

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

УДК 618.14-006.363.03-089.15-036.8-053.86

Шаповалов Алексей Геннадьевич

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКЕ
И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ МИОМЕ МАТКИ
БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Д. м. н., доцент

Железная Анна Александровна

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию другим
экземплярам, которые представлены
в диссертационный Совет.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.009.01,
к.м.н. Вустенко В.В.

Донецк – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ И РЕАБИЛИТАЦИИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МИОМОЙ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки.....	17
1.2. Миома матки и репродуктивная функция женщин.....	26
1.3. Методы диагностики и лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста.....	29
ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.....	40
2.1. Методология и материал исследования.....	40
2.2. Методы исследования.....	46
2.3. Модификация операции консервативной миомэктомии при больших ее размерах и реабилитационные мероприятия у женщин репродуктивного возраста с миомой матки.....	51
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МИОМОЙ МАТКИ.....	55
ГЛАВА 4. УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИОМАТОЗНЫХ УЗЛОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МИОМОЙ МАТКИ	78
4.1. Показатели трехмерной эхографии и доплерографии миоматозных узлов у обследованных пациенток.....	78
4.2. Ультразвуковые показатели внутриопухолевого кровотока в миоматозных узлах и их взаимосвязь с гистологическим строением опухоли у женщин репродуктивного возраста	82

4.3. Оценка показателей внутриопухолевого кровотока и их взаимосвязь с уровнем экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в узлах миомы.....	91
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ МИОМЭКТОМИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА.....	95
5.1. Особенности оперативного лечения миомы матки с применением инновационных технологий у женщин репродуктивного возраста.....	95
5.2. Оценка эффективности дооперационной подготовки, оперативного лечения и послеоперационной реабилитации женщин репродуктивного возраста с миомой матки.....	107
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	124
ВЫВОДЫ.....	145
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	147
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	148
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Миома матки до настоящего времени остается серьезной проблемой репродуктивного здоровья женщин – на ее долю в структуре гинекологических заболеваний приходится 15–20%, а при беременности частота гестационных осложнений достигает 22–58% [1, 2].

В последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты миомы матки и омоложению заболевания, что может быть обусловлено, с одной стороны, совершенствованием диагностики, с другой – широким распространением акушерских и гинекологических вмешательств (выскабливание матки, внутриматочная и гормональная контрацепция, аборт, лапаро-, гистероскопия и др.), наличием воспалительных и аутоиммунных заболеваний [9, 11].

На современном этапе развития медицины появились сообщения о новом взгляде на развитие опухолевого процесса. Раннее существовавшая главенствующая эндокринная теория признавала участие эстрогенов в индуцировании опухолевого роста в матке. Однако в настоящее время имеются данные литературы [14, 20], что миома матки может развиваться на гормональном фоне, свойственном нормальному менструальному циклу.

В научной литературе появились данные о том, что именно прогестерон является ведущим гормоном, который стимулирует рост миомы, а эстрогены являются гормонами-синергистами [27, 28]. Прогестерон и эстрогены в периферической крови, считают одни авторы, при миоме могут иметь нормальные показатели [38, 58]; другие утверждают, что имеется дисбаланс стероидных гормонов, который может спровоцировать рост опухоли.

Согласно последним литературным данным, в настоящее время весьма перспективным представляется изучение экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрогенам в узлах опухоли, поэтому их изучение в нормальной миометрии и при наличии патологии может способствовать

пониманию патогенетических звеньев развития миомы матки и разработке соответствующего лечения.

Однако до настоящего времени остаются недостаточно изученными и не до конца решенными некоторые принципиальные вопросы. Так, сведения об уровне и динамике изменений эстрогеновых и прогестероновых рецепторов у женщин с миомой матки имеют некоторые противоречия и требуют дальнейшей разработки.

Не выработан концептуальный подход к лечению с точки зрения восстановления репродуктивной функции пациенток с миомой матки.

Недостаточно четко определены критерии применения различных методов лечения (оперативного, консервативного или оперативно-консервативного) и реабилитации на стадии подготовки к беременности с использованием высокотехнологических инструментальных и современных методов исследования у женщин с миомой матки больших размеров.

Кроме того, продолжается научная дискуссия в вопросах об объеме оперативного вмешательства с целью сохранения органа (матки) с применением современных кровосберегающих и противоспаечных материалов, а также методик и средств по укреплению послеоперационного рубца на матке, нет четких критериев состояния послеоперационного рубца на матке к предстоящему планированию беременности.

Степень разработанности темы исследования. Установлено, что именно прогестерон является ведущим гормоном, который стимулирует рост миомы, а эстрогены являются гормонами-синергистами [91, 123]. В исследованиях А.Л. Тихомирова и соавт. было выявлено, что более 90 % клеток миомы содержат рецепторы к этому гормону [109, 110].

Поскольку установлено, что в узлах с гиперваскуляризацией по сравнению с узлами с пониженной васкуляризацией достоверно более высокое содержание рецепторов к прогестерону, то, вероятно, определение характера васкуляризации узлов может косвенно свидетельствовать о

соотношении прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в ткани опухоли [7, 8, 10, 11, 20].

Прогностическими критериями быстрого роста миоматозного узла являются повышение показателей пиковой скорости кровотока, снижение индекса резистентности и систолодиастолического отношения в сосудах по периферии узла [47, 86, 97, 111, 149].

По данным разных авторов, восстановление генеративной функции после миомэктомии достигает 69% случаев [24, 129, 160, 170].

В настоящее время все большую актуальность приобретают вопросы состоятельности рубца на матке, во многом определяющего благоприятное течение последующих беременностей и родов, по данным разных авторов этот показатель достигает 21% [14, 73, 106]. Разрыв матки по рубцу является безусловным показанием к родоразрешению путем кесарева сечения, и его следует проводить незамедлительно после появления первых признаков разрыва матки [51, 102].

При адекватном ушивании дефектов миометрия нет противопоказаний к родам через естественные родовые пути, вне зависимости от возраста пациентки, локализации, размеров и количества удаленных узлов миомы, а интервал между операцией и родами может составлять 19–20 месяцев [67, 137, 140, 149, 167].

Отсутствие единой концепции дифференцированного подхода к лечению как этапу восстановления репродуктивной функции женщин с миомой матки, а также четких критериев соответствия послеоперационного рубца на матке предстоящему планированию беременности у пациенток после консервативной миомэктомии свидетельствуют об актуальности научно-практических исследований и разработок в данном направлении.

Цель: повысить эффективность восстановления репродуктивной функции у женщин репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров путем разработки и внедрения научно обоснованного

дифференцированного подхода к лечению и послеоперационной реабилитации.

Задачи исследования:

1. Провести проспективное комплексное обследование женщин с миомой матки, включающее изучение показателей гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем, тиреоидного статуса, состояния соматического здоровья, и на основании полученных результатов провести коррекцию выявленных нарушений.
2. Оценить тип кровотока в миоматозных узлах методом трехмерной доплерографии для определения характера роста опухоли и сопоставить с данными гистологического исследования.
3. Изучить характер изменений внутриопухолевого кровотока и их взаимосвязь с экспрессией рецепторов к стероидным гормонам в узлах опухоли и на этой основе выработать оптимальную тактику ведения пациенток.
4. Усовершенствовать и внедрить операцию (консервативная миомэктомия) при интерстициальных миоматозных узлах (≥ 5 см) с применением инновационных методик и средств по укреплению послеоперационного рубца на матке с целью профилактики его разрыва во время предстоящей беременности и родов.
5. Обосновать применение препаратов – блокаторов прогестероновых рецепторов у женщин, прооперированных по поводу миомы матки, в прегравидарном периоде и оценить их эффективность и преимущества по сравнению с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ).
6. Разработать комплексный дифференцированный подход к лечению и реабилитации пациенток репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров в зависимости от типа кровотока, уровня и соотношения прогестероновых и эстрогеновых рецепторов и оценить его эффективность.

Объект исследования: миома матки у женщин репродуктивного возраста с нарушением репродуктивной функции.

Предмет исследования: особенности клинической картины, гормонального гомеостаза, тиреоидного статуса, морфологии миоматозных узлов, экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в миоматозных узлах и неизменном миометрии, эхо- и гистоструктуры опухоли, взаимосвязь показателей кровотока в узлах опухоли с уровнем эстрогеновых и прогестероновых рецепторов и ее гистологическим строением.

Научная новизна исследования. В диссертации приведено новое решение актуальной задачи современной гинекологии – восстановление детородной функции у женщин с преимущественно интерстициальной миомой матки больших размеров.

Впервые проведено комплексное исследование, которое дополнило некоторые звенья патогенеза миомы матки у женщин репродуктивного возраста с отягощенным акушерским анамнезом. С этой целью использовались различные лабораторные и инструментальные методы исследования, позволившие дифференцированно подойти к лечению пациенток изучаемой группы.

У женщин репродуктивного возраста с данной патологией были изучены особенности тиреоидного статуса, уровень гормонов яичников, надпочечников в сыворотке крови, определена экспрессия прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в миоматозных узлах и неизменном миометрии.

Впервые определены объем, структура и тип кровоснабжения опухоли на основании комплексного ультразвукового исследования с применением трехмерной эхографии и трехмерной энергетической доплерографии миоматозных узлов, что дало возможность провести корреляционный анализ и установить взаимосвязь между типом кровотока и гистологическим строением опухоли.

Доказано, что опухоли с диффузным кровотоком соответствуют пролиферативному типу миомы, а с периферическим – простому типу, что подтверждает высокую диагностическую и прогностическую ценность трехмерной энергетической доплерографии.

Выявлена положительная корреляционная зависимость показателя васкуляризационно-поточного индекса (VFI) от концентрации прогестероновых рецепторов в опухоли ($r = 0,71$), что доказывает преимущественное действие прогестерона на процессы васкуляризации и роста миомы матки.

Уточнена корреляционная взаимосвязь между уровнем свободного тироксина и экспрессией прогестероновых рецепторов, что подтверждает влияние функции щитовидной железы на рост и развитие миомы матки.

Впервые разработана оперативная техника с применением оментоутероластики, позволяющая во время оперативного вмешательства укрепить рубец после удаления больших (≥ 5 см) интрамуральных узлов, контролировать в послеоперационном периоде с помощью УЗИ процесс восстановления ткани в рубце и ее полноценность для течения последующей беременности.

Впервые во время операции по удалению больших интрамуральных узлов был применен плазмолифтинг для более быстрой регенерации тканей в области послеоперационного узла, что дает возможность во время последующей беременности снизить частоту несостоятельности послеоперационного рубца.

Доказано, что препаратами выбора при проведении послеоперационной реабилитации женщин с миомой матки являются блокаторы прогестероновых рецепторов.

На основании полученных результатов исследования был разработан и внедрен комплекс усовершенствованной консервативной миомэктомии лапаротомным доступом и послеоперационной реабилитации, что подтверждено тремя рационализаторскими предложениями.

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и является фрагментом НИР «Разработать и внедрить дифференцированный подход к диагностике, лечению и профилактике нарушений репродуктивного здоровья различного генеза» (2016–2019 гг., руководитель НИР – чл.-кор. НАМНУ, д.м.н., профессор Чайка В.К., шифр темы 16.09.16.)

Теоретическая и практическая значимость. В диссертации представлено новое решение актуальной задачи современного акушерства и гинекологии: повышение эффективности восстановления репродуктивной функции у женщин репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров. На основании изучения основных аспектов патогенеза, дифференцированного подхода к диагностике и лечению миомы матки у женщин репродуктивного возраста разработан и внедрен научно обоснованный комплекс диагностических и лечебных мероприятий в прегравидарном периоде, включающий некоторые особенности оперативной техники с использованием инновационных технологий, назначения блокаторов прогестероновых рецепторов в послеоперационном периоде с целью адекватного восстановления репродуктивной функции и снижения частоты послеоперационных осложнений.

Доказано, что опухоли с диффузным кровотоком соответствуют пролиферативному типу миомы, а с периферическим – простому типу. Выявлена положительная зависимость показателя васкуляризационно-поточного индекса (VFI) от концентрации прогестероновых рецепторов в опухоли, что доказывает преимущественное действие прогестерона на процессы васкуляризации и роста миомы матки.

Разработана оперативная техника с применением оментоутероластики, позволяющая во время оперативного вмешательства укрепить рубец после удаления больших (≥ 5 см) интрамуральных узлов и обеспечивающая его полноценность для течения последующей беременности. Разработанные

положения и рекомендации внедрены в процесс обучения врачей-курсантов, врачей-интернов акушеров-гинекологов.

Для врачей акушеров-гинекологов предложен алгоритм диагностики и периоперационной подготовки женщин репродуктивного возраста с наличием миомы матки. Применение предложенной методики способствует достоверному снижению частоты несостоятельности послеоперационного рубца на матке на 12% ($p < 0,05$) и достоверному увеличению в 2 раза ($p < 0,05$) частоты благополучной реализации репродуктивной функции пациентками с лейомиомой матки больших размеров.

Методология и методы исследования. Методологической основой диссертационной работы стало проведение проспективного исследования 150 пациенток репродуктивного возраста с нарушением репродуктивной функции и миомой матки больших размеров, которые в перспективе планируют беременность, для обоснованного применения разработанной программы, включающей дооперационную подготовку, оперативное лечение по модифицированной методике, а также реабилитационную послеоперационную терапию с учетом выявленного типа кровотока в опухоли и применение блокаторов рецепторов к прогестерону (или антипрогестагенов) после определения экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрогенам в удаленных узлах. После получения информированного согласия пациенток были сформированы группы с соблюдением прав пациентов в соответствии с Хельсинкской Декларацией 1975 г. и поправками 2005 г. На I этапе распределение пациенток с миомой матки в группы проводилось в зависимости от типа кровотока в узлах миомы: группа П – 82 пациентки с наличием периферического кровотока и группа Д – 68 с диффузным кровотоком. В последующем, в зависимости от предполагаемой тактики дооперационной подготовки, оперативного лечения и послеоперационной реабилитации путем случайного распределения была проведена рандомизация пациенток и сформированы сравниваемые группы. Основная группа (I) – 75 женщин с наличием миомы, которым

дооперационная подготовка, оперативное лечение и послеоперационная реабилитация были проведены по разработанной программе, группа сравнения (II) – 75 пациенток, которым дооперационная подготовка и оперативное лечение проводились согласно утвержденному протоколу МЗ. Равноценное распределение пациенток с различными типами кровотока в опухоли в сравниваемых группах позволило определить преимущества внедрения разработанной программы, включающей дооперационную подготовку, оперативное лечение по модифицированной методике с включением оментоутероластики и интраоперационного плазмолифтинга, реабилитационную послеоперационную терапию с учетом выявленного типа кровотока в опухоли и применение блокаторов рецепторов к прогестерону (или антипрогестагенов). Контрольную группу составили 40 соматически и гинекологически здоровых женщин аналогичного возраста.

Методы исследования: общеклинические, инструментальные, хирургические, ультразвуковые, радиоиммунометрические, биохимические, морфогистологические, иммуногистохимические, статистические.

Положения, выносимые на защиту:

1. Тип кровотока в опухоли соответствует гистохимическому и гистологическому ее варианту, что обеспечивает дифференцированный подход к тактике лечения данной патологии у женщин репродуктивного возраста, а также возможность прогнозировать вероятные рецидивы опухоли.

2. Разработанная оперативная техника с применением оментоутероластики позволяет во время оперативного вмешательства снизить объем кровопотери, укрепить послеоперационный рубец и совместно с применением плазмолифтинга послеоперационного шва контролировать процесс восстановления миометрия и его полноценность в контексте последующей беременности.

3. У пациенток с миомой матки в возникновении и развитии опухоли важную роль играет повышение экспрессии рецепторов к стероидным половым гормонам со значительным преобладанием прогестероновых

рецепторов в миоматозных узлах, что имеет значение для выбора препаратов – блокаторов прогестероновых рецепторов в послеоперационном реабилитационном периоде для профилактики рецидива миомы.

4. У пациенток с миомой матки, планирующих беременность, применение препаратов, блокирующих прогестероновые рецепторы, способствует нормализации процессов пролиферации в миоматозных узлах, что позволяет провести адекватное восстановление репродуктивной функции женщин с репродуктивными планами.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, достаточной информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Основные положения материалов диссертационной работы были представлены на I-ом Республиканском съезде врачей ДНР, секция «Охрана материнства и детства» (г. Донецк, 16–17 июня 2016 г.); Научно-практической конференции «Роль гемостатических субстанций в акушерской практике» (г. Донецк, 19 апреля 2017 г.); 79-ом Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 18–20 мая 2017 г.); Научно-практической конференции, посвященной 25-летию ДРЦОМД «Безопасное материнство: современные взгляды и возможности» (г. Донецк, 19 мая 2017 г.); XVIII-ом Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2017» (г. Москва, 27–29 сентября 2017 г.); Научно-практической конференции «Современные методы ранней диагностики и профилактики нарушений репродуктивного здоровья и заболеваний молочной железы в практике акушера-гинеколога», приуроченной к Всемирному Дню борьбы против рака молочной железы (г. Донецк, 18 октября 2017 г.); Международном

медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 15 ноября 2018 г.); XXXII-ом Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (г. Москва, 4–7 июня 2019 г.). Апробация работы проведена на заседании Ученого совета НИИ Репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (08.11.2019).

Личный вклад соискателя. Автор самостоятельно провел информационно-патентный поиск по проблеме миомы матки у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, обосновал актуальность исследования и необходимость его проведения, сформулировал задачи исследования, а также разработал его дизайн.

Самостоятельно выполнено накопление и систематизация первичной документации, отбор пациенток и распределение их в группы.

Автором предложен способ оперативного лечения интрамурально расположенных крупных узлов (≥ 5 см) с оментоутеропластикой и плазмолифтингом послеоперационного рубца для ускорения репаративных процессов; предложено углубленное ультразвуковое обследование пациенток с миомой матки с применением 3D-энергетической доплерографии для диагностики типа кровотока в узле и выявления его связи с гистологическим строением опухоли и показателями прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в узлах опухоли.

