоде / Кира Е. Ф., Политова А. К., Гудебская В. А., Кузьмичев В. С. // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 58-63.
76. Савицкий, А. Г. Фундаментальные механические свойства миометрия человека / А. Г. Савицкий, Г. А. Савицкий, К. В. Милль. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2013. – 144 с. – ISBN 978-5-91322-061-5.
77. Самойлова, Т. Е. Оптимизация лечения больных лейомиомой матки у женщин репродуктивного возраста : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.01 / Самойлова Татьяна Евгеньевна – Москва, 2006. – 312с.
78. Свиридова, Н. И. Миома матки и беременность : учебное пособие / Н. И. Свиридова, Т. В. Складановская. – Волгоград : Издательство ВолгГМУ, 2018. – С. 35-38.
79. Серова, О. Ф. Невынашивание беременности. Опыт комплексного решения проблемы. (Иммунологические, инфекционные и эндокринные аспекты) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О. Ф. Серова. – Москва, 2000. – 32 с.

80. Сидорова, И. С. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки / И. С. Сидорова, М. Б. Агеев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, № 6. – С. 34–38.
81. Смирнова, Т. А. Современные подходы к лечению миомы матки у молодых женщин с целью сохранения репродуктивной функции / Т. А. Смирнова, Л. И. Павшук // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 145-152.
82. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / Сидорова И. С., Унанян А. Л., Агеев М. Б. [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 22-28.
83. Современные аспекты комплексного лечения миомы матки / Л. В. Адамян, М. М. Сонова, К. Н. Арсланян, О. Н. Логинова // Лечащий Врач. – 2019. – № 3. – С. 46.
84. Современные аспекты роста миомы матки / С. Н. Буянова, Н. В. Юдина, С. А. Гукасян, М. В. Мгелиашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 12 (4). – С. 42-48.
85. Современные подходы к лечению миомы матки / Л. Ю. Карахалис, Е. И. Дубинина, Н. С. Попова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – №11. – С. 95-101.
86. Сочетанные доброкачественные гиперпролиферативные заболевания матки / С. А. Леваков, Т. Д. Гуриев, Н. А. Шешукова, М. А. Антошечкина. – Москва : Издательство ПМГМУ, 2017. – 31 с.
87. Спаечный процесс в малом тазу - профилактика и лечение / Е. Д. Дубинская, А. С. Гаспаров, О. Э. Барабанова [и др.] // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2011. – № 6. – С. 193-198.
88. Спиридонова Н. В. Естественные (физиологические) аутоантитела и регуляция гомеостаза / Н. В. Спиридонова, Е. И. Басина, В. Ю. Щукин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 5-3. – С. 861-868.



89. Сравнительный анализ содержания аутоантител в сыворотке крови как инструмент диагностики воспалительных заболеваний миокарда / О. М. Моисеева, Л. Б. Митрофанова, Е. В. Накацева [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 9. – С. 47-52.
90. Сухих, Г. Т. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 774 с. – ISBN 978-5-9704-1535-1.
91. Тихомиров, А. Л. Клинико-морфологическая характеристика миомы матки после применения селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала / А. Л. Тихомиров, О. В. Зайратьянц // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 67-73.
92. Тихомиров, А. Л. Миома. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения : монография / Тихомиров А. Л. – Москва : МГМСУ, 2013. – 319 с.
93. Тихомиров, А. Л. Риски спаечного процесса при хирургических вмешательствах в гинекологии и их профилактика / А. Л. Тихомиров, М. А. Геворкян, С. И. Сарсания // Проблемы репродукции. – 2016. – № 6. – С. 66-73.
94. Ткаченко, Л. В. К вопросу о ранней реабилитации репродуктивной функции после миомэктомии / Ткаченко Л. В., Свиридова Н. И., Хохлова Р. Р. // Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» : тезисы X Общерос. науч.-практ. семинара. – Москва : StatusPraesens, 2017. – С. 60-61.
95. Ткаченко, Л. В. Клинико-иммунологическое обоснование предоперационной медикаментозной подготовки пациенток с миомой матки / Л. В. Ткаченко, Н. И. Свиридова, Р. Р. Хохлова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 36-41.
96. Ткаченко, Л. В. Опыт применения противоспаечных барьерных средств при трубно-перитонеальном бесплодии, вызванном воспалительными заболеваниями органов малого таза / Ткаченко Л. В., Михин И. В., Минаева Е. А. // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 21-22.

97. Ткаченко, Л. В. Профилактика и лечение спаечной болезни малого таза при трубно-перитонеальном бесплодии / Л. В. Ткаченко, И. В. Михин, Е. А. Минаева // Вестник ВолгГМУ. – 2010. – № 1. – С. 63-66.

98. Транексам / Регистр лекарственных средств России // РЛС. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. Лекарства и субстанции. - URL: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_34343.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_34343.htm) (дата обращения 21.02.2020).

99. Фальконе, Т. Репродуктивная медицина и хирургия / Томмазо Фальконе, Вильям В. Херд ; пер. с англ. под ред. Г. Т. Сухих. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 948 с. – ISBN 978-5-9704-3155-9.

100. Царева, С. Н. Сравнительный анализ особенностей течения беременности и родов у женщин с рубцом на матке различного генеза / С. Н. Царева, Е. А. Гуринович, О. С. Лобачевская // Военная медицина. – 2017. – № 1. – С. 56-62.

101. Черепанова, Н. А. Клиническое значение роли регуляторных аутоантител для прогнозирования и оценки тяжести течения гестоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Черепанова Наталия Александровна. – Казань, 2008. – 24 с.

102. Эндокринно-метаболические последствия оперативных вмешательств при миоме матки: патогенетическая характеристика / Л. И. Чаава, Е. И. Кахиани, В. Н. Цыган [и др.] // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 75-82.

103. Эндоскопическая миомэктомия: за и против / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, В. Г. Бреусенко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 57-60.

104. Этиология, патогенез и профилактика спайкообразования при операциях на органах малого таза / В. Ф. Беженарь, Э. К. Айламазян, Е. Н. Байлюк [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. -2011. – № 2. – С. 90-101.

105. Якимова, Н. В. Морфологические изменения матки и ее лимфатического аппарата после родов с рубцом миометрия : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Якимова Наталья Валентиновна. – Новосибирск, 2006. – 194 с.

106. WNT-сигнальный путь при миоме матки / Есенева Ф. М., Шалаев О. Н., Оразмурадов А. А. [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2017. – № 2. – С 33-38.
107. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes / Stefano Palomba, Errico Zupi, Angela Falbo [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 88, № 4. – P. 933-941.
108. A new secreted protein that binds to Wnt proteins and inhibits their activities / Jen-Chih Hsieh, Laurent Kodjabachian, Martha L. Rebert [et al.] // *Nature*. – 1999. – Vol. 398, № 6726. – P. 431-436.
109. A new type of absorbable barbed suture for use in laparoscopic myomectomy / Roberto Angioli, Francesco Plotti, Roberto Montera [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2012. – Vol. 117, № 3. – P. 220-223.
110. A randomized clinical trial of a levonorgestrel releasing intrauterine system and a low- dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia / Gamal H. Sayed, Mahmoud S. Zakherah, Sherif A. El-Nashar, Mamdouh M. Shaaban // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 112, № 2. – P. 126-130.
111. A simple and reliable method to perform biomechanical evaluation of postoperative nerve adhesions / Alessandro Crosio, Luigi Valdatta, Mario Cherubino [et al.] // *J. Neurosci. Methods.* – 2014. – Vol. 233. – P. 73-77.
112. Abdominal myomectomy - a safe procedure in an ambulatory setting / Robin L. Thomas, Nurit Winkler, Bruce R. Carr [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, № 6. – P. 2277-2280.
113. Al-Jabri, S. Management and prevention of pelvic adhesions / Sheikha Al-Jabri, Togas Tulandi // *Semin. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 29, № 2. – P. 130-137.
114. Analysis of estrogen receptor (ERalpha and ERbeta) and progesterone receptor (PR) polymorphisms in uterine leiomyomas / Francesco Massart, Lucia Becherini, Francesca Marini [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2003. – Vol. 9, № 1. – P. 25-30.
115. Andersen, J. Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas / Janet Andersen // *Semin. Reprod. Endocrinol.* - 1996. – Vol. 14, № 3 – P. 269-282.

116. Annual costs associated with diagnosis of uterine leiomyoma / Hartmann, Katherine E., Birnbaum, Howard, Ben-Hamadi, Rym [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 108, № 4. – P. 930-937.