Автором лично проведено клиническое обследование и оперативное лечение пациенток сравниваемых групп с коррекцией выявленных гормональных нарушений.

Самостоятельно проведена статистическая обработка полученных данных, анализ и интерпретация результатов, сформулированы выводы, разработаны и внедрены в работу лечебных учреждений МЗ ДНР практические рекомендации.

Автором подготовлены материалы для публикаций и выступлений на конференциях, самостоятельно оформлены диссертационная работа и

автореферат. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 7 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику Донецкого Республиканского Центра Охраны Материнства и Детства (ДРЦОМД), НИИ Репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, Донецкого Клинического Территориального Медицинского Объединения, Центральной городской клинической больницы № 6 г. Донецка, Центральной городской клинической больницы г. Докучаевска.

По результатам исследования оформлены рационализаторские предложения: «Способ лечения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров путем усовершенствования методики реконструктивно-пластической операции» (№ 6254 от 21.11.2018), «Способ периоперационной подготовки женщин репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров» (№ 6255 от 21.11.2018) и «Способ диагностики морфологического типа миомы матки, характера опухолевого роста и интенсивности кровотока у женщин репродуктивного возраста» (№ 6256 от 21.11.2018).

Научные разработки по материалам диссертации используются в учебном процессе на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО при обучении врачей-интернов, ординаторов и слушателей ФИПО.

Объем и структура диссертации. Полный текст диссертации изложен на 171 странице компьютерного текста и включает в себя введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, основной текст занимает 147 страниц. Библиографический указатель содержит 199 источников, в том числе 121 отечественный источник и 78 иностранных. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 32 рисунками.

ГЛАВА 1

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ И РЕАБИЛИТАЦИИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МИОМОЙ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе миомы матки

К наиболее актуальным проблемам здравоохранения относят вопросы воспроизводства населения на фоне естественной его убыли и ухудшения качества здоровья женщин, в первую очередь – репродуктивного [18, 43, 87]. В последние десятилетия многие женщины, в силу ряда социальных причин, откладывают рождение ребенка на более поздний срок своего возраста, что закономерно ведет к увеличению доли пациенток с гинекологической патологией, в том числе с миомой матки [3, 15, 26, 39, 199].

Миома матки до настоящего времени остается серьезной проблемой репродуктивного здоровья женщин – на ее долю в структуре гинекологических заболеваний приходится 15–20%, а при беременности частота гестационных осложнений, связанных с миомой, достигает 22–58% [16, 17, 23, 130].

Миома (фибромиома, фиброма, лейомиома) матки – это доброкачественная опухоль, происходящая из миометрия, которая различается размерами, локализацией, темпами роста, соотношением паренхимы и стромы, морфогистогенезом и клиническими проявлениями [19, 69, 140]. В настоящее время отмечена тенденция к увеличению частоты миомы матки и омоложению заболевания, что может быть обусловлено, с одной стороны, совершенствованием диагностики, с другой – широким распространением акушерских и гинекологических вмешательств (выскабливание матки, внутриматочная контрацепция, гормональная

контрацепция, аборты, лапаро-, гистероскопия и др.), наличием воспалительных и аутоиммунных заболеваний [29, 30, 144].

В литературных источниках можно найти различные классификации миом, однако все они построены с точки зрения степени внутриматочного распространения опухоли. В 2011 г. Международной федерацией акушерства и гинекологии (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) была опубликована классификация, описывающая восемь типов миом, включая гибридный класс новообразований (смесь двух типов миом). Поскольку очень часто в матке присутствуют одновременно несколько миом, отличающихся разными этапами своего развития, новая классификация предлагает наиболее репрезентативную карту распределения образований [70, 89]. И в настоящее время – для согласованности в терминологии – вид миомы матки определяют по размеру и локализации узлов, принятых классификацией FIGO [184, 190].

Субсерозная миома развивается на внешней стенке матки. Такое новообразование не вызывает изменений менструального цикла и развивается практически бессимптомно, но может спровоцировать патологические изменения в работе соседних органов, поскольку в процессе роста сдавливает их ткани. Часто при такой опухоли пациентки жалуются на запоры и нарушения мочеиспускания, а также дискомфорт в нижней части живота.

Субмукозная миома (подслизистая) располагается достаточно глубоко в слизистой оболочке внутренней полости (эндометрии) матки и вызывает обострение симптомов патологии (обильные маточные кровотечения со сгустками крови, кровяные выделения в середине менструального цикла, бесплодие).

Интрамуральная (внутримышечная) опухоль, поскольку развивается в мышечном слое матки, вызывает чрезмерное ее увеличение. Характерные признаки – болезненные ощущения в области малого таза, нарушения менструального цикла. Такое новообразование встречается наиболее часто.

Интерстициальная миома – межмышечная опухоль в виде множества мелких узлов в стенках матки. Провоцирует обильные и длительные менструальные кровотечения, негативно влияют на соседние органы – прямую кишку и мочевой пузырь. Болезненность возникает только при стремительном росте опухоли или ее некрозе.

Распространенность миомы в популяции – один из дискуссионных вопросов современной гинекологии. По данным отечественных и зарубежных авторов в репродуктивном возрасте она составляет от 25 до 80 %, и этот показатель растет с каждым годом. Некоторые исследователи связывают статистические расхождения с тем, что у многих женщин заболевание протекает бессимптомно. Подтверждением тому стала широко цитируемая публикация американских ученых, методом случайного отбора обследовавших 1364 пациентки в возрасте от 35 до 49 лет, из которых только 35 % сообщили о наличии у них миоматозных узлов, тогда как по результатам ультразвукового скрининга новообразование было выявлено у 80 % представительниц негроидной расы и у 70 % – европеоидной [87, 144, 195].

В 7 % случаев эта доброкачественная опухоль матки впервые выявляется при беременности [75, 137].

В 30 % случаев миома матки становится симптомной, что проявляется тазовыми болями, бесплодием, неблагоприятным репродуктивным прогнозом и маточными кровотечениями, зачастую приводящими к анемии. Развитие симптомов при данной патологии зависит от локализации и размеров опухоли, но чаще всего яркая клиническая картина наблюдается при атипичных локализациях узлов больших размеров.

Самый частый спутник миомы матки – болевой синдром, как правило, он проявляется вторичной дисменореей, схваткообразными болями при субмукозном расположении узла, болями ноющего характера при быстром росте узла, его больших размерах, также при межсвязочном расположении

опухоли, сдавлении соседних органов, дегенеративных изменениях в узле и сопутствующих воспалительных заболеваниях гениталий [77, 89, 154].

К общепринятым факторам риска развития миомы матки относятся раннее менархе, негроидная раса, наследственная предрасположенность и отсутствие родов в анамнезе [68, 92].

Развитие миомы матки представляет собой доброкачественную, контролируемую гормонами диффузную или очаговую гиперплазию миометрия и характеризуется многообразием факторов патогенеза и системных нарушений, хотя причины возникновения миомы до сих пор неизвестны [45, 69, 70, 89]. Миома матки является многофакторным заболеванием и может развиваться через различные патогенетические механизмы.

В последнее время популярна гипотеза, что клетки миомы являются потомками одной материнской клетки, то есть опухоль развивается из одной мутировавшей клетки или клона клеток. Мутантный миоцит подвергается воздействию сложного каскада факторов, вызывающих митоз мутантной клетки, что в свою очередь, вероятно, способствует распространению соматических мутаций [49, 72, 196].

Данные о патогенезе миомы матки уже не укладываются в рамки только гормональной теории ее возникновения. Не отрицая роли гормонов в развитии гиперплазии и гипертрофии гормонозависимых тканевых структур миометрия, нельзя не учитывать и другие факторы, участвующие в развитии данной опухоли [58, 131, 180]. В целом сегодня можно сказать, что ни одна из теорий запуска патологического процесса не изучена до конца [171, 184].

Существует теория, что в основе возникновения клетки предшественницы лежит суммарный эффект генных и средовых факторов [49, 53]. Вопрос о роли генетической предрасположенности к миоме матки до сих пор является открытым. Наличие семейных форм миом, более высокая частота миом матки у женщин негроидной расы, риск новообразований у монозиготных близнецов, безусловно, наталкивают на мысль о наличии

определенных генетических дефектов, способствующих развитию заболевания. В. Е. Радзинский с соавт. указывают на то, что исследуемые хромосомные aberrации (в хромосомах 6, 7, 12, 14, в генах, преимущественно ответственных за процессы деления, апоптоза и дифференцировки клеток) являлись вторичными. Однако в 40 % опухолей обнаруживаются различные хромосомные aberrации, что требует дальнейшего изучения этого вопроса [87, 156]. Существует также версия о том, что в патогенезе миомы матки немаловажную роль играет мутация гена MED12, ответственного за активацию гена Р-картина, по некоторым данным, он приводит к развитию миомы матки [49, 102].

По мнению некоторых авторов [103, 184], вопрос о генетической предрасположенности любой миомы матки уходит на второй план, поскольку этот фактор развития заболевания является потенциально модифицируемым, то есть на рост миомы матки можно воздействовать патогенетически. Ряд исследователей рассматривают патогенез миомы матки с эпигенетических позиций – как процесс патологической регенерации, в случае миомы результатом эпигенетического (надгеномного) регулирования становится избыточный рост миоцитов [99, 163].

Травматизация миометрия в родах, при абортах, воспалительных заболеваниях половых органов создает преморбидный фон. К предрасполагающим факторам относят также большое количество менструальных циклов в течение репродуктивного периода [114].

На современном этапе развития медицины появились сообщения о новом взгляде на развитие опухолевого процесса. Раннее существовавшая главенствующая эндокринная теория признавала участие эстрогенов в индуцировании опухолевого роста в матке. Однако в настоящее время имеются данные о том, что миома матки может развиваться на гормональном фоне, свойственном нормальному менструальному циклу. В ходе клинических, биохимических, гистологических и фармакологических исследований появляется все больше доказательств ключевой роли

прогестерона и его рецепторов PR в росте и развитии миомы матки [60, 78]. Например, выявлена более высокая митотическая активность в ткани миоматозных узлов в секреторной фазе менструального цикла по сравнению с пролиферативной фазой [6, 70].

В научной литературе появились сведения о том, что именно прогестерон является ведущим гормоном, который стимулирует рост миомы, а эстрогены являются гормонами-синергистами [91, 123]. В исследованиях А. Л. Тихомирова и соавт. [108] было выявлено, что более 90 % клеток миомы содержат рецепторы к этому гормону. Эстрогены способны усиливать свое воздействие на митотическую активность миомы и миометрия в присутствии прогестерона [6]. Ryzard et al. (2001 г.) в своих исследованиях показали, что экспрессия прогестероновых рецепторов в клетках миомы значительно выше, чем в обычном миометрии и ниже, чем в эндометрии, а экспрессия прогестероновых рецепторов в клетках миомы матки значительно превышает экспрессию эстрогеновых рецепторов [177]. Результаты клинических и биохимических исследований подтверждают правильность предположения о способности прогестерона повышать частоту соматических мутаций в клетках миометрия и, таким образом, способствовать росту и развитию миомы в лютеиновую фазу менструального цикла. Эстрогены осуществляют вспомогательную функцию, позволяющую прогестерону проявлять свою активность в отношении опухоли. Прогестерон и эстрогены в периферической крови, по данным одних авторов, при миоме могут иметь нормальные показатели [40, 174]. Другие же считают, что имеется дисбаланс стероидных гормонов, который может спровоцировать рост опухоли. Взаимодействие этих двух гормонов прослеживается и во влиянии, которое они оказывают на экспрессию факторов роста, опосредующих гормональное влияние на ткани миомы [72, 189].

В нормальной ткани миометрия во время овуляторного цикла эстрадиол стимулирует выработку рецепторов половых гормонов и факторов роста, а нарастающие концентрации прогестерона приводят к развитию

гиперплазии миометрия. Действует прогестерон опосредованно через свои блокирующие и эффекторные рецепторы, которые равномерно распределены в ткани миометрия, и в норме, если беременность не наступает, уровень прогестерона снижается, и начинают включаться механизмы апоптоза. Апоптоз способствует поддержанию нормального объема матки, без ее увеличения со временем [21, 175].

Патогенез миомы неразрывно связан с проблемами ангиогенеза. Длительное время трансформированные клетки считались самодостаточной системой, которая способна к неограниченному росту и самовоспроизведению без каких-либо дополнительных условий [13, 148, 181]. Еще в 1971 г. Judah Folkman опубликовал серию научных статей, в которых представил сведения о том, что специфические ангиогенные факторы секретируются неопластическими клетками [119, 148]. Тем не менее, лишь спустя два десятилетия – в девяностых годах прошлого столетия – концепция опухолевого ангиогенеза, разработанная на основании экспериментальных работ, получила широкое признание. В основе данной концепции лежат сведения о том, что если трансформированные клетки не продуцируют факторы, способствующие эффективному формированию внутриопухолевой сосудистой сети, опухоль не развивается, а ее диаметр не будет превышать 2 мм. Однако если опухоль способна сама секретировать гуморальные стимуляторы ангиогенеза, то это обеспечивает адекватную оксигенацию растущей опухоли [119, 126, 148, 181].

Процессы пролиферации в миоматозном узле сопровождаются ростом новых капилляров [110, 125]. Опухоль способна продуцировать факторы, стимулирующие неоангиогенез, которые способствуют вращанию сосудов в опухолевый очаг путем миграции в него эндотелиальных клеток из ткани и их размножение. Регуляция неоваскуляризации представлена взаимодействием ингибиторов и активаторов ангиогенеза. Наиболее известными активаторами ангиогенеза в органах женской репродуктивной системы являются сосудисто-эндотелиальный фактор роста,

трансформирующий фактор роста, основной фактор роста фибробластов и адреномедуллин [73, 147]. Все перечисленные выше факторы оказывают митогенное действие на эндотелиоциты и гладкие мышечные клетки, способствуя увеличению и росту узлов миомы за счет увеличения пролиферативной способности гладких мышечных клеток и стимуляции ангиогенеза [118, 151].

В литературе имеются указания на способность факторов роста модулировать действие эстрогенов, которые в свою очередь стимулируют их синтез [92, 138]. Таким образом, в миоме матки предположительно могут иметь место постоянная самостимулирующая пролиферация и гиперплазия, связанная с циркуляцией половых гормонов и синтезом факторов роста. Анализ данных литературы позволяет сделать вывод, что дисрегуляция продукции факторов роста является одним из ключевых молекулярных механизмов возникновения и роста миомы.

Помимо факторов – активаторов ангиогенеза имеется целый ряд биологически-активных веществ, которые инактивируют ангиогенез, что дает возможность разработать стратегию противоопухолевой терапии [13, 119].

К настоящему времени ряд специфических ингибиторов находится на разных стадиях клинических и доклинических испытаний. Наиболее известными из антиангиогенных препаратов являются антитела, связывающие васкуло-эндотелиальный фактор роста (VEGF) или его рецепторы, а также низкомолекулярные ингибиторы, направленные на угнетение рецепторных тироксиназ, участвующих в капиллярообразовании (Avastin, ZD 6474, ZD 2171 и др.). К этой же группе относят ингибиторы металлопротеиназ, которые угнетают не только инвазию и метастазирование опухолевых клеток, но и препятствуют миграции эндотелиоцитов (AE-941, BMS-275291, BAY 12-9566 и др.) [78, 92, 129].

В настоящее время известно около 30 факторов роста и более 30 цитокинов. Роль цитокинов в патогенезе миомы матки изучена до настоящего времени еще недостаточно [4, 127, 181]. При миоме матки факторы роста

вырабатываются гладкомышечными клетками и фибробластами и изначально реализуются в росте миомы матки за счет увеличения экстрацеллюлярного матрикса. Действительно, внеклеточный матрикс играет важную роль в формировании объемной структуры миомы, а жесткая структура с высоким содержанием внеклеточного матрикса в этих опухолях является причиной аномального кровотечения и боли в области таза.

По данным зарубежной литературы [128, 148, 176], накопление и ремоделирование внеклеточного матрикса имеет решающее значение для разработки новых методов лечения миомы. Миома матки характеризуется повышенным уровнем коллагена, фибронектина, протеогликанов и ламининов. Они могут индуцировать процесс механотрансдукции, такой как активация сигнальных путей MAPK / ERK интегрин-Rho / p38, митоген-активируемой протеинкиназы, что приводит к клеточным реакциям, которые участвуют в патогенезе, и изменяют двунаправленную передачу сигналов между клетками миомы и внеклеточного матрикса. На накопление внеклеточного матрикса влияют факторы роста (TGF- β , активин-A и PDGF), цитокины (TNF- α), стероидные гормоны (эстроген и прогестерон) и микроРНК. Под действием TGF- β (1 и 3) и активин-A наблюдается повышенное отложение внеклеточного матрикса в миоме. Наличие повышенного уровня внеклеточного матрикса и миофибробластов в миоме подтверждает фиброзный характер этих опухолей. Внеклеточный матрикс может служить резервуаром профибротических факторов роста и усиливать их активность, повышая их стабильность и увеличивая продолжительность передачи сигналов. Именно высокое содержание внеклеточного матрикса играет ключевую роль в появлении основных симптомов миомы матки: аномальных кровотечений и тазовых болей [138, 147].

Согласно последним литературным данным, в настоящее время весьма перспективным представляется изучение экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрогенам в узлах опухоли. Установлено, что образование и рост опухоли связаны с изменениями сложных взаимодействий между

стероидными гормонами и их рецепторами, местными факторами роста и состоянием внеклеточного матрикса. Клетки миомы по сравнению с клетками неизмененного миометрия обладают значительно более высокой митотической активностью. Половые стероидные гормоны являются физиологическими регуляторами клеточной пролиферации миометрия. Ткань миомы чрезвычайно чувствительна к эстрогенам и прогестерону. Стимуляция пролиферации в миоматозных узлах происходит в результате сочетанного действия эстрадиола и прогестерона. Эстрогены стимулируют рост миомы, а прогестерон, очевидно, обладает как стимулирующим, так и ингибирующим эффектом. В отличие от нормального миометрия, ткань миомы содержит гораздо больше прогестероновых рецепторов. Во время беременности рост миомы может резко ускориться из-за высокого уровня эстрогенов и прогестерона. После естественной или искусственной менопаузы обычно наблюдается спонтанное обратное развитие миомы [12, 58, 59, 74, 110].

1.2. Миома матки и репродуктивная функция женщин

Как было указано выше, в последнее время наблюдается увеличение распространенности миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Она оказывает негативное влияние на частоту наступления беременности, является частой причиной невынашивания и осложняет течение родов и послеродового периода [10, 66]. Также имеются данные о негативном влиянии миомы на частоту наступления беременности. Так, у страдающих бесплодием женщин в 12 % случаев единственной причиной репродуктивных неудач является миома [152, 199].

В 2012 г. был проведен мета-анализ влияния миомы с различной локализацией узлов на репродуктивную функцию [115, 133]. Полученные результаты подтверждают негативное влияние миомы на частоту наступления беременности. С другой стороны, у 15–26 % женщин репродуктивного

возраста определяются показания к оперативному лечению миомы матки [31, 84]. К ним, помимо клинических проявлений и атипичного расположения опухоли, относятся размеры узлов более 5 см; деформация полости матки узлом; подслизистая локализация узла; расстояние от узла до полости матки менее 3 мм; бесплодие при отсутствии других причин [35, 41, 75].

Некроз узла миомы является очень тяжелым осложнением, поскольку весьма опасен как для беременной, так и для плода. Развивается эндогенная интоксикация с повышением температуры тела, раздражением брюшины, вызывающая осложнения со стороны жизнедеятельности плода. При неэффективности консервативной терапии (антибиотико-, инфузионная терапия, симптоматическое лечение) показана ургентная лапаротомия с удалением некротического узла с дальнейшей противомикробной и сохраняющей беременность терапией. В каждом втором таком случае беременность может прерваться [9, 22, 54, 71, 94, 155, 159].

Ведущим методом восстановления фертильности у пациенток с бесплодием или невынашиванием беременности при миоме является миомэктомия. По данным разных авторов, восстановление генеративной функции после миомэктомии достигает 69 % случаев [24, 43, 129, 160, 170].

В настоящее время все большую актуальность приобретают вопросы состоятельности рубца на матке, во многом определяющего благоприятное течение последующих беременностей и родов [73, 101]. На заживление послеоперационного рубца на матке влияет множество факторов: наличие экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, продолжительность оперативного вмешательства, объем кровопотери и адекватность ее восполнения, особенности течения послеоперационного периода, а также характер воспалительной реакции. В свою очередь, выраженность воспалительной реакции определяется рядом факторов, в том числе – способом рассечения и восстановления стенки матки, а также видом шовного материала.

Однако ведущую роль играет объем и характер выполненной операции [90, 105]. Так, по данным разных авторов, несостоятельность рубца после миомэктомии достигает 21 % [73, 143], т.е. функционально-морфологическое состояние рубца является основным фактором вынашивания беременности после миомэктомии. К осложнениям беременности при наличии рубца на матке после миомэктомии относят высокую частоту угрозы прерывания и невынашивания беременности, фетоплацентарную недостаточность с исходом в синдром задержки роста плода, предлежание плаценты, врастание плаценты в зону рубца, разрыв матки по рубцу, послеродовые кровотечения [51, 132]. Разрыв матки по рубцу является безусловным показанием к родоразрешению путем кесарева сечения, и его следует проводить незамедлительно после появления первых признаков разрыва матки [101].

При адекватном ушивании дефектов миометрия нет противопоказаний к родам через естественные родовые пути, вне зависимости от возраста пациентки, локализации, размеров и количества удаленных узлов миомы [137]. В среднем интервал между операцией и родами может составлять 19–20 месяцев [67, 149].

Современные возможности проведения лапароскопической миомэктомии позволяют выполнять надежное ушивание раны на матке, обеспечивать образование состоятельного рубца и последующие безопасные вагинальные роды. Согласно данным некоторых авторов, риск разрыва матки после лапароскопической миомэктомии не превышает 1 % [160, 173]. Существует мнение, что метод лапароскопической миомэктомии является безопасным для пациенток, планирующих рождение ребенка, и доказал свою состоятельность в случаях сочетания миомы матки и бесплодия [135, 141, 164, 170].

С другой стороны, ретроспективный анализ случаев разрыва матки за 15 лет, проведенный в 2018 г., показал, что частота разрыва матки составила 3,8 на 10 000 родов, причем, 10 разрывов были выявлены у женщин после предыдущей лапароскопической миомэктомии [142]. Это свидетельствует о

спорности метода лапароскопической миомэктомии в отношении его целесообразности и качества послеоперационного рубца на матке. Так, к негативным сторонам лапароскопической техники миомэктомии относится повышенная частота рецидивов по сравнению с лапаротомической техникой: «... при лапароскопической технике не удастся удалить все миоматозные узлы, так как пальпация матки невозможна, а самая качественная ультразвуковая диагностика не позволяет выявить все узлы в матке, так что удаляются лишь те узлы, которые удалось обнаружить» [109].

Таким образом, риски осложнений течения беременности при наличии рубца на матке актуализируют поиск консервативных методов редуционного лечения миомы матки у пациенток, планирующих беременность. Тот факт, что рубец на матке после консервативной миомэктомии вызывает большие проблемы как в процессе вынашивания беременности, так и в родах, диктует необходимость разработки критериев состояния послеоперационного рубца на матке в контексте реализации женщиной ее репродуктивной функции, а также методик и средств для реализации этой задачи.

1.3. Методы диагностики и лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста

Диагностика миомы матки осуществляется комплексно различными методами исследования, а именно – при гинекологическом осмотре, ультразвуковое исследование (УЗИ, в том числе – трехмерное), гистероскопия, магнитно-резонансная томография (МРТ) [96, 105, 121].

Для определения интенсивности роста миомы матки большое значение имеет исследование гемодинамических параметров кровотока.

Впервые о возможности применения доплерографии для оценки кривых скоростей кровотока в маточных артериях около 40 лет назад (1983 г.) сообщили английские исследователи S. Campbell и соавт. [181].

В настоящее время для идентификации маточных артерий используют преимущественно цветное доплеровское картирование. Доплеровские методы исследования характера васкуляризации миомы матки открывают большие перспективы неинвазивной дифференциальной диагностики для определения дальнейшей тактики ведения этих пациенток.

В литературе имеются сообщения о том, что уровни показателей трехмерной энергетической доплерографии (индекса васкуляризации и васкуляризационно-поточного индекса) зависят от морфологических особенностей структуры и характера роста миоматозного узла [32]. При гиперваскуляризации и диффузном типе кровоснабжения миоматозного узла соотношение стимуляторы/ингибиторы ангиогенеза было в 2 раза выше, чем при пониженной васкуляризации и периферическом типе кровоснабжения опухоли [62, 149]. Поэтому определение указанных показателей позволяет прогнозировать интенсивность роста миомы.

Кроме того, установлено, что в узлах с гиперваскуляризацией по сравнению с узлами с пониженной васкуляризацией достоверно более высокое содержание рецепторов прогестерона [7]. Таким образом, определение характера васкуляризации узлов может косвенно свидетельствовать о соотношении прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в ткани опухоли.

Было выявлено, что перфузия в нормальном миометрии во время секреторной фазы ниже, чем в пролиферативной фазе [110]. Во время пролиферативной фазы во внутреннем слое миометрия развиваются небольшие сосуды, в том числе спиральные и прямые артериолы. Кроме того, увеличение уровней эстрадиола в сыворотке и снижение микрососудистой резистентности во время пролиферативной фазы усиливают кровоток [56].

Исследование кровотока в маточной артерии у женщин с миомами и без них выявило увеличение кровотока в маточной артерии у женщин с диагностированной миомой матки и способность миоматозного узла

вызывать дисбаланс распределения крови в миометрии [57, 151]. В свою очередь, повышенный ангиогенез связан с повышенной экспрессией факторов роста VEGF, bFGF и PDGF [72].

В исследованиях больных миомой матки больших размеров в первую и вторую фазу менструального цикла отмечены нарушения стромального и маточного кровотока, а также кровотока в субэндометриальной зоне, а спустя полгода после миомэктомии исследуемые гемодинамические параметры кровотока были сопоставимы со значениями здоровых женщин, что свидетельствует о нормализации кровоснабжения миометрия, эндометрия и яичников в течение данного периода [46].

Объем матки, объем миоматозных узлов следует рассматривать как интегральные показатели, на основе которых возможен дифференцированный выбор метода лечения миомы матки и оценка эффективности и прогноза заболевания [18, 21, 26, 33].

Для определения диагностических ультразвуковых критериев расположения и васкуляризации миоматозных узлов относительно слоев матки на этапе подготовки к операциям у пациенток репродуктивного возраста, для планирования доступа и техники органосберегающего хирургического вмешательства (лапароскопия, гистерорезектоскопия, лапаротомия, влагалищный доступ) должно быть проведено УЗИ с доплерометрией, которое позволяет составить прогноз роста миомы матки во время беременности на основе изучения особенностей кровоснабжения (показателей пиковой скорости кровотока, систолодиастолического отношения, индекса резистентности) в узлах разных размеров, локализации и темпов роста [51, 77, 97, 121]. Прогностическими критериями быстрого роста миоматозного узла являются повышение показателей пиковой скорости кровотока, снижение индекса резистентности и систолодиастолического отношения в сосудах по периферии узла [86, 97, 111, 149].

Тактика ведения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки, планирующих беременность, должна включать топическую диагностику

миомы с составлением прогноза ее роста во время беременности; предоперационную подготовку с санацией инфекционных очагов и лечением анемии; своевременную миомэктомию при размерах узлов больше 4–5 см с соблюдением хирургической технологии, обеспечивающей условия для формирования полноценного рубца на матке [44, 45, 80, 81, 84, 113, 133].

Лечение миомы матки зависит от ее клинического течения (симптомная, бессимптомная), возраста и от репродуктивных планов пациентки и бывает двух видов – консервативная, оперативная.

Консервативная терапия включает в себя гормонотерапию, направленную на снижение продукции яичниками стероидов путем применения агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ). Последние позволяют достаточно хорошо контролировать симптомы, но не лишены побочных эффектов (аменорея, приливы, остеопороз и др.). К тому же, после прекращения курса лечения зачастую наблюдается возобновление симптомов и роста миомы [37, 39]. Поэтому при наличии выраженных симптомов (кровотечение, боль, дискомфорт внизу живота и др.), в том числе связанных со сдавлением миомой больших размеров окружающих тканей и органов, требуется хирургическое лечение. Назначение до операции а-ГнРГ у женщин с интерстициальной локализацией миомы вызывает разрушение псевдокапсулы узла опухоли, и это затрудняет выделение ее из матки при консервативной миомэктомии [61, 122].

Поэтому интересной альтернативой а-ГнРГ в лечении миомы матки являются блокаторы рецепторов прогестерона. Одним из представителей данной группы препаратов является мифепристон. В 1980 г. был создан первый антипрогестин, который впоследствии получил международное непатентованное наименование «мифепристон». Антипрогестины (антипрогестагены) – стероидные соединения, подавляющие действие прогестерона на уровне рецепторов [33, 48, 136, 167, 178, 192]. Конкурирование с эндогенным гормоном на уровне клеток-мишеней предотвращает их связывание с эндогенным прогестероном. Мифепристон

является антипрогестином с высоким сродством к прогестероновым рецепторам (РП), которое в 2–10 раз превышает связывающую способность эндогенного прогестерона с одноименными рецепторами. Абсолютная биодоступность составляет 69 % [155, 183, 195]. Вначале этот препарат был создан для прерывания беременности на ранних сроках, но позже была показана его эффективность в отношении лечения миомы матки. В литературе имеются данные о том, что 90 % клеток пролиферирующих миом содержат активные рецепторы прогестерона, являющегося стимулятором эпидермального фактора роста (главного митогена миомы) и антиапоптотического протогена bcl-2 [144, 168]. Очевидно, с этим может быть связано угнетающее влияние мифепристона на рост миоматозных узлов. В течение трехмесячного курса мифепристомом в дозе 50 мг/сутки мелкие узлы уменьшаются вдвое, такой же результат показали исследования, где мифепристон применяли в дозе 25 мг/сутки [162, 167, 198].

Вызывают интерес исследования, в которых проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности адъювантной терапии миомы после консервативной миомэктомии с целью профилактики рецидива роста миоматозных узлов препаратами КОК, а-ГнРГ и блокаторами РП. Частота рецидивов оказалась достоверно ниже в группе получавших блокаторы РП, и приемлемость терапии мифепристомом значительно превышала таковую при приеме а-ГнРГ, что обусловлено меньшим количеством побочных эффектов [5, 172, 193].

Терапии мифепристомом не свойственно отрицательное действие на эстрогензависимые органы и системы (сердечнососудистую систему, костную ткань, молочные железы и пр.), поскольку сывороточный уровень эстрадиола остается в пределах показателя при ранней фолликулиновой фазе. Это свойство препарата делает его препаратом выбора для женщин репродуктивного возраста в связи со снижением риска у них гиперплазии эндометрия [52, 106, 187, 188].

Хирургический метод лечения включает миомэктомию, гистерэктомию. Одним из методов, направленных на сохранение органа, является эмболизация маточных артерий (ЭМА). Эмболизация маточных артерий – современный способ лечения миомы матки без хирургической операции. Эффект достигается за счет перекрытия кровотока в узлах миомы с помощью введения по катетеру через *a. femoralis* в артерии матки специального препарата. После прекращения кровообращения в узле миомы происходят дегенеративные изменения, приводящие к необратимому уменьшению его размеров. При этом ткань миометрия страдает в значительно меньшей степени. Это можно объяснить тем, что артерии, питающие миоматозные узлы, являются концевыми, а в миометрии наличествует богатое коллатеральное кровоснабжение. Таким образом, ветви маточных артерий остаются проходимыми. По данным ряда исследователей, доза облучения при проведении ЭМА не оказывает отрицательного воздействия ни на организм в целом, ни на фертильную функцию женщины в частности [8, 62, 125, 154, 158]. У женщин с множественной миомой матки, имеющих репродуктивные планы, лечение проводится в два этапа: на первом этапе с целью уменьшения размеров узла выполняется ЭМА, на втором – консервативная миомэктомия [120, 128, 186].

В мировой практике у множества женщин после проведения ЭМА наступала беременность и рождались здоровые дети. Современные методы лечения позволяют сохранить фертильность, а также те функции, которые выполняет матка после родов, поэтому важность сохранения этого органа неоспорима. Однако в 2014 г. был опубликован обзор по данным семи исследований, в двух из которых проводился сравнительный анализ ЭМА с миомэктомией, в трех – ЭМА с гистерэктомией, и еще в двух – гистер- с миомэктомией. Результаты исследований различались как по исходам, так и по длительности наблюдений. После ЭМА риск малых осложнений был выше, более того, была большая вероятность необходимости проведения другого хирургического вмешательства на втором и пятом году наблюдения.

Учитывая, что в течение двух лет после гистер- и миомэктомии в дальнейшей операции нуждаются 7 % женщин, то после ЭМА этот показатель достигает 15-32 %. Таким образом, оказалось, что наряду с тем, что ЭМА считается наиболее безопасным вариантом лечения миомы с более ранним первичным восстановлением, она же представляет более высокий риск малых осложнений с необходимостью дальнейшей операции впоследствии [195].

В настоящее время при миомах матки используется инновационный метод фокусированного ультразвукового миолиза под контролем МРТ. Ввиду высоких технологических требований данного метода, он практикуется в нескольких клиниках ближнего и дальнего зарубежья, так что контингент пролеченных данной методикой насчитывает лишь несколько сотен пациенток [8, 119, 124, 127, 144, 157, 166, 185]. Этот метод неоперативного лечения миомы матки весьма перспективный, особенно в группе женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность.

Как было указано выше, у 15–26% женщин репродуктивного возраста определяются показания к оперативному лечению, к которым, помимо клинических проявлений и атипичного расположения узлов, относятся следующие: размеры узла более 5 см, деформация полости матки узлом, подслизистая его локализация, расстояние от узла до полости матки менее 3 мм, бесплодие в отсутствие других причин [55, 98, 117]. Современная стратегия лечения миомы матки в значительной степени зависит от возраста пациентки, ее желания сохранить репродуктивную функцию, а также от выраженности клинических симптомов, размеров, локализации, темпов роста узлов, возможности проведения гормонотерапии [83, 94, 139, 184].

При любом способе удаления миомы матки необходима реабилитация, которая направлена на скорейшее восстановление организма и исключение появления инфекционных воспалений, кровотечения, расхождения швов, возникновения спаечных процессов, а также в целях восстановления гормональной и репродуктивной функций женского организма.

С этой целью проведен ряд исследований, в которых авторы используют как изолированный или неизолированный большой сальник, так и различные его комбинации с другими биологическими и синтетическими материалами. Применение сальника как пластического материала имеет более чем вековую историю. Биоактивность лоскута характеризует его способность к быстрой адгезии с окружающими тканями как источник фибробластов [34]. Свободная пересадка лоскутов большого сальника широко применялась хирургами для замещения дефектов в органах и тканях, например, при дефектах стенки слепой кишки после удаления отростка и для укрепления швов на кишечнике и т.п. Однако оментопластика в виде микрохирургической трансплантации начала внедряться в практику в 70-х гг. прошлого века. Так, в исследованиях Dupont и Menard (1972) отмечается, что большой сальник благодаря наличию в нем богатой сети кровеносных и лимфатических сосудов обладает способностью всасывать и крупномолекулярные вещества, поэтому его можно применять как в целях «биологической эксцизии» некротических тканей, так и в целях реваскуляризации ишемических тканей [141].

Есть сведения о способе пластики брюшных грыж с применением большого сальника. В исследованиях 2016 года доказано, что подведение участка большого сальника с сатурацией не менее 97% достоверно усиливает кровоснабжение шовных полос, и данный способ пластики грыж повышает эффективность хирургического лечения вентральных грыж, профилактирует спаечную болезнь [96].