117. Atlee, W. L, ART. III. – Case of successful extirpation of a fibrous tumour of the right ovary by the large peritoneal section / Washington Atlee, Lancaster, Penn // *Am. J. Med. Sci.* – 1845. – Vol. 18. – P. 309-335.

118. Autoantibodies in patients with asthma: is there a link between asthma and autoimmunity? / Theocharis G. Konstantinidis, Christina Tsigalou, Alexandros Bisiklis [et al.] // *Int. J. Immunological Studies.* – 2012. – Vol. 1, № 4. – P. 376-387.

119. Barbed compared with standard suture: effects on cellular composition and proliferation of the healing wound in the ovine uterus / Jon I. Einarsson, Kimberly A. Vonnahme, Evelien M. Sandberg, Anna T. Grazul-Bilska // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012. – Vol. 91, № 5 – P. 613-619.

120. Barbed versus traditional sutures: closure time, cost, and wound related outcomes in total joint arthroplasty / Eric L. Smith, Steven T. DiSegna, Pinak Y. Shukla, Elizabeth G. Matzkin // *J. Arthroplasty.* – 2014. – Vol. 29, № 2 – P. 283-287.

121. Barrier methods used to prevent pelvic adhesions in videolaparoscopy: experimental study in female rabbits / Rosi P. Balbinotto, Ana L. Muller, André G. Nunes [et al.] // *Surg. Endosc.* -2011. – Vol. 25, № 8. – P. 2637-2642.

122. Bates, G. W. Jr. Adhesion prevention in patients with multiple cesarean deliveries / Gordon Wright Bates Jr., Stacy Shomento // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Vol. 205, № 6 Suppl. – P. 19-24.

123. Benacerraf, B. R. Improving the efficiency of gynecologic sonography with 3-dimensional volumes. A pilot study / Beryl R. Benacerraf, Thomas D. Shipp, Bryann Bromley // *J. Ultrasound Med.* – 2006. – Vol. 25, № 2. – P. 165-171.

124. Besredka M. Les antihemolysimes naturelles / M. Besredka // *Ann. Inst. Pasteur.* – 1901. – № 15. – P. 758-763.

125. Bidirectional barbed suture in laparoscopic myomectomy: clinical features / Mario Ardivino, Maria Antonietta Castaldi, Fernando Fraternali [et al.] // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 2013. – Vol. 23, № 12. – P. 1006-1010.

126. Borja de Mozota, D. Fertility, pregnancy outcomes and deliveries following myomectomy: experience of a French Caribbean University / Daphné Borja de Mozota, Philippe Kadhel, Eustase Janky // Hospital. Arch. Gynecol. Obstet. – 2014. – Vol. 289. – P. 681-686.

127. Bouchard, P. Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety / Philippe Bouchard, Nathalie Chabbert-Buffet, Bart C. J. M. Fauser // Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 96, № 5. – P. 1175-1189.

128. Brown, J. M. Abdominal myomectomy / John M. Brown, George D. Malkasian, Richard E. Symmonds // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol. 99, № 1. – P. 126-130.

129. Changes in proliferating and apoptotic markers of leiomyoma following treatment with a selective progesterone receptor modulator or gonadotropin-releasing hormone agonist / Bo Seong Yun, Seok Ju Seong, Dong Hyun Cha [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2015. – Vol. 191. – P. 62-67.

130. Comparing uterine fibroids treated by myomectomy through traditional laparotomy and 2 modified approaches: ultraminilaparotomy and laparoscopically assisted ultraminilaparotomy / Kuo-Chang Wen, Yi-Jen Chen, Pi-Lin Sung, Peng-Hui Wang // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 202, № 2. – P. 144.e1-8.

131. Comparison between unidirectional barbed and polyglactin 910 suture in vaginal cuff closure in patients undergoing total laparoscopic hysterectomy/ Fred Morgan-Ortiz, Juan Omar Contreras-Soto, Juan M. Soto-Pineda [et al.] // Surg. Technol. Int. – 2013. – Vol. 23. – P. 143-148.

132. Complications in laparoscopic myomectomy / C. Altgassen, S. Kuss, U. Berger [et. al.] // Surg. Endosc. – 2006. – Vol. 20, № 4. – P. 614-618.

133. Cost and reimbursement for three fibroid treatments: abdominal hysterectomy, abdominal myomectomy, and uterine fibroid embolization / Jay Goldberg, Anne Bussard, Jean McNeil & James Diamond // Cardiovasc. Intervent. Radiology. – 2007. – Vol. 30, № 1. – P. 54-58.