В литературе, посвященной вопросам гинекологии, подобных сообщений встречается мало, и на основании литературных данных в настоящее время едва ли можно сделать серьезную оценку данного метода. Процесс приживания лоскута большого сальника зависит, наряду с адекватным функционированием микрососудистого русла, от выраженности биологической активности аутоотрансплантата, который контактирует с раневой поверхностью. Важно, насколько выражены антибактериальная

активность или способность противостоять местной инфекции, свойства активизировать или активно включаться в процессы неоваскуляризации тканей. Одновременно с гемостазом свободная пересадка лоскутов большого сальника может служить заменой перитонизации, если она технически невыполнима [64].

Доказана уместность и эффективность применения оментооовариопексии в комплексном лечении больных с кистами, доброкачественными опухолями яичников и синдромом поликистозных яичников, как операции, улучшающей функционально-адаптационные возможности оперированных и оставленных яичников в целях реабилитации гормональной и репродуктивной функций женского организма [65].

Применение оментоутероластики при хирургическом лечении женщин репродуктивного возраста с миомой матки улучшает адаптационные возможности оперированного миометрия, ведет к быстрому восстановлению кровотока в рубце ложа узла, а значит заживлению и регенерации миометрия. Эта операция также способствует восстановлению менструальной и генеративной функции у 68–75% пациенток. При отсутствии гнойно-воспалительных осложнений может профилактировать спаечный процесс в малом тазу [46].

Важным направлением современной медицины и одной из актуальных ее задач является оптимизация и ускорение регенерации тканей. В настоящее время основная цель исследований процессов регенерации – идентификация факторов роста, раскрытие механизма действия и возможностей их использования для ускорения заживления ран [27].

Универсальным подходом к регенерации тканей является плазмолифтинг – это процедура лечения тромбоцитарной аутоплазмой, биоактивной субстанцией, получаемой из собственной крови пациента, очищенной от эритроцитов и лейкоцитов и обогащенной тромбоцитами. Плазмолифтинг активно применяется в хирургии, стоматологии, травматологии и ортопедии, спортивной медицине, косметологии и

дерматологии, комбустологии. Есть исследования, в которых показано, что применение аутоплазмы в гинекологической практике улучшает и ускоряет процессы регенерации тканей, уменьшает воспалительную реакцию, снижает болевой синдром, является профилактикой спаечного процесса [37, 127]

Аутоплазма, содержащая тромбоциты, нетоксична и неиммунореактивна. Она модулирует и регулирует функцию первичных факторов роста (таких как тромбоцитарный (PDGF), «семейство» трансформирующего фактора роста (TGF- β), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)). Упомянутое свойство отличает факторы роста богатой тромбоцитами аутоплазмы от рекомбинантных факторов роста, каждый из которых отвечает за отдельный механизм регенерации. Технология Plasmolifting™ является безопасной, сертифицированной, эффективной перспективной методикой в практике врачей почти всех специальностей. Может использоваться как монотерапия, а также является частью многокомпонентной или комбинированной терапии [86, 114]. В последние десятилетия отмечается значительный рост интереса к данной биотехнологии, что обусловлено ее высокой эффективностью при высоком уровне безопасности и низкой себестоимости.

Таким образом, на сегодняшний день, несмотря на изученность проблемы органосохраняющего лечения миомы у женщин репродуктивного возраста, отсутствует единая концепция дифференцированного подхода к лечению как этапу восстановления репродуктивной функции пациенток с миомой матки, недостаточно четко определены критерии формирования и отбора женщин для различных методов лечения (оперативного, консервативного или оперативно-консервативного) и реабилитации на стадии подготовки к беременности с использованием высокотехнологических инструментальных и современных методов исследования.

В настоящее время вопрос об объеме оперативного вмешательства с целью сохранения органа (матки) с применением современных

кровосберегающих и противовоспалительных материалов, а также методик и средств по укреплению послеоперационного рубца на матке остается дискуссионным, нет четких критериев готовности состояния послеоперационного рубца на матке к предстоящему безопасному планированию беременности.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методология и материал исследования

Работа выполнялась в течение 2013–2019 гг. в ДОНЕЦКОМ РЕСПУБЛИКАНСКОМ ЦЕНТРЕ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА (ДРЦОМД, генеральный директор – член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор В.К. Чайка), на базе которого были проведены как лабораторные исследования (общеклинические, биохимические, бактериологические), так и функциональные (УЗИ щитовидной железы, матки; доплерометрия внутриопухолевого кровотока с помощью трехмерной эхографии и трехмерной энергетической доплерографии).

Морфологические исследования миомы, а также состояние ее рецепторного аппарата проводились в лаборатории фундаментальных исследований Научно-исследовательского института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака.

Магнитно-резонансную томографию проводили в Донецком научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии.

Объектом исследования были небеременные женщины репродуктивного возраста с миомой матки большого размера (диаметр доминирующего узла ≥ 5 см) с преимущественно интрамуральной локализацией.

Для решения поставленных в исследовании задач были сформулированы и исследованы следующие рабочие гипотезы:

1. Ультразвуковые данные о типе кровотока в миоматозном узле (диффузный и периферический) соответствуют гистологическому варианту опухоли (пролиферирующая и простая миома) и позволяют определить тактику лечения (оперативное, консервативное) данной патологии, а также

особенности и длительность послеоперационной гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста.

2. Миома матки развивается в условиях нормальной концентрации половых стероидов; существенное значение в возникновении и развитии данной патологии играет повышение экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам в миометрии со значительным преобладанием прогестероновых рецепторов, что дает возможность к назначению в послеоперационном периоде препаратов, блокирующих прогестероновые рецепторы у пациенток с миомой матки, планирующих беременность.

3. Оптимизация консервативной миомэктомии, заключающаяся в применении внутренней изолированной оментоутероластики в сочетании с плазмолифтингом послеоперационного рубца на матке с последующей поэтапной реабилитацией пациенток, позволит повысить эффективность восстановления репродуктивной функции, а также значительно снизить процент несостоятельности послеоперационного рубца при наступлении и вынашивании планируемой беременности.

Дизайн исследования. Исследование было проведено в строгой последовательности и включало следующие этапы (Рисунок 2.1).

На I этапе на базе ДРЦОМД было проведено комплексное обследование 150 пациенток репродуктивного возраста с нарушением репродуктивной функции и миомы матки больших размеров, которые планируют беременность. Для исследования проводился отбор пациенток с узлами 2–5 типов согласно «Классификационной системе миом» (FIGO, 2015) (Таблица 2.1, Рисунок 2.2).

Включение пациенток в исследование I этапа проводилось на основе соответствия следующим критериям. Во-первых, это наличие миомы матки с преимущественно интрамуральной локализацией узла диаметром 5 см и более. Во-вторых, возраст женщин, включенных в исследование, должен был быть в пределах 18–45 лет, а сами женщины желали бы реализовать свою

репродуктивную функцию. И, наконец, обязательное условие – информированное согласие женщины на участие в данном исследовании.

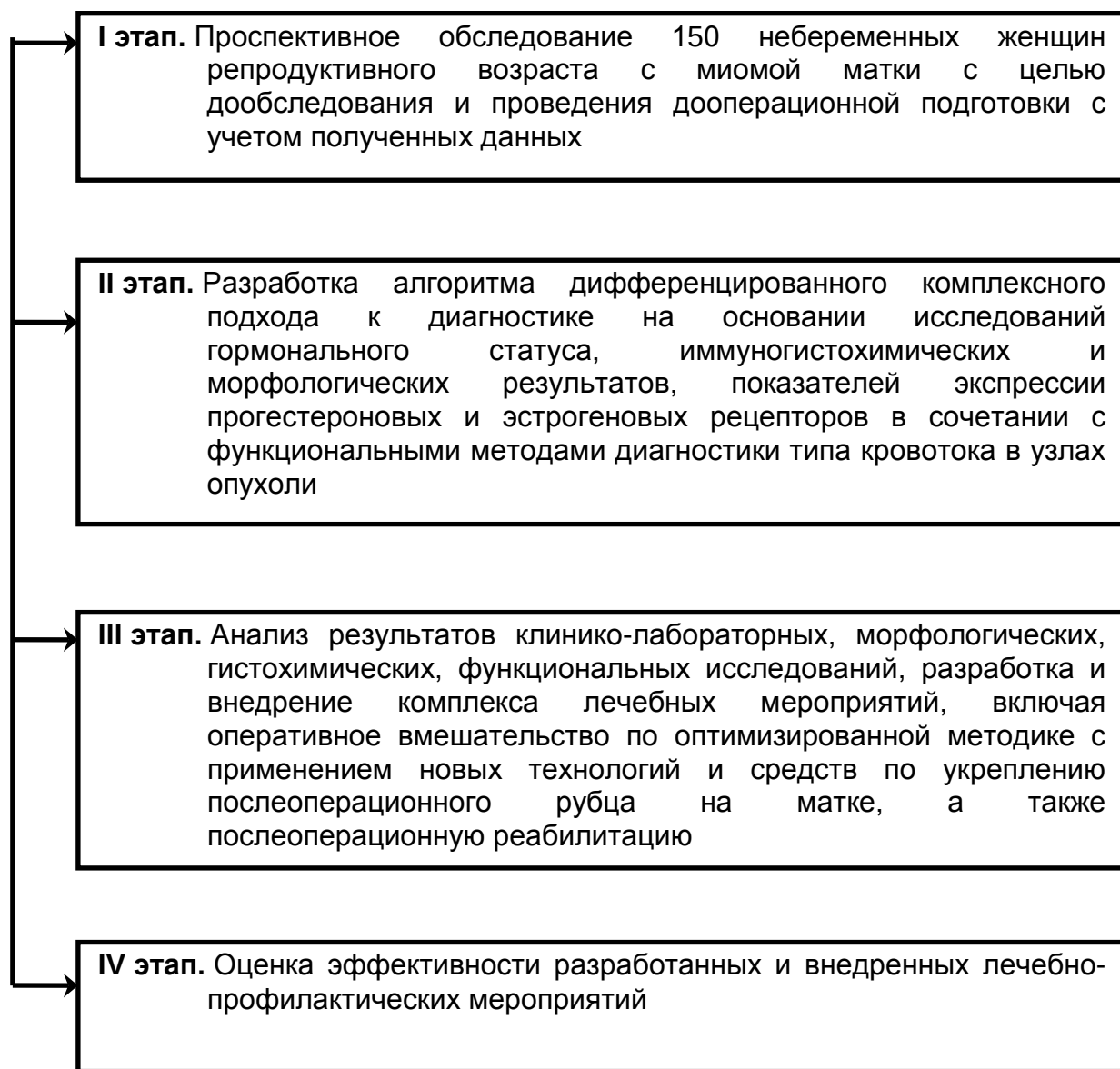


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Для подтверждения гипотезы о связи показателей кровотока с гистологическими вариантами и уровнем рецепторов к эстрогенам и прогестерону в узлах опухоли 150 женщин с миомой были стратифицированы в зависимости от типа кровотока в узлах миомы следующим образом: группу П составили 82 пациентки с наличием

периферического кровотока, группу Д – 68 пациенток с диффузным кровотоком в миоматозном узле (Рисунок 2.3).

Таблица 2.1 – Классификационная система миом

(Международная федерация по гинекологии и акушерству (FIGO), 2015)

SM – субмукозные	0	Внутриполостная миома на ножке
	1	< 50% интрамуральная
	2	> 50% интрамуральная
О – другие	3	Контактирующая с эндометрием, 100% интрамуральная
	4	Интрамуральная
	5	Субсерозная > 50% интрамуральная
	6	Субсерозная < 50% интрамуральная
	7	Субсерозная миома на ножке
	8	Другие (специфические, в том числе шейные, "паразитические")
Гибридные миомы (вовлекают как эндометрий, так и серозу)	Два номера (категории), указанные через дефис. Согласно конвенции, первая цифра указывает расположение по отношению к эндометрию, вторая – к серозе.	
	2–5	Субмукозная и субсерозная, выдающаяся менее чем на половину диаметра в сторону эндометриальной и брюшной полости соответственно

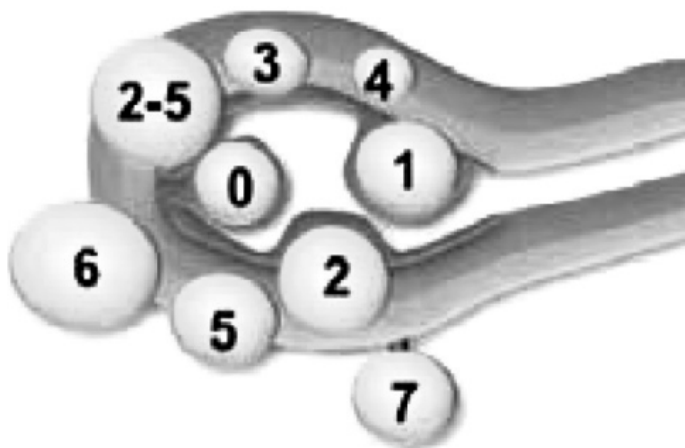


Рисунок 2.2 – Схематичное расположение миоматозных узлов согласно Классификационной системе миом (В.А. Заболотнов и соавт., 2015)

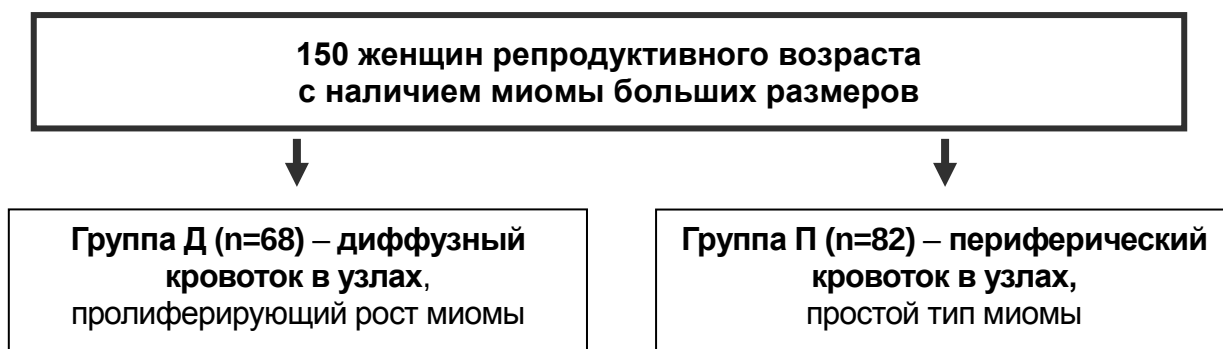


Рисунок 2.3 – Стратификация группы пациенток с наличием миомы
в зависимости от типа кровотока в узлах миомы

На этом же этапе в зависимости от предполагаемой тактики дооперационной подготовки, оперативного лечения и послеоперационной реабилитации путем случайного распределения была проведена рандомизация пациенток (Рисунок 2.4).

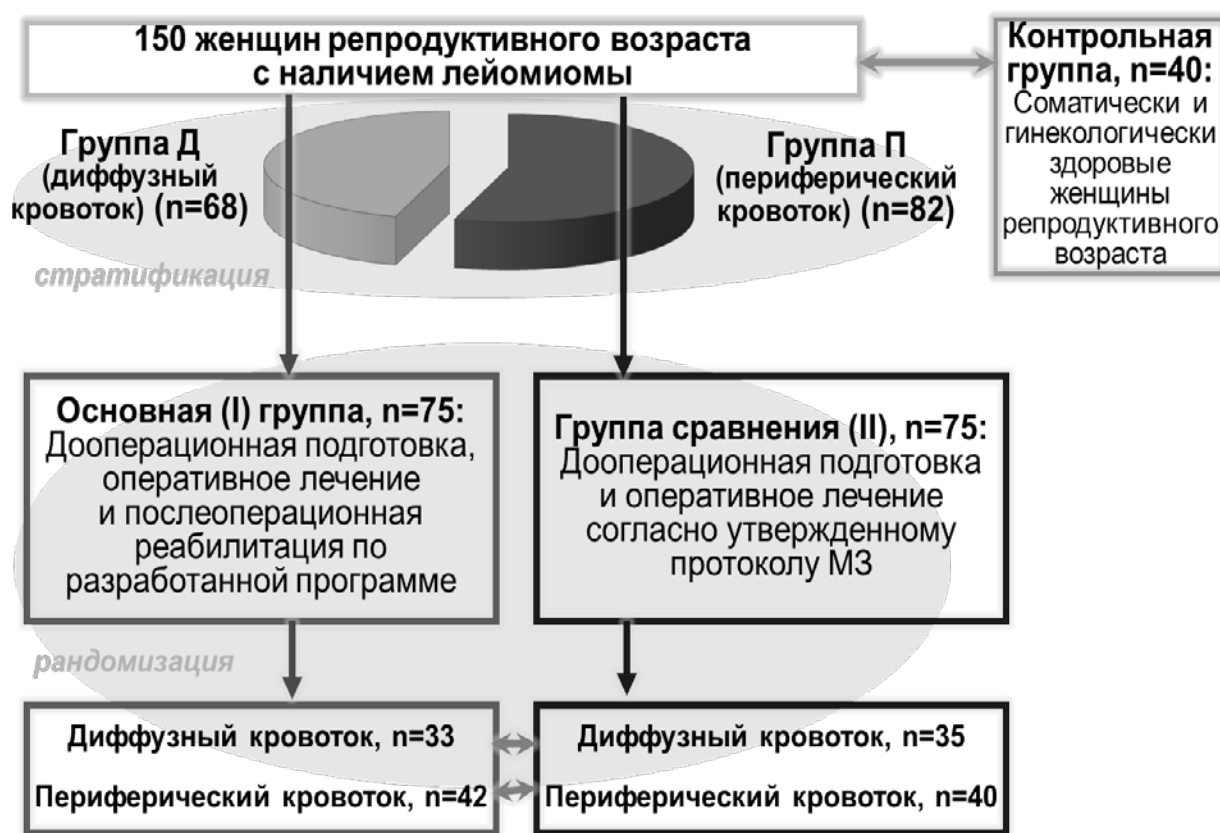


Рисунок 2.4 – Рандомизация пациенток с наличием миомы
в зависимости от лечебной тактики

Так, из 82 пациенток с периферическим кровотоком в узлах 42 вошли в основную группу, а 40 вошли в группу сравнения. Аналогичным образом были распределены и пациентки с диффузным кровотоком в опухолях: 33 вошли в основную группу, а 35 – в группу сравнения (см. Рисунок 2.4).