134. Curtin, J. C. Drug discovery approaches to target Wnt signaling in cancer stem cells / Joshua C. Curtin and Matthew V. Lorenzi // *Oncotarget*. – 2010. – Vol. 1, № 7. – P. 552-566.

135. Differential expression of receptor tyrosine kinases (RTKs) and IGF-I pathway activation in human uterine leiomyomas / Linda Yu, Katrin Saile, Carol D. Swartz [et al.] // *Mol. Med.* – 2008, – Vol. 14, № 5-6. – P. 264-275.

136. Donnez, J. Uterine fibroid management: from the present to the future / Jacques Donnez, Marie-Madeleine Dolmans // *Hum. Reprod. Update*. – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 665-686.

137. Donnez, J. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? / J. Donnez, P. Jadoul // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17, № 6. – P. 1424-1430.

138. Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids In vivo / Petr Horak, Michal Mara, Pavel Dundr [et al.] // *Int. J. Endocrin.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 436174.

139. Effect of antiprogesterone RU486 on VEGF expression and blood vessel remodeling on ovarian follicles before ovulation / Annunziata Mauro, Alessandra Martelli, Paolo Berardinelli [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. e95910.

140. Efficacy of a polyethylene oxide-sodium carboxymethylcellulose gel in prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic surgery / Attilio Di Spiezio Sardo, Marialuigia Spinelli, Silvia Bramante [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2011. – Vol. 18, № 4. – P. 462-469.

141. Emerging treatment options for uterine fibroids / Jacques Donnez, Pablo Arriagada, Olivier Donnez & Marie-Madeleine Dolmans // *Expert Opin. Emerg. Drugs*. – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 17-23.

142. Epigal-(ocatechin-3-galtate reverses the expression of various tumor-suppressor genes by inhibiting DNA methyltransferases and histone deacetylases in human cervical cancer cells / Munawwar Ali Khan, Arif Hussain, Madhumitha Kedhari Sundaram [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 1976-1984.

143. Familial prevalence of uterine fibroids is associated with distinct clinical and molecular features / S.O. Okolo, C.C. Gentry, C.W. Perrett, A.B. Maclean // *Hum Reprod.* – 2005. – V. 20, № 8. – P. 2321-2324.

144. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy / R. Seracchioli, S. Rossi, F. Govoni [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2000. – Vol. 15, № 12. – P. 2663-2668.

145. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age / Malcolm G. Munro, Hilary O .D. Critchley, Michael S. Broder [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 113, № 1. – P. 3-13.

146. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids / Mathieu Luyckx, Jean-Luc Squifflet, Pascale Jadoul [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102, № 5. – P. 1404-1409.

147. Flake, G. P. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: A review / Gordon P Flake, Janet Andersen and Darlene Dixon // *Environ. Health Perspect.* – 2003. – Vol. 111, № 8. – P. 1037-1054.

148. Galliano, D. Ulipristal acetate in uterine fibroids / Daniela Galliano // *Fertil. Steril.* – 2015. – Vol. 103, № 2. – P. 359-360.

149. Gocman, A. The effect of addback therapy with tibolone on myoma uteri / A. Göçmen, I. H. Kara, M. Karaca // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2002. – V. 29, № 3. – P. 222-224.

150. Hellebrekers, B. W. Pathogenesis of postoperative adhesion formation / B. W. J. Hellebrekers, T. Kooistra // *Br. J. Surg.* – 2011. – Vol. 98, № 11. – P. 1503-1516.

151. Highly effective method for myoma excision and suturing in laparoscopic myomectomy / Yu-Jin Koo, Heung-Seop Song, Kyong-Shil Im [et. al.] // *Surg. Endosc.* – 2011. – Vol. 25, № 7. – P. 2362.

152. Histological types at uterine libroide In reproductive age and postmenopausal women / J. Kedlecove, Ft. Hudecek, L. Meklnova [et al.] // *Ceska Gynekol.* – 2015. – Vol. 80, № 5. – P. 360-364.

153. Human uterine stem/progenitor cells: possible role in uterine physiology and production / Tetsuo Maruyama, Hirotaka Masuda, Masanori Ono [et al.] // *Reproduction*. – 2010. – Vol. 140, № 1. – P. 11-22.

154. Hypoxic preconditioning reinforces cellular functions of autologous peripheral blood-derived cells in rabbit hindlimb ischemia model / Tomoaki Kudo, Tohru Hosoyama, Makoto Samura [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. – 2014. – Vol. 444, № 3. – P. 370-375.

155. Hysterectomy rates in the United States, 2003 / Jennifer Wu, Mary Wechter, Elizabeth Geller [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 110, № 5. – P. 1091-1095.

156. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities / Jan Bosteels, Jenneke Kasius, Steven Weyers [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – № 1. – CD009461.

157. Jerne N. K. Towards a network theory of the immune system / N. K. Jerne // *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)*. – 1974. – Vol. 125C. – P. 373-389.

158. Khaw, S. C. Systematic review of pregnancy outcomes after fertility-preserving treatment of uterine fibroids / Shen Chuen Khaw, Richard A. Anderson, Man-wa Lui // *Reprod. Biomed. Online*. – 2020. – [https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(20\)30003-1/fulltext](https://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(20)30003-1/fulltext) (дата обращения 21.02.2020).

159. Kiewisz, J. Participation of WNT and  $\beta$ -Catenin in Physiological and Pathological Endometrial Changes: Association with Angiogenesis / Jolanta Kiewisz, Tomasz Wasniewski and Zbigniew Kmiec // *Biomed. Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 854056.

160. Laparoscopic myomectomy and myolysis / Dubuisson Jean-Bernard, Chapron, Charles, Fauconnier, Arnaud, Kreiker, Gustavo // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 1997. – Vol. 9, № 4. – P. 233-238.

161. Laparoscopic myomectomy in 2007: state of the art / C. Malartic, O. Morel, G. Akerman [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2007. – Vol. 36, № 6. – P. 567-576.



162. Laparoscopic myomectomy: a report of 982 procedures / Mario Malzoni, Ornella Sizzi, Alfonso Rossetti, Fabio Imperato // *Surg. Technol. Int.* – 2006. – № 15. – P. 123-129.

163. Laparoscopic myomectomy: indications, surgical technique and complications / P. Seiner, R. Arisio, A. Decko [et al.] // *Human Reproduction.* – 1997. – Vol. 12, № 9. – P. 1927-1930.

164. Leiomyomatosis peritahealis disseminata (LPD) ten years after laparoscopic myomectomy associated with ascites and lymph nodes enlargement: a case report / Luigi Nappi, Felice Sorrentino, Stefano Angioni [et al.] // *Int. J Surg. Case Rep.* – 2018. – Vol. 25. – P. 1-3.

165. Leiomyomatosis peritonealis disseminata and subcutaneous myoma - a rare complication of laparoscopic myomectomy / Yee Liang Thian, Kok Hian Tan, Jin Wei KwekY. [et. al.] // *Abdom Imaging.* – 2009. – Vol. 34, № 2. – P. 235-238.

166. Leiomyomatosis peritonealis disseminata: a case report and meticulous review of the literature / Giannos Psathas,, Maria Zarokosta, Menelaos Zoulamoglou [et al.] // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2017. – Vol. 40. – P. 105-108.

167. Lethaby, A. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids / Anne Lethaby, Beverley Vollenhoven, Martin C Sowter // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2001. – № 2 - CD000547.

168. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate / Jacques Donnez, Olivier Donnez, Dace Matule [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2016. – Vol. 105, № 1. – P. 165–173.e4.

169. Long-term nonsurgical control with ulipristal acetate of multiple uterine fibroids, enabling pregnancy/ Mathieu Luyckx, Céline Pirard, Latifa Fellah [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 214, № 6. – P. e751-e752.

170. Loss of let-7 binding sites resulting from truncations of the 3' untranslated region of HMGA2 mRNA in uterine leiomyoma's / Markus Klemke, Anke Meyer, Maliheh Hashemi Nezhad [et al.] // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2010. – Vol. 196, № 2. – P. 119-123.

171. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasound for determining fibroid burden: implications for research and clinical care / Eric D. Levens, Robert Wesley, Ahalya Premkumar [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 200, № 5. – P. 537.e1-7.

172. Mallick, R. Pushing the boundaries of laparoscopic myomectomy: a comparative analysis of peri-operative outcomes in 323 women undergoing laparoscopic myomectomy in a tertiary referral centre / Rebecca Mallick & Funlayo Odejinmi // *Gynecol. Surg.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 22.