Итак, основную группу (I) составили 75 женщин с наличием миомы, которым дооперационная подготовка и оперативное лечение, а также послеоперационная реабилитация были проведены по разработанной программе – 33 пациентки с диффузным кровотоком и 42 – с периферическим. Группу сравнения (II) составили 75 пациенток, которым дооперационная подготовка и оперативное лечение проводились согласно утвержденному протоколу МЗ: соответственно, с диффузным кровотоком – 35, с периферическим – 40. Такое равноценное распределение пациенток с различными типами кровотока в опухолях в сравниваемых группах дает возможность исключить вероятность влияния типа кровотока на общегрупповые результаты лечения.

Таким образом, вышеописанная рандомизация групп обследуемых пациенток (после их стратификации по определенному признаку) позволяет определить преимущества внедрения разработанной программы, включающей дооперационную подготовку, оперативное лечение по модифицированной методике с включением оментоутероластики и интраоперационного плазмолифтинга, а также реабилитационную послеоперационную терапию с учетом выявленного типа кровотока в опухоли и применения блокаторов рецепторов к прогестерону (или антипрогестагенов).

Контрольную группу составили 40 соматически и гинекологически здоровых женщин аналогичного возраста.

На II этапе разработан алгоритм комплексного подхода к диагностике на основании исследований гормонального статуса, иммуногистохимических и морфологических результатов, показателей экспрессии прогестероновых и

эстрогеновых рецепторов в узлах опухоли в сочетании с функциональными методами диагностики (УЗИ, трехмерная доплерометрия, МРТ, гистероскопия, лапароскопия – по показаниям).

На III этапе проведен анализ результатов клинико-лабораторных, морфологических, гистохимических, функциональных исследований по каждой группе, разработан и внедрен комплекс лечебных мероприятий, включая оперативное вмешательство по оптимизированной методике с применением новых технологий и средств по укреплению послеоперационного рубца.

На IV этапе оценена эффективность комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий: по частоте рецидива фибромиомы, по состоянию послеоперационного рубца, по частоте наступления беременности и рождения жизнеспособных детей (отдаленные результаты). Методом суммарных затрат была оценена экономическая эффективность предлагаемого метода консервативной миомэктомии.

2.2. Методы исследования

Общеклиническое обследование включало:

- учет жалоб пациенток;
- сбор анамнеза (репродуктивного, гинекологического, соматического, социального);
- объективное обследование (общий осмотр, измерение роста и массы тела, термометрия, определение гемодинамических показателей);
- специальное акушерское обследование (бимануальное наружное, вагинальное внутреннее).

Все пациентки были консультированы эндокринологом, терапевтом и другими смежными специалистами.

Общее лабораторное клиническое обследование включало:

- клинический развернутый анализ крови с лейкоцитограммой;
- биохимический анализ крови с определением содержания общего белка, креатинина, мочевины, билирубина, печеночных ферментов (АлТ, АсТ), глюкозы;
- развернутую коагулограмму;
- общий анализ мочи с микроскопией осадка;
- анализ мочи по Нечипоренко, бактериологические посевы выделений и мочи.

Обследование гормонального статуса включало определение содержания гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ), пролактина (ПРЛ), половых стероидных гормонов (Э_2 , П).

Кровь для определения уровня гонадотропных гормонов и пролактина в сыворотке периферической крови у пациенток забирали на 3–5 день менструального цикла, эстрадиола – в середине менструального цикла (МЦ), прогестерона – на 20–22 день МЦ.

Изучение концентрации гормонов производилось радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов фирмы «UBI MAGIWEL и Clone Systems» (США) по инструкциям фирмы.

Обследование тиреоидного статуса проводили однократно путем определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободной фракции трийодтиронина (Т3 своб.), свободной фракции тироксина (Т4 своб.), аутоантител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). Данные исследования выполнялись радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов фирмы “Immunotech” (Чехия), “Sea Ire Sorin” (Франция).

Нормальный уровень гормонов определялся следующими значениями:

ТТГ: 0,4–4,0 мМЕ/л

Т3 своб.: 2,5–5,8 пмоль/л

Т4 своб.: 11,5–23,0 пмоль/л

АТ-ТПО: < 30 МЕ/мл

Т3 своб./ Т4 своб.: $\leq 0,28$

УЗИ щитовидной железы проводили с использованием линейных датчиков (частота 5,0 МГц и 7,5 МГц) на аппарате «Philips Envisor С» (Германия). Измерение долей щитовидной железы осуществляли при продольном и поперечном сканировании. Объем органа рассчитывали по формуле J. Brunn. Зоб диагностировали при увеличении объема щитовидной железы более 15 см³.

УЗИ матки проводили на ультразвуковом аппарате GE Voluson-730 Expert (США), оснащенном специализированными трехмерными датчиками: трансвагинальным RJC – 5-9 и абдоминальным – RAB 4-8L.

Исследование выполнялось на 10–12 и 21-й дни МЦ и включало, помимо двухмерной эхографии (общие размеры матки, состояние эндометрия, миометрия и полости матки, размеры и структура яичников, количество, размеры и локализация миоматозных узлов, взаимоотношение их с крупными сосудами, шейкой и полостью матки), трехмерную эхографию и трехмерную энергетическую доплерографию (по Л.И. Титченко, 2006) для определения объема миоматозного узла и типа внутриопухолевого кровотока (центральный, периферический) с последующим расчетом индекса васкуляризации (VI – процентное содержание сосудистых элементов в исследуемой ткани), индекса кровотока (FI – интенсивность кровотока) и их соотношения – васкуляризационно-поточного индекса (VFI).

Морфологическое исследование миоматозных узлов. Полученный гистологический материал фиксировали в 10 % растворе холодного нейтрального формалина в течение 24 ч. После дегидратации материал заливали в высокоочищенный парафин с полимерными добавками (Richard-Allan Scientific, США) при температуре не выше 60°C. Из парафиновых блоков на ротационном микротоме Microm HM 325 с системой переноса срезов STS (Carl Zeiss, Германия) делали срезы ткани толщиной 5 мкм. Микроскопическое исследование проводили с использованием методики

серийных срезов. Срезы ткани помещали на предметные стекла и затем окрашивали по стандартным методикам гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование. Для дальнейшего иммуногистохимического исследования часть серийных парафиновых срезов помещали на покрытые адгезивом стекла Super Frost Plus (Menzel, Германия). Исследование проводили на депарафинированных и регидратированных срезах. При этом срезы подвергали так называемой тепловой индукции эпитопного возврата (HIER) для «демаскирования» антигенов, которую осуществляли путем погружения срезов ткани на стеклах в восстанавливающий буфер Target Retrieval Solution (DAKO, Дания) и прогреванием их в течение 15–20 минут в микроволновой печи Samsung CE 118KFR с учетом рекомендаций фирмы производителя антител. Эта процедура обеспечивает восстановление структуры антигенов перед иммуноокрашиванием. После блокирования неспецифического связывания белков протеиновым блоком (DAKO), а эндогенной пероксидазной активности – пероксидазным (DAKO) – наносили немеченые первичные антитела. Для визуализации гистологической структуры исследуемой ткани обработанные иммуногистохимические препараты докрашивали гематоксилином Майера. Далее окрашенные срезы заключали в канадский бальзам. В качестве положительного контроля использовалась ткань лимфатического узла. Стекла с негативным контролем инкубировались с жидкостью для разведения антител (DAKO) без использования первичных антител.

Изучение препаратов в проходящем свете проводили на исследовательском микроскопе Olympus AX70 (Япония) с цифровой видеокамерой Olympus DP50, соединенной с персональным компьютером. Микрофотографирование и морфометрическое изучение препаратов нами выполнено с использованием программы AnalySIS Pro 3.2 («SoftImaging», Германия) в соответствии с рекомендациями производителя программного обеспечения.

Учет позитивных реакций проводили по количеству клеток, которые отреагировали (выражали в процентах к общему количеству клеток на площади гистологического препарата), с учетом интенсивности окрашивания.

Оптическая интенсивность окрашивания определялась субъективно и имела 4 градации:

- 0 – отсутствие окрашивания,
- 1 – слабое окрашивание,
- 2 – окрашивание средней интенсивности,
- 3 – интенсивное окрашивание.

Процент положительно окрашенных клеток колебался от 0 до 100%.

Изучение уровня экспрессии рецепторов к эстрогенам- α и прогестерону в миоматозных узлах проводили иммуногистохимическим методом с использованием тест-систем «Pakocytomation En Vision» (США), HRP (пероксидазы хрена) по инструкциям фирмы. Уровень экспрессии рецепторов определяли при помощи полуколичественного индекса:

$$IRS = SI \times PP,$$

где IRS – индекс иммунореактивности, SI – оптическая интенсивность окрашивания, PP – процент позитивно окрашенных ядер.

Статистические методы исследования. Все результаты клинических наблюдений и лабораторных исследований были внесены в специально разработанную электронную базу данных. Статистическая обработка данных, корреляционный анализ, построение графиков и диаграмм были выполнены на персональном компьютере с использованием стандартного табличного редактора Excel и пакета прикладных программ STATISTICA 6.2 (StatSoft Inc., США).

Стандартная обработка вариационных рядов включала подсчет среднего значения и ошибки среднего с представлением данных в виде $M \pm m$. Качественные признаки представлены в виде абсолютного значения и относительного (%).

Сравнение качественных переменных осуществляли с помощью метода углового преобразования Фишера и, где было уместно, непараметрического χ^2 -критерия. Сравнительный анализ двух зависимых выборок (до и после лечения) проводили с использованием критерия углового преобразования Фишера.

Множественный корреляционный анализ проведен с помощью критерия согласия Пирсона (для количественных вариантов).

Оценку эффективности разработанного комплекса мероприятий проводили с применением статистических методов клинической эпидемиологии.

Экономическую эффективность предлагаемого метода консервативной миомэктомии рассчитывали методом суммарных затрат (согласно финансовой отчетности ДРЦОМД по состоянию на 20.03.2019).

2.3. Модификация операции консервативной миомэктомии при больших ее размерах и реабилитационные мероприятия у женщин репродуктивного возраста с миомой матки

Женщины репродуктивного возраста с миомой матки должны быть под диспансерным наблюдением, в рамках которого необходимо провести: а) оценку функции яичников, матки, щитовидной железы, надпочечников; б) обследование на урогенитальные инфекции) и условно-патогенную флору.

Первое достигается путем проведения базальной термографии (в течение 3-х менструальных циклов) и гормонального обследования (прогестерон, пролактин, эстрадиол, ФСГ, ЛГ, ДЭА-С, ТТГ, Т3 своб., Т4 своб.). При выявлении нарушений – их коррекция, консультация эндокринолога.

В случае выявления очагов инфекции при обследовании на урогенитальные инфекции и условно патогенную флору, проводится их санация.

Помимо вышеперечисленного, всем женщинам с миомой матки с целью определения локализации и размеров миоматозных узлов, а также типа внутриопухолевого кровотока должно быть проведено УЗИ с применением энергетической доплерографии (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Параметры внутриопухолевого кровотока

Параметры кровотока	Тип кровотока		Узлы, склонные к рецидивирующему росту
	Диффузный	Периферический	
VI	4,1–7,6	0,81–2,7	$\geq 8,0$
FI	37,7–48,9	24,5–31,4	$\geq 49,0$
VFI	0,13–0,16	0,03–0,07	$\geq 0,15$

Мероприятия, направленные на восстановление нарушенной репродуктивной функции женщин с миомой матки, должны проводиться комплексно и в следующей последовательности.

Во-первых, как было указано выше, тщательно должна быть проведена **диагностика** нарушений репродуктивной системы, исследование состояния эндометрия, а также количества, размеров и локализации миоматозных узлов, состояния придатков. На данном этапе необходимо обратить внимание на наличие и характер сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии (в том числе – функции щитовидной железы и надпочечников).

Во-вторых, необходима **предоперационная подготовка**, цель проведения которой – снижение риска как непосредственно хирургического вмешательства, так и послеоперационных осложнений. В рамках данного этапа все пациентки с миомой матки должны пройти УЗИ с применением доплерографии для уточнения информации о положении и размерах узла (узлов), а также параметров внутриопухолевого кровотока для определения его типа (диффузный или периферический).

Кроме того, за 1–1,5 часа до операции из локтевой вены пациентки вакутайнером производили забор крови в фирменную пробирку «plasmolifting», центрифугировали в течение 5 мин со скоростью 1200 оборотов в минуту. Под действием гравитации кровь разделялась на три слоя: верхний слой содержал плазму, обогащенную тромбоцитами (ОТП), средний слой представлен специальным гелем, который препятствовал возврату клеточных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов), которые, как более тяжелые клетки по сравнению с тромбоцитами, составляли третий слой. Образовавшуюся плазму собирали в стерильный шприц для проведения интраоперационного плазмолифтинга. Объем забираемой крови определялся исходя из предполагаемого объема операции.

Третий этап – **собственно миомэктомия**, которая должна быть проведена с соблюдением общепринятых принципов правильности выбора хирургического доступа, атравматичности техники, адекватности шовного материала, а также с применением инновационных технологий для укрепления послеоперационного рубца. Оперативное лечение производилось в первой фазе менструального цикла.

Для профилактики кровотечения применялась модифицированная тактика временной компрессии маточных сосудов на трех уровнях согласно Патенту № 2 565 841(RU) «Способ лечения и профилактики акушерских кровотечений» (Иванян А.Н. и соавт.), а именно осуществляли перевязку восходящей ветви маточной артерии выше внутреннего зева и яичниковой ветви маточной артерии непосредственно у углов матки с обеих сторон быстроссасывающимся шовным материалом (викрил-ретард, кетгут).

Дефект на матке с целью уменьшения ее деформации и для укрепления рубца (или нескольких рубцов) заполняли резецированной пряжей большого сальника пациентки, после чего накладывали викриловые швы.

Чтобы процессы регенерации в послеоперационной ране были запущены как можно скорее, нашим пациенткам мы применяли плазмолифтинг инъекционной формой ОТП. Стерильным шприцем с подготовленной до

операции ОТП, отступая на 0,5–1 см от края сформированного рубца на матке, вводили каждые 1–2 см с обеих сторон по 0,5–1,0 мл плазмы. ОТП не токсична и не иммунореактивна, за счет содержащихся в тромбоцитах факторов роста она ускоряет естественные механизмы заживления ран. Полное высвобождение факторов роста из тромбоцитов происходит в течение 1 часа, но синтез дополнительного количества факторов роста продолжается еще в течение 8 дней, после чего тромбоциты погибают [3, 6, 8, 14].

Помимо этого, с целью профилактики вскрытия полости матки во время консервативной миомэктомии в полость матки вводили катетер Фолея с раздутым баллоном. Пациенткам, у которых интраоперационно произошло вскрытие полости матки, с целью профилактики возникновения сепсиса в полость матки вводили дренаж-протектор.

И, наконец, четвертый этап – **комплекс послеоперационной реабилитации**, который предполагает назначение в течение 3–6 месяцев (в зависимости от типа кровоснабжения опухоли) блокаторов прогестероновых рецепторов (мифепристон 25 мг в сутки). При состоятельности рубца на матке (контроль методом УЗИ через 1, 2, 3 и 6 месяцев) и коррекции выявленных ранее гормональных нарушений – разрешено планировать беременность.

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МИОМОЙ МАТКИ

На I этапе на базе Донецкого республиканского центра охраны материнства и детства (ДРЦОМД) было проведено клиническое исследование. Под наблюдением находилось 150 небеременных пациенток репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров (диаметр доминантного узла (узлов) составлял 5 см и более), а также 40 соматически и гинекологически здоровых женщин, которые составили контрольную группу.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие одного или нескольких миоматозных узлов преимущественно интрамуральной локализации.
2. Диаметр доминантного узла – 5 см и более.
3. Репродуктивный возраст пациенток, репродуктивные планы в перспективе.
4. Информированное согласие на участие в исследовании, согласие на обследование и лечение согласно предлагаемой методике.

Пациенткам, включенным в исследование, было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза для определения размеров и локализации миоматозных узлов на УЗ-аппарате GE Voluson-730 Expert (США), оснащенный трехмерным конвексным датчиком для абдоминального и трансвагинального исследования.

Всем пациенткам проводилось общеклиническое и лабораторное обследование, оценка данных анамнеза, жалоб, изучался соматический и репродуктивный анамнез.

Общеклиническое обследование проводилось по общепринятой схеме: уточнялись и оценивались жалобы, время их появления, изучался анамнез, оценивалась сопутствующая экстрагенитальная патология. Особое внимание уделялось акушерско-гинекологическому анамнезу, как то: возраст менархе,

начало половой жизни, особенности менструальной и детородной функции, становление менструального цикла и характер его нарушений, гинекологические заболевания и ранее произведенные гинекологические операции, особенности послеоперационного периода.

Возраст пациенток с миомой матки колебался от 18 до 45 лет и составил в среднем $35,5 \pm 3,2$ года, в группе контроля данный показатель был в тех же пределах и составил $27,5 \pm 3,1$ года ($p < 0,05$). Распределение по возрасту женщин сравниваемых групп представлено следующим образом (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Распределение пациенток сравниваемых групп по возрасту

Возраст, лет	Пациентки с наличием миомы, n = 150		Контрольная группа, n = 40	
	n	%	n	%
До 20 лет	8	5,33	3	7,50
21–25 лет	14	9,33	5	12,50
26–30 лет	19	12,67*	14	35,00
31–35 лет	44	29,33	13	32,50
36–40 лет	54	36,00*	3	7,50
≥ 41 года	11	7,33	2	5,00

Примечание. * – достоверное различие показателей при $p < 0,05$ (метод углового преобразования Фишера).