173. Matarasso, A. New and emerging uses of barbed suture technology in plastic surgery / Alan Matarasso, Allen D. Rosen // *Aesthet. Surg. J.* – 2013. – Vol. 33, № 3 Suppl. – P. 90S-95S.

174. McCarthy-Keith, D. M. Innovations in uterine fibroid therapy / D. M. McCarthy-Keith, A. Y. Armstrong // *Therapy.* – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 189-200.

175. Multimodale Behandlung des Uterus myomatosus / C. Scholz, A. Wöckel, F. Ebner & W. Janni // *Der Gynäkologe.* – 2012. – Vol. 45. – P.801-808.

176. Myomectomy as a pregnancy-preserving option in the carefully selected patient / Hasbargen U., Strauss A., Summerer-Moustaki M. [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2002. – Vol. 17, № 2. – P. 101–103.

177. Notkins A. L. New predictors of disease. Molecules called predictive autoantibodies appear in the blood years before people show symptoms of various disorders. Tests that detected these molecules could warn of the need to take preventive action / A. L. Notkins // *Sci. Am.* – 2007. – Vol. 296, № 3. – P. 72-79.

178. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy / Pekka Lähteenmäki, Maija Haukkamaa, Jukka Puolakka [et al.] // *BMJ.* – 1998. – Vol. 316, № 7138. – P. 1122-1126.

179. Options on fibroid morcellation: a literature review / Hans Brölmann, Vasilios Tanos, Grigoris Grimbizis [et al.] // *Gynecol. Surg.* – 2015. – Vol. 12, № 1. – P. 3-15.

180. Overexpression of the Wnt5b gene in leiomyoma cells: implications for a role of the Wnt signaling pathway in the uterine benign tumor / Silvia Mangioni, Paola

Viganò, Debora Lattuada [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 9. – P. 5349-5355.

181. Paracrine activation of WNT/ $\beta$ -catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth / Masanori Ono, Ping Yin, Antonia Navarro [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2013. – Vol. 110, № 42. – P.17053-17058.

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

183. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions / Willy Arung, Michel Meurisse, Olivier Detry // World J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17, № 41. – P. 4545-4553.

184. Peri-operative morbidity and fertility outcome after repeat abdominal myomectomy for large fibroid uterus / Ung Lim Teo, Julia Kopeika, Jyotsna Pundir & Tarek El-Toukhy // J. Obstet. Gynaecol. – 2019. – URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01443615.2019.1647520> (дата обращения 21.02.2020).

185. Poletaev, A. The immune system, natural autoantibodies and general homeostasis in health and disease / A. Poletaev and P. Boura // Hippokratia. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 295-298.

186. Potential link between estrogen receptor-alpha gene hypomethylation and uterine fibroid formation / Hiromi Asada, Yoshiaki Yamagata, Toshiaki Taketani [et al.] // Mot. Hum. Reprod. – 2008. – Vol. 14, № 9. – P. 539-545.

187. Pregnancy and delivery after laparoscopic myomectomy / Jun Kumakiri, Hiroyuki Takeuchi, Mari Kitade [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2005. – Vol. 12, № 3. – P. 241-246.

188. Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy / Jean-Bernard Dubuisson, Arnaud Fauconnier, Jean-Valère Deffarges [et al.] // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15, № 4. – P. 869-873.

189. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women / Anne Zimmermann, David Bernuit, Christoph Gerlinger [et al.] // BMC Womens Health. – 2012. – Vol. 12. – P. 6.