Анализ заболеваемости пациенток с миомой показал, что все обследованные в течение жизни отмечали острые инфекции верхних дыхательных путей (грипп, ангина, аденовирусная инфекция), а хронические заболевания отмечала каждая третья (48 – 32,00%). Ревматизм, вирусные заболевания (паротит, ветряная оспа), хроническая герпесвирусная инфекция, аллергические проявления различного характера встречались с

различной частотой. Анемия была диагностирована практически у каждой третьей пациентки (51 – 34,00%). Патология желудочно-кишечного тракта встречалась в каждом четвертом случае (38 – 25,33%), а заболевания сердечнососудистой системы (артериальная гипертензия, варикозное расширение вен нижних конечностей, нейроциркуляторная дистония различного типа) – в два раза реже (19 – 12,67%). Частота заболеваний щитовидной железы (диффузный зоб, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит) превалировала среди эндокринной патологии (26 – 17,33%). Однако наиболее часто встречались нарушения липидного обмена (60 – 40,00%). У пациенток контрольной группы все вышеперечисленные показатели были существенно ниже ($p < 0,05$) (Рисунок 3.1).

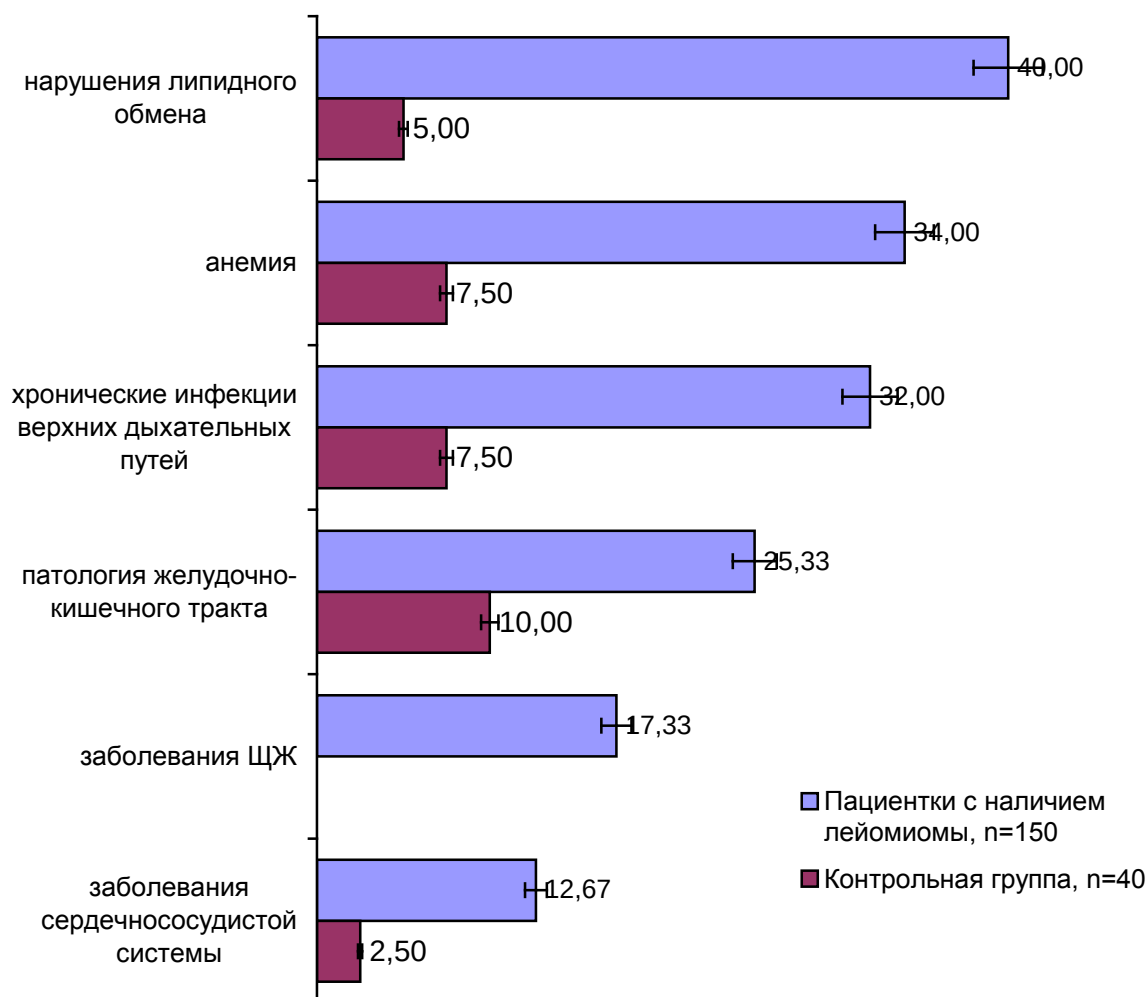


Рисунок 3.1 – Частота экстрагенитальной патологии у женщин сравниваемых групп (%)

Таким образом, экстрагенитальная патология, на фоне которой развивалась миома, была достаточно разнообразна, и этот факт необходимо учитывать в тактике прегравидарной подготовки.

Особое внимание было уделено изучению особенностей менструальной функции пациенток с миомой матки, у которых средний возраст менархе составил $13,25 \pm 1,92$ года (от 9 до 16 лет), что соответствовало показателю контрольной группы ($13,47 \pm 2,14$, $p > 0,05$). В возрасте до 9 лет менархе наступило у 4 (2,67%) пациенток, столько же – имели в анамнезе позднее менархе. Установление месячных в период до полугода регистрировалось у абсолютного большинства пациенток основной группы (138 – 92,00%), в 6% (9 пациенток) – в течение первых двух лет, тогда как в 2% (3 пациентки) – практически до дня операции менструальный цикл оставался нерегулярным (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Особенности становления менструальной функции у женщин сравниваемых групп

Показатель, ед.изм.	Пациентки с наличием миомы, n = 150	Контрольная группа, n = 40
Возраст менархе ($M \pm m$), лет	$13,25 \pm 1,92$	$13,47 \pm 2,14$
Менархе до 9 лет (абс. (%))	4 (2,67%)	1 (2,50%)
Менархе после 16 лет (абс. (%))	4 (2,67%)	1 (2,50%)
Установление МЦ до полугода (абс. (%))	138 (92,00%)	37 (92,50%)
Установление МЦ в течение двух лет (абс. (%))	9 (6,00%)	3 (7,50%)
МЦ не установился (абс. (%))	3 (2,00%)	0 (0,00%)

Примечание. Показатели не имели достоверно значимых различий при $p > 0,05$.

Установлено, что продолжительность менструации была от 2 до 8 дней и в среднем составила $5,74 \pm 1,92$ дня (в контрольной группе $5,17 \pm 1,97$, $p > 0,05$). Длительные, более 7 дней, менструации встречались в 15,33 % (23) случаев только у пациенток с миомой. В среднем менструальный цикл длился от 21 до 40 дней (соответственно, $28,20 \pm 2,40$ и $28,41 \pm 2,12$, $p > 0,05$), и у подавляющего большинства пациенток с миомой (в 132 случаях (88,00%)) был регулярным (группа контроля – 40 (100,00%), $p < 0,05$). Большая часть пациенток с миомой оценивали кровопотерю как умеренную (90 (60,00%) против 39 (97,50%) в контрольной группе, $p < 0,05$).

Важно отметить, что в группе женщин с миомой мено- и метроррагия отмечались у каждой второй и большинство из них – пациентки с анемией различной степени. Болезненные менструации отмечала каждая третья пациентка, причем, у 2/3 дисменорея возникла после обнаружения миомы матки (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Структура нарушений менструального цикла у женщин с миомой матки (абс., %)

Показатель	Пациентки с наличием миомы, n = 150		Контрольная группа, n = 40	
	n	%	n	%
НМЦ, в т.ч.:	135	90,00*	1	2,50
– Меноррагия, метроррагия	84	56,00*	0	0,00
– Дисменорея	48	32,00*	1	2,50
– Олигоменорея	3	2,00	0	0,00
Нарушения отсутствуют	15	10,00*	39	97,50

Примечание. * – достоверное различие показателей при $p < 0,05$

(метод углового преобразования Фишера).

На этапе клинического обследования пациенток с миомой обращали внимание на жалобы больных и данные анамнеза (Рисунок 3.2). Как правило, пациентки предъявляли по несколько жалоб, однако ведущими по частоте были нарушение менструального цикла (135 – 90,00%), учащенное мочеиспускание (120 – 80,00%) и болевой синдром (89 – 59,33%).

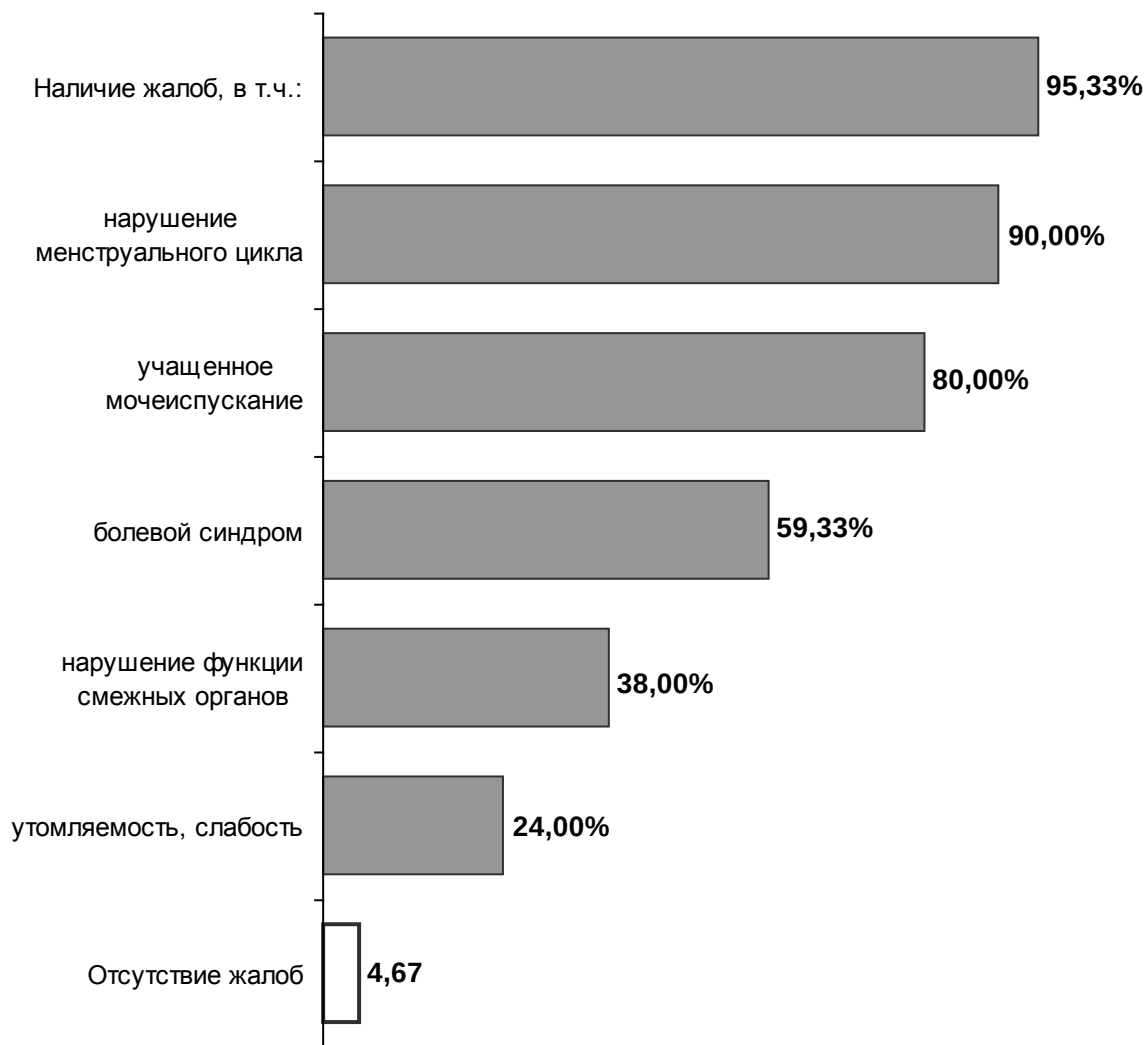


Рисунок 3.2 – Наличие, частота и характер жалоб пациенток с миомой матки

При анализе структуры гинекологических заболеваний было выявлено, что лишь у каждой пятой пациентки (20,00% (30)) миома матки встречалась изолированно, преимущественно она сочеталась с другими гинекологическими заболеваниями (Таблица 3.4). Воспалительные заболевания придатков матки различной этиологии и патология шейки матки наблюдались почти у каждой второй (соответственно 47,33 и 44,00%), кисты

яичников – у каждой пятой (22,67%), реже – гиперпластические процессы (18,00%) и эндометриоз различной локализации (15,33%). Эти данные позволяют предполагать общность некоторых звеньев патогенеза миомы и ряда других доброкачественных заболеваний матки и яичников. В группе пациенток с миомой матки наблюдался значительный удельный вес бесплодия – у каждой пятой, причем преобладало вторичное бесплодие (соответственно, 12,00 против 10,00%, $p < 0,05$).

Таблица 3.4 – Структура гинекологической патологии у пациенток сравниваемых групп (абс., %)

Гинекологические заболевания	Пациентки с наличием миомы, n = 150		Контрольная группа, n = 40	
	n	%	n	%
Миома матки без сопутствующей гинекологической патологии	30	20,00*	0	0,00
Хронические воспалительные заболевания придатков матки	71	47,33*	0	0,00
Нарушения менструального цикла	135	90,00*	1	2,50
Бесплодие:	33	22,00*	0	0,00
– первичное	15	10,00*	0	0,00
– вторичное	18	12,00*	0	0,00
Гиперпластические процессы эндометрия	27	18,00*	0	0,00
Эндометриоз	23	15,33*	0	0,00
Патология шейки матки	66	44,00*	1	2,50
Кисты яичников	34	22,67*	0	0,00
Заболевания молочных желез	9	6,00	0	0,00

Примечание. * – достоверное различие показателей при $p < 0,05$ (метод углового преобразования Фишера).

При сочетании миомы матки и других гинекологических заболеваний часто трудно определить, что играет приоритетную роль в этиологии бесплодия – миома либо сопутствующая патология.

При анализе хронологии возникновения миомы и бесплодия было выявлено, что длительность существования той и другой патологии на момент исследования варьировала от года до 15 лет, при этом, у 66,67% (22 из 33) пациенток беременность не наступала более 3-х лет, тогда как миома 3-летней давности и более наблюдалась в два раза реже – у 35,33% (53 из 150) пациенток (Рисунок 3.3).

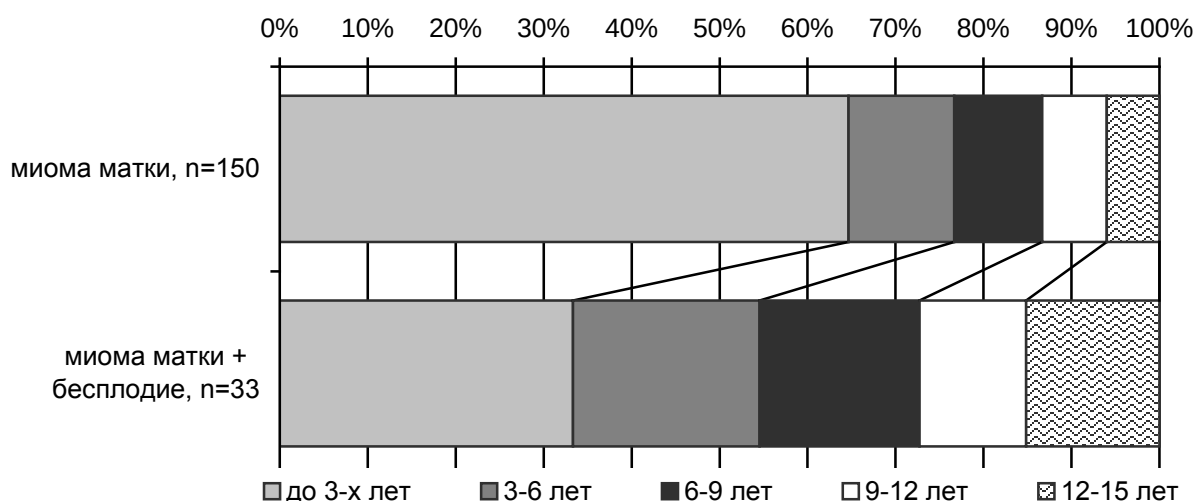


Рисунок 3.3 – Хронологическое сопоставление давности миомы матки и бесплодия у женщин основной группы (%)

При анализе факторов риска развития бесплодия миома матки, как единственная его причина, зарегистрирована в 9,09% (3 из 33) случаев, тогда как в подавляющем большинстве имело место сочетание с другими факторами риска развития бесплодия (Рисунок 3.4).

Так, из 33 пациенток с бесплодием у каждой второй (54,55%) были те или иные нарушения менструального цикла, у каждой третьей (33,33%) – нарушение функции щитовидной железы, с такой же частотой

регистрировались СПКЯ или кисты яичников, у каждой пятой (21,21%) – гиперплазия эндометрия, у каждой десятой (12,12%) – эндометриоз, у каждой четвертой (27,27%) – прерывание беременности в анамнезе.

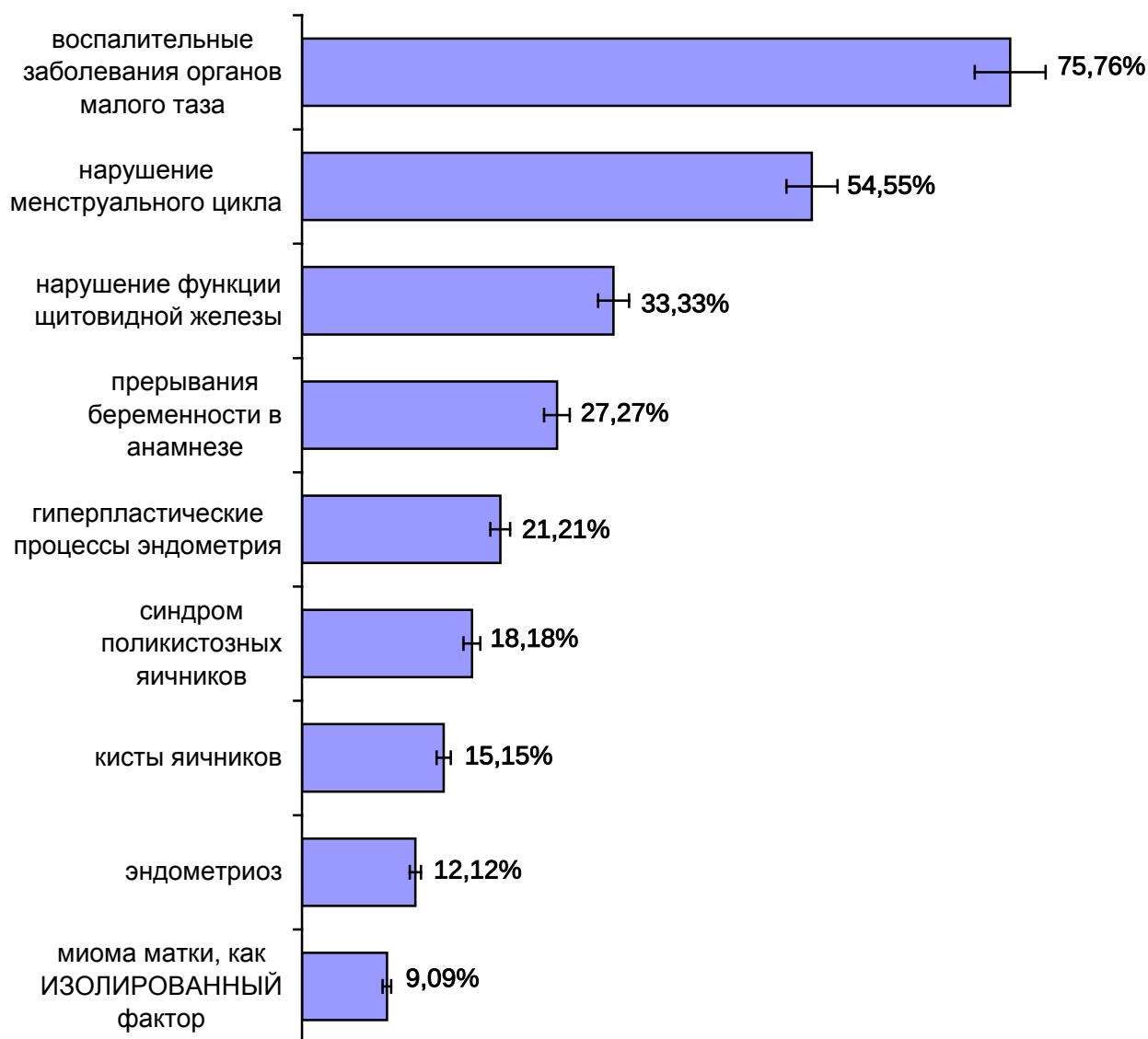


Рисунок 3.4 – Факторы риска развития бесплодия у женщин с миомой матки

Таким образом, у большинства пациенток, включенных в исследование, нарушение фертильности возникало в силу различных причин, существовавших задолго до выявления миомы матки, и она не являлась основной причиной бесплодия.

Наряду с оценкой данных анамнеза, жалоб, клинических показателей изучаемой патологии у женщин определяли содержание пролактина, эстрадиола и прогестерона, ТТГ, Т3 своб. и Т4 своб., АТ-ТПО.

Гормональное обследование проводилось в I фазу менструального цикла, за исключением исследования показателей прогестерона, которое проводили во II фазе.

При обследовании гормонального статуса при миоме больших размеров у женщин репродуктивного возраста выявлено, что в динамике менструального цикла показатели эстрадиола не имели статистически значимых различий с аналогичными показателями в группе контроля ($0,33 \pm 0,11$ против $0,31 \pm 0,06$ нмоль/л, $p > 0,05$), то же касается и показателя прогестерона у пациенток с миомой ($29,71 \pm 3,51$ против $33,11 \pm 2,77$ нмоль/л, $p > 0,05$) (Рисунок 3.5).

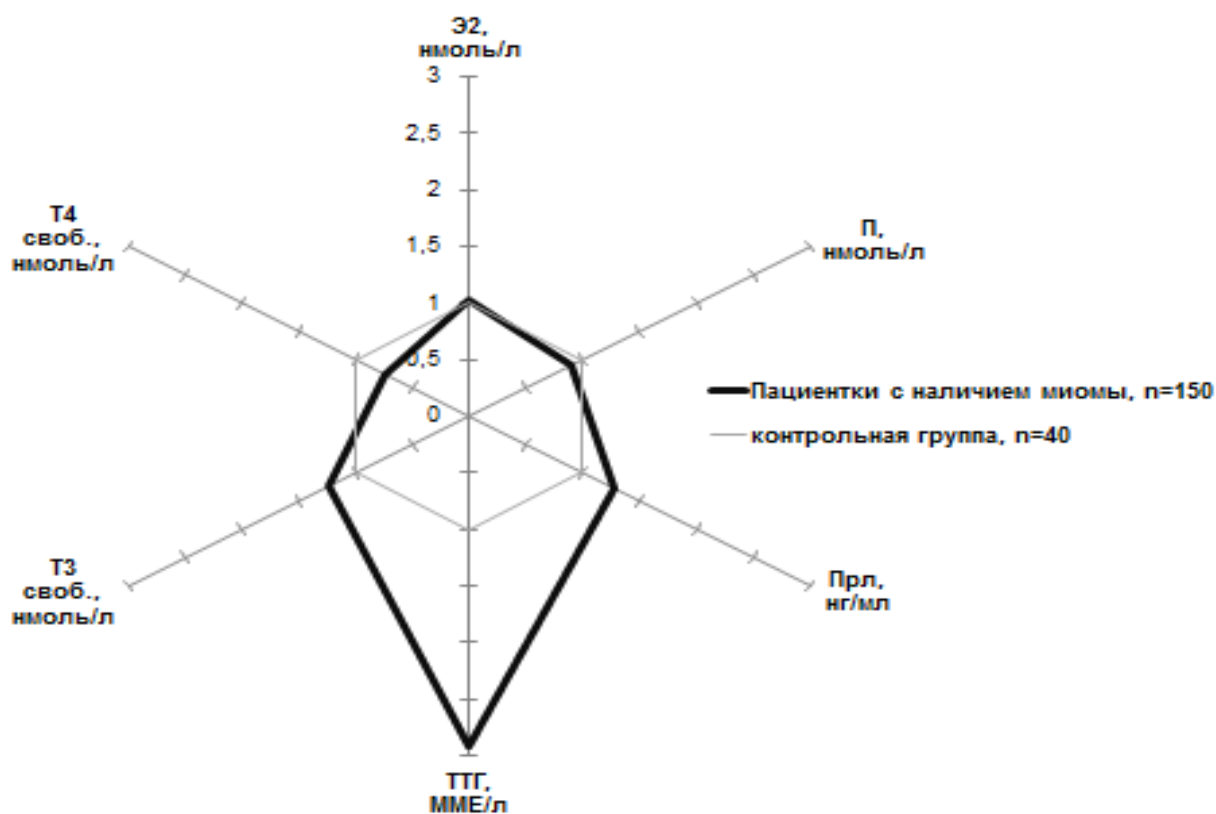


Рисунок 3.5 – Исходные показатели гормонов в сыворотке крови у пациенток с миомой матки относительно таковых у женщин контрольной группы

Уровень пролактина в периферической крови имел статистически значимые расхождения в сторону его увеличения (соответственно $14,21 \pm 1,82$ против $11,23 \pm 0,57$ нг/мл, $p < 0,05$).

Обследование функции щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста с миомой матки до проведения операции выявило достоверно значимые различия в соответствующих гормональных показателях. Так, показатель ТТГ $3,82 \pm 0,49$ ММЕ/л у них втрое превосходил нормальное значение $1,31 \pm 0,27$ ММЕ/л ($p < 0,05$). Т3 своб. у пациенток с миомой составил в среднем $4,28 \pm 0,68$ нмоль/л, что на 26% превышало показатель в контрольной группе $3,40 \pm 0,45$ нмоль/л ($p < 0,05$). Т4 своб., напротив, был существенно снижен почти на 40% ($12,40 \pm 1,56$ против $17,15 \pm 0,38$ нмоль/л, $p < 0,05$) (Рисунок 3.5).

Таким образом, проведенное гормональное обследование пациенток с миомой матки показало, что гормоны яичников (эстрадиол и прогестерон) не имели достоверно значимых различий с аналогичными показателями группы контроля, а трехкратное увеличение ТТГ свидетельствовало о нарушении функции щитовидной железы по типу гипотиреоза, которому сопутствует также выявленное нами функциональное повышение пролактина [9, 10, 11].

Необходимость дооперационной коррекции выявленных нарушений, в связи с вышеизложенным, становится очевидной, поскольку оперативное лечение в проводимом исследовании рассматривается исключительно в контексте комплексной реабилитации и подготовки к планируемой беременности.

На 10–12 и 21–22-й день менструального цикла проводили УЗИ с определением общих размеров матки, состояния эндометрия, миометрия и полости матки, размеров и структуры яичников, количества, размеров и локализации узлов, взаимоотношения узлов с крупными сосудами, шейкой и полостью матки; определением объема миоматозного узла (узлов) и типа

внутриопухолевого кровотока (диффузный, периферический) (подробно – см. раздел 4.2).

Восстановление нарушенной репродуктивной функции женщины с миомой матки – это комплекс мероприятий, включающих в себя точную диагностику, предоперационную подготовку, собственно миомэктомию, а также комплекс послеоперационной реабилитации.

На основании изучения объемного кровотока и доплерографии с использованием цветового доплеровского картирования, трехмерной эхо- и энергетической доплерографии был изучен тип кровотока в узлах миомы матки, в зависимости от которого пациентки с миомой были стратифицированы на две группы. Группа П (n = 82) – пациентки с периферическим типом кровотока, группа Д (n = 68) – пациентки с диффузным кровотоком (Рисунок 3.6).

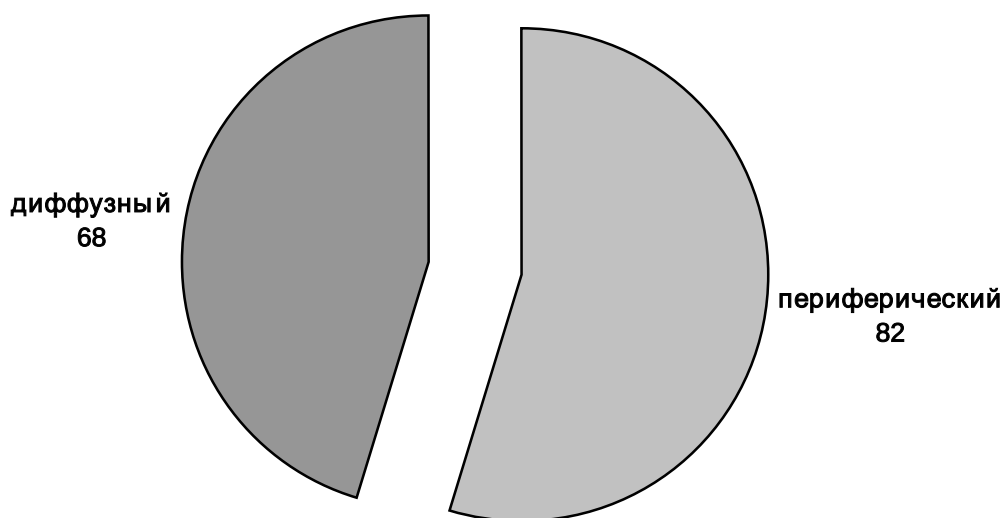


Рисунок 3.6 – Структура типа кровотока в узлах миомы у 150 пациенток с миомой матки

Объем матки до операции у пациенток с диффузным кровотоком в опухоли почти в 8 раз превосходил размеры органа у здоровых пациенток ($772,00 \pm 35,52$ против $102,80 \pm 6,40$ см³, $p < 0,05$), тогда как при

периферическом кровотоке эта разница была шестикратной ($685,40 \pm 30,30 \text{ см}^3$, $p < 0,05$).

Анализ менструальной функции пациенток сравниваемых групп показал, что возраст менархе и своевременность становления менструальной функции не имели сколь-нибудь значимой разницы с точки зрения типа кровотока в узлах (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Особенности становления менструальной функции у пациенток с миомой матки в зависимости от типа кровотока в опухоли

Показатель, ед.изм.		Группа П, n = 82	Группа Д, n = 68
Возраст менархе ($M \pm m$), лет		$13,18 \pm 1,47$	$13,44 \pm 1,70$
Менархе до 9 лет	абс.	1	3
	%	1,22	4,41
Менархе после 16 лет	абс.	2	2
	%	2,44	2,94
Установление МЦ до полугода	абс.	75	63
	%	91,46	92,65
Установление МЦ в течение двух лет	абс.	5	4
	%	6,10	5,88
МЦ не установился	абс.	2	1
	%	2,44	1,47

Примечание. Показатели не имели достоверно значимых различий при $p > 0,05$.

Был проведен детальный анализ основных жалоб, а также показателей соматического и репродуктивного статуса пациенток в зависимости от выявленного типа кровотока в опухоли (Таблица 3.6). Из представленных данных видно, что у подавляющего большинства пациенток с диффузным

типом кровотока в опухоли были жалобы на НМЦ, тазовую боль и учащенное мочеиспускание, тогда как у пациенток с периферическим типом кровотока они регистрировались достоверно реже ($p < 0,05$). Кроме того, если среди пациенток с диффузным типом кровотока в опухоли на слабость и повышенную утомляемость жаловалась каждая третья, то в группе с периферическим типом кровотока аналогичные жалобы предъявляла лишь каждая пятая ($p < 0,05$).

Таблица 3.6 – Жалобы пациенток с миомой матки в зависимости от типа кровотока в опухоли (абс., %)

Показатель	Группа П, n = 82		Группа Д, n = 68	
	п	%	п	%
Наличие жалоб, в т.ч.:	76	92,67	67	98,53*
– Нарушение менструального цикла	68	82,93	67	98,53*
– Учащенное мочеиспускание	57	69,51	63	92,65*
– Болевой синдром	36	43,90	53	77,94*
– Нарушение функции смежных органов	23	28,05	34	50,00*
– Слабость, быстрая утомляемость	15	18,29	21	30,88*
Отсутствие жалоб	6	7,33	1	1,47*

Примечание. * – различие показателей достоверно при $p < 0,05$.

Что касается нарушений менструального цикла у пациенток с разным типом кровотока в узлах, то имелись определенные различия как в частоте их выявления, так и в отношении структуры (Таблица 3.7). Хотя НМЦ в целом выявлялись у подавляющего большинства пациенток с миомой матки, достоверно чаще данная проблема регистрировалась у пациенток с диффузным типом кровотока в узлах ($p < 0,05$).

Таблица 3.7 – Структура нарушений менструальной функции у пациенток с миомой матки в зависимости от типа кровотока в опухоли (абс., %)

Показатель	П, n = 82		Д, n = 68	
	n	%	n	%
Нарушения менструальной функции, в т.ч.:	68	82,93	67	98,53*
– Меноррагия, метроррагия	43	52,44	41	60,29*
– Дисменорея	23	28,05	25	36,76*
– Олигоменорея	2	2,44	1	1,47
Нарушения отсутствуют	14	17,07	1	1,47*

Примечание. * – различие показателей достоверно при $p < 0,05$.

Проведенный анализ гинекологического анамнеза женщин сравниваемых групп позволил выявить определенные тенденции в структуре гинекологической патологии в зависимости от типа кровотока в узлах.

Как при периферическом, так и при диффузном типе кровотока в опухоли, ведущими были воспалительные заболевания органов малого таза (52,44 и 54,41% соответственно, $p > 0,05$), в каждом пятом случае – бесплодие (20,73 и 23,53%, $p > 0,05$), гиперплазия эндометрия (19,51 и 16,18%, $p > 0,05$). Согласно данным анамнеза, структура гинекологических заболеваний у женщин с разным типом кровотока в опухоли не имела достоверно значимых различий, за исключением показателя частоты эндометриоза, который чаще регистрировался при диффузном типе кровотока (10,98 и 20,59% соответственно, $p < 0,05$) (Таблица 3.8).

При анализе экстрагенитальной патологии, согласно анамнестическим данным, у женщин с миомой матки выявлено, что анемия достоверно чаще встречалась у пациенток с диффузным кровотоком, что, очевидно, связано с более высокой частотой у них мено- и метроррагий. Хронический тонзиллит регистрировался в каждом третьем случае, у каждой второй пациентки были нарушения липидного обмена с развитием метаболического синдрома

($p > 0,05$). Что касается заболеваний щитовидной железы, то несколько чаще они имели место у пациенток с диффузным кровотоком в опухоли ($p < 0,05$).

Таблица 3.8 – Структура гинекологической заболеваемости и экстрагенитальной патологии у пациенток с миомой матки по данным анамнеза (абс., %)

Показатели	П, n = 82		Д, n = 68	
	n	%	n	%
Гинекологическая патология:				
Изолированные формы фибромиомы	13	15,85	17	25,00*
Хронические воспалительные заболевания придатков матки	39	47,56	32	47,06
Эндометриоз	9	10,98	14	20,59*
Кисты яичников	18	21,95	16	23,53
Поликистоз яичников	13	15,85	10	14,71
Гиперплазия эндометрия	12	14,63	15	22,06*
Бесплодие	17	20,73	16	23,53
Экстрагенитальная патология:				
Заболевания щитовидной железы	12	14,63	14	20,59*
Хронический тонзиллит	25	30,49	23	33,82
Нарушения липидного обмена с развитием метаболического синдрома	32	39,02	28	41,18
Заболевания сердечнососудистой системы	10	12,20	9	13,24
Анемия	24	29,27	27	39,71*

Примечание. * – различие показателей достоверно при $p < 0,05$.

Изучение гормональных показателей в контексте типа кровотока в опухоли выявило тенденции, указывающие на связь гормонального статуса и особенностей кровоснабжения миомы (Рисунок 3.7).

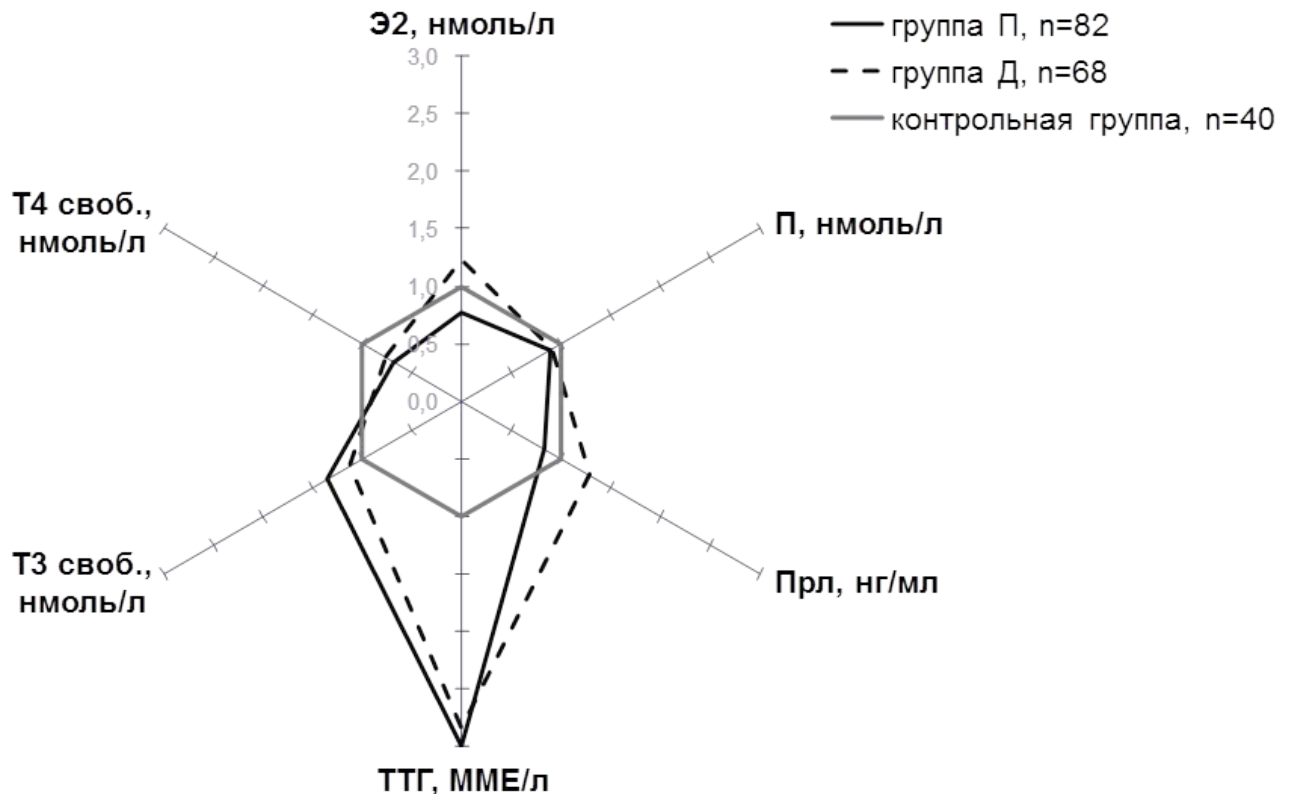


Рисунок 3.7 – Исходные показатели гормонов в сыворотке крови у пациенток с диффузным и периферическим типом кровотока в узлах миомы относительно гормонального статуса женщин контрольной группы

Так, показатель эстрадиола при диффузном кровотоке статистически значимо превосходил аналогичный показатель при периферическом, но был в пределах нормальных значений (соответственно $0,38 \pm 0,05$, $0,24 \pm 0,06$ против $0,31 \pm 0,06$ нмоль/л). Хотя показатель прогестерона в сравниваемых группах был практически идентичным, у пациенток с периферическим кровотоком он был меньше, чем у женщин контрольной группы ($p < 0,05$).

Что касается повышенного уровня пролактина в группе женщин с миомой, то при детальном рассмотрении данного показателя с точки зрения особенностей кровоснабжения опухоли было выявлено, что при диффузном кровотоке он был выше, чем при периферическом, существенно отличаясь от показателя в контрольной группе ($p < 0,05$).

Особый интерес вызывают показатели ТТГ и свободные фракции Т3 и Т4 при различном типе кровотока в опухоли. Согласно полученным данным, трехкратное превышение ТТГ нормальных показателей было характерно для обоих типов кровотока, однако и между группами была достоверно значимая разница (15%, $p < 0,05$).

Показатель свободной фракции трийодтиронина в сыворотке крови также имел достоверные различия при разных типах кровоснабжения миомы. Так, хотя у пациенток с диффузным кровотоком в опухоли Т3 своб. был достоверно меньше, чем при периферическом, он превышал показатель в контрольной группе на 12% ($p < 0,05$). Т4 своб. был снижен при обоих вариантах кровотока в опухоли, однако при периферическом кровоснабжении это снижение было максимальным и достигало 32% от нормального значения ($p < 0,05$).

Безусловно, описанные особенности диктуют необходимость проводить лечебные и реабилитационные мероприятия с учетом выявленных нарушений и в связи с типом кровотока в опухоли.

Принимая во внимание связь некоторых показателей клинической характеристики пациенток с типом кровотока, была проведена слепая рандомизация этих пациенток в основную и группу сравнения, дабы исключить вероятность неравномерного распределения этих пациенток в группы с различной тактикой ведения данных пациенток. Так, основную группу (I) составили 75 женщин с наличием миомы, которым дооперационная подготовка и оперативное лечение, а также послеоперационная реабилитация были проведены по разработанной программе – 33 пациентки с диффузным и 42 с периферическим типом кровотока. 75 пациенток группы сравнения были представлены соответственно 35 и 40 пациентками с диффузным и периферическим кровотоком, им дооперационная подготовка и оперативное лечение проводились согласно утвержденному протоколу МЗ.

Таким образом, рандомизация групп обследуемых пациенток после их стратификации по типу кровотока позволяет исключить вероятность влияния типа кровотока в опухоли на результаты в целом и определить преимущества внедрения разработанной программы (см. Раздел 2.1).

В дальнейшем необходимо было установить отсутствие различий в клинико-лабораторных показателях пациенток групп с различным подходом к лечению до его начала и до проведения реабилитационных мероприятий по предложенной методике, что является методологически обоснованным подходом к решению поставленных в работе задач.

Основными жалобами у подавляющего большинства женщин изучаемых групп были нарушение менструального цикла и учащенное мочеиспускание, а также наличие тазовых болей, нарушение функции смежных органов – около 40% случаев, слабость и повышенная утомляемость – в каждом четвертом случае (Таблица 3.9).

Природа болевого синдрома до конца не изучена, но возможно, что его появление связано с растяжением висцеральной брюшины, покрывающей матку, и сдавлением нервных окончаний растущими миоматозными узлами.

Таблица 3.9 – Основные жалобы пациенток основной и группы сравнения (абс., %)

Основные жалобы	Группа I, n = 75		Группа II, n = 75	
	абс.	%	абс.	%
Нарушение менструального цикла	67	89,33	68	90,67
Учащенное мочеиспускание	60	80,00	60	80,00
Тазовые боли	45	60,00	44	58,67
Нарушение функции смежных органов	29	38,67	28	37,33
Слабость, быстрая утомляемость	19	25,33	17	22,67

Примечание. Показатели в сравниваемых группах не имели между собой достоверно значимых расхождений при $p > 0,05$.

У пациенток с миомой среди перенесенных экстрагенитальных заболеваний чаще всего регистрировались нарушения жирового обмена с развитием метаболического синдрома, хронический тонзиллит, сердечнососудистые заболевания, анемия, а также заболевания щитовидной железы. Между группами достоверно значимых различий не выявлено ($p > 0,05$) (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Некоторые данные соматического и гинекологического анамнеза женщин сравниваемых групп (абс., %)

Показатель	Группа I, n = 75		Группа II, n = 75	
	абс.	%	абс.	%
Заболевания щитовидной железы	13	17,33	13	17,33
Хронический тонзиллит	25	33,33	23	30,67
Нарушение жирового обмена	31	41,33	29	38,67
Сердечнососудистые заболевания	10	13,33	9	12,00
Анемия	27	36,00	24	32,00
НМЦ	67	89,33	68	90,67
Бесплодие I	8	10,67	7	9,33
Бесплодие II	9	12,00	9	12,00
Гиперпластические процессы эндометрия	14	18,67	13	17,33
Эндометриоз	11	14,67	12	16,00
Воспалительные заболевания придатков матки	37	49,33	34	45,33
Патология шейки матки	35	46,67	31	41,33
Кисты яичников	18	24,00	16	21,33
Заболевания молочных желез	3	4,00	6	8,00
Изолированные формы фибромиомы	14	18,67	16	21,33

Примечание. Показатели в сравниваемых группах не имели между собой достоверно значимых расхождений при $p > 0,05$.

Наряду с вышеперечисленной патологией, выявлен довольно высокий процент и широкий спектр гинекологических заболеваний, причем между сравниваемыми группами не было достоверно значимых различий.

Так, нарушение менструального цикла в основной и группе сравнения отмечалось с одинаково высокой частотой – соответственно 89,33 и 90,67%. Воспалительные заболевания придатков матки – почти у каждой второй пациентки в каждой из сравниваемых групп – 49,33 и 45,33%, бесплодие I было в каждом десятом случае, несколько чаще – бесплодие II (по 12,00 %)). Изолированные формы фибромы матки встречались в каждом пятом случае (соответственно 18,67 и 21,33%, $p > 0,05$).

Отсутствие статистически достоверных различий в вышеперечисленных показателях между группами свидетельствует о методологически верном подходе к распределению пациенток в сравниваемые группы.

Серьезным сдерживающим фактором при проведении миомэктомии являются большие размеры миомы, большое количество узлов и преимущественно интерстициальная их локализация, поскольку возрастает вероятность повышенной кровопотери, травматизации матки, развитие спаечного процесса.

Согласно проведенному УЗИ, у пациенток было выявлено от 1 до 10 и более узлов (Таблица 3.11). Максимальное число узлов, которое было удалено у одной пациентки, составило 37, причем это не повлияло на возможность наступления беременности.

У каждой второй пациентки был обнаружен 1 узел, 2-а узла – у каждой пятой-шестой, также приблизительно у каждой пятой пациентки визуализировалось до 9 узлов, и в единичных случаях их количество достигало 10 и более. Таким образом, как видно из представленных в Таблице 3.11 данных, и по данному критерию статистически значимых различий между группами пациенток выявлено не было.

Таблица 3.11 – Количество выявленных крупных узлов у пациенток сравниваемых групп по данным УЗИ (абс., %)

Количество узлов	Группа I, n = 75		Группа II, n = 75	
	абс.	%	абс.	%
1	38	50,67	36	48,00
2	13	17,33	15	20,00
3–4	6	8,00	4	5,33
5–9	14	18,67	13	17,33
10 и более	4	5,33	7	9,33

Примечание. Показатели в сравниваемых группах не имели между собой достоверно значимых расхождений при $p > 0,05$.

Что касается объема матки, то этот показатель также не имел достоверно значимой разницы между основной и группой сравнения (соответственно $722,10 \pm 40,90$ и $695,80 \pm 54,50$ см³, $p > 0,05$), в то же время более чем семикратно превышая показатель в контрольной группе ($102,80 \pm 6,40$ см³, $p < 0,05$).

Таким образом, комплексный анализ проведенных исследований подтвердил современные литературные данные о тенденции к «омоложению» возникновения миомы у женщин репродуктивного возраста.

К факторам риска развития миомы матки можно отнести хронические инфекции носоглотки, сердечнососудистую патологию, патологию щитовидной железы и обменно-эндокринные заболевания.

Как правило, нарушения менструальной и репродуктивной функции у пациенток с миомой сочетались с гинекологическими заболеваниями, что могло стать причиной бесплодия и невынашивания беременности. Миома матки, как единственная и изолированная причина бесплодия, встречалась лишь в 9,09% случаев, тогда как в подавляющем большинстве имело место ее сочетание с другими гинекологическими заболеваниями.

Представляется важным, что у пациенток с диффузным кровотоком в миоматозных узлах частота соматической и гинекологической патологии выше, чем при периферическом типе кровоснабжения опухоли, поскольку это может служить обоснованием персонифицированного подхода к лечению этих женщин в периоперационном периоде.

ГЛАВА 4

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИОМАТОЗНЫХ УЗЛОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МИОМОЙ МАТКИ

4.1. Показатели трехмерной эхографии и доплерографии миоматозных узлов у обследованных пациенток

Всем пациенткам с миомой матки ($n = 150$) было проведено ультразвуковое исследование опухоли, которое показало преобладающий интрамуральный рост (64 (42,67%)) при относительно одинаковой частоте субсерозно-интерстициального (45 (30,00%)) и субмукозно-интерстициального (41 (27,33%)) характера роста миоматозных узлов (Рисунок 4.1). Рассматриваемые в данном исследовании узлы были 2–5 типов согласно классификационной системе миом (FIGO, 2015) (т.н. «гибридные миомы»).

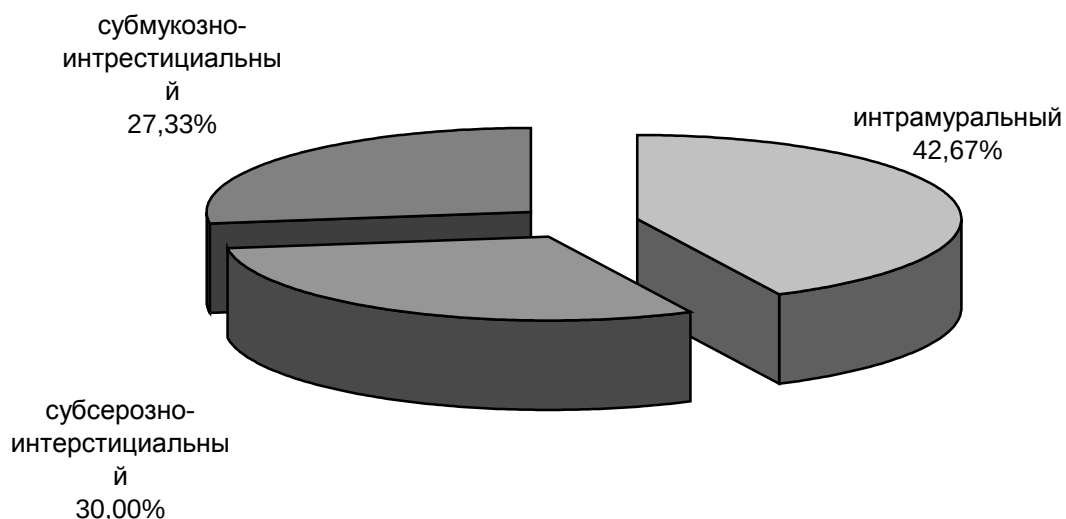


Рисунок 4.1 – Структура характера роста миоматозных узлов у 150 пациенток с миомой матки

Что касается особенностей расположения миоматозных узлов в изучаемой группе, то в каждом третьем случае (49 (32,67%)) это была передняя стенка, в каждом пятом – задняя стенка (34 (22,67%)), дно (33 (22,00%)) или область перешейка (30 (20,00%)). Лишь в 4 случаях (2,67%) узлы были расположены межсвязочно (Рисунок 4.2).

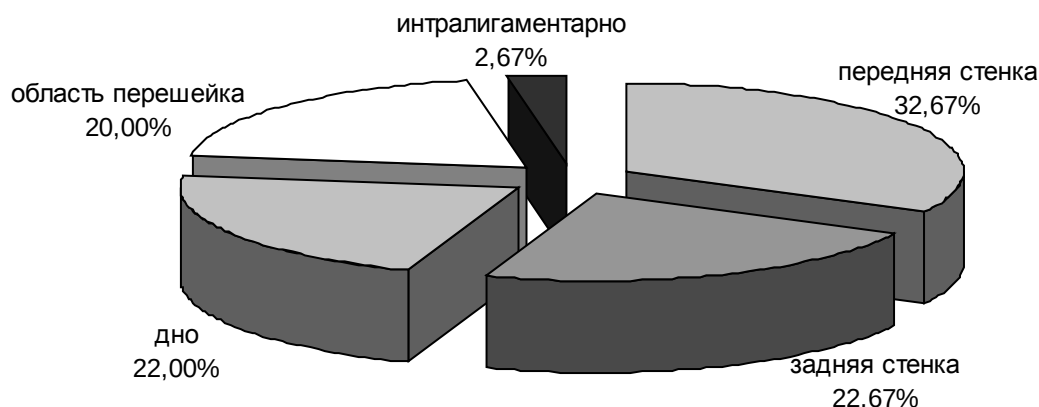


Рисунок 4.2 – Структура локализации миоматозных узлов у 150 пациенток с миомой матки

С целью исследования ультразвуковых параметров миоматозных узлов у женщин репродуктивного возраста с миомой матки, которое включало определение типа внутриопухолевого кровотока, гистохимических показателей, в том числе – гистологический тип миоматозного узла, изучаемая группа пациенток с миомой была стратифицирована в зависимости от типа кровотока в узлах миомы: группа П (n = 82) – пациентки с наличием периферического кровотока, группа Д (n = 68) – с диффузным кровотоком в миоматозном узле.

Исследование пациенток в группах П и Д было проведено для выявления взаимосвязи ультразвуковых показателей с гистологическим строением опухоли, с экспрессией прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в узлах опухоли и уточнения основных патогенетических

аспектов развития миомы матки и разработки лечебно-профилактических мероприятий.

С целью определения оптимального объема хирургического вмешательства и последующей реабилитации в рамках прегравидарной подготовки большое значение