190. Pritts, E. A. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence / Pritts, Elizabeth A. // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2001. – Vol. 56, № 8. – P. 483-491.
191. Safety and efficacy of unidirectional barbed suture in mini-laparotomy myomectomy / Ming-Chao Huang, Ching-Hung Hsiehde, Tsung-Hsien Su [et al.] // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2013. – Vol. 52, № 1. – P. 53-55.
192. Sankaran, S. Medical management of fibroids / Srividhya Sankaran, Isaac T. Manyonda // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 655–676.
193. Santana Pedraza, T. Giant Uterine Fibromyoma. Report of a Case / Santana Pedraza, T, Estepa Perez J. L. and Enteza M. J. F. // *Medisur.* – 2013. – Vol. 11.
194. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis / Kristof Chwalisz, Maria Claudia Perez, Deborah DeManno [et al.] // *Endocr Rev.* – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 423-438.
195. Semm, K. Technical progress in pelvic surgery via laparoscopy / K. Semm, L. Mettler // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1980. – Vol. 138, № 2. – P. 121-127.
196. Surgical treatment of fibroids for subfertility / Mostafa Metwally, Grace Raybould, Ying C. Cheong, Andrew W Horne // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. – № 1. – CD003857.
197. Tan, Y. H. Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding / Yu Hwee Tan, Anne Lethaby // *Cochrane Debase Syst. Rev.* – 2013. – № 11. – CD010241.
198. The estimated annual cost of uterine leiomyoma in the United States / Eden R. Cardozo, Andrew D. Clark, Nicole K. Banks [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206, № 3. – P. 211.e1-9.
199. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum / J. O. A. M. van Baal, K. K. Van de Vijver, R. Nieuwland [et al.] // *Tissue Cell.* – 2017. – Vol. 49, № 1. – P. 95-105.
200. The levonorgestrel intrauterine system as an alternative to hysterectomy for the treatment of idiopathic menorrhagia / Álvaro Zapico Goñi, Ramón Lanzón Lacruz,

Juan José Parilla Paricio & Francisco J. Hernández Rivas // *Gyn. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 25, № 9. – P. 581-586.

201. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility / Belina Carranza-Mamane, Jon Havelock, Robert Hemmings [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2015. – Vol. 37, № 3. – P. 277-288.

202. The management of uterine leiomyomas / George A. Vilos, Catherine Allaire, Philippe-Yves Laberge [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2015. – Vol. 37, № 2. – P. 157-181.

203. The Melbourne Pre-Diabetes Study: prediction of type 1 diabetes mellitus using antibody and metabolic testing / Peter G. Colman, Peter McNair, Heather Margetts [et al.] // *Med. J. Austral.* – 1998. – Vol. 169, № 2. – P. 81-84.

204. The past, present, and future of selective progesterone receptor modulators in the management of uterine fibroids / Sukhbir S. Singh, Liane Belland, Nicholas Leyland [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, № 6. – P. 563-572.e1.

205. The role of insulin-like growth factor-1 signaling pathways in uterine leiomyoma / Eliona Gkioka, Pavlos Msaouel, Anastassios Philippou [et al.] // *In vivo.* – 2015. – Vol. 29, № 6. – P. 687-649.

206. The use of adhesion prevention agents in obstetrics and gynaecology : Scientific Impact Paper № 39 / Scientific Advisory Committee of the RCOG. – London : Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2013. – 6 p.

207. Tian, Y. C. Pregnancy outcomes following different surgical approaches of myomectomy / Yu-cui Tian, Teng-fei Long, Yin-mei Dai // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2015. – Vol. 41, 3. – P. 350-357.

208. Trefoux Bourdet, A. Clinical utility of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids: current evidence / Alice Trefoux Bourdet, Dominique Luton, Martin Koskas // *Int. J. Womens Health.* – 2015. – Vol. 7. – P. 321-330.

209. Tuohy, V. K. Autoimmunity and premature ovarian failure / Tuohy, Vincent K., Altuntas, Cengiz Z. // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 19, № 4. – P. 366-369.

210. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids / Jacques Donnez, Janusz Tomaszewski, Francisco Vázquez [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366, № 5. – P. 421-432.

211. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery / Jacques Donnez, Tetyana F. Tatarchuk, Philippe Bouchard [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366, № 5. – P. 409-420.

212. Updated approaches for management of uterine fibroids / Aymara Mas, Marta Tarazona, Joana Dasí Carrasco [et al.] // Int J Womens Health. – 2017. – Vol. 9. – P. 607-617.

213. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction / Andrea Ciavattini, Jacopo Di Giuseppe, Piergiorgio Stortoni [et al.] // Obstet. Gynecol. Int. – 2013. – Vol. 2013. – P. 173184.

214. Utilization and safety of sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose adhesion barrier / Shazia Bashir, Cande V. Ananth, Sharyn N. Lewin [et al.] // Dis. Colon. Rectum. – 2013. – Vol. 56, № 10. – P. 1174-1184.

215. Zaichik, A. Sh. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease / A. Sh. Zaichik, L. P. Churilov, V. J. Utekhin // Patophysiology. – 2008. – Vol. 15, № 3. – P. 191-207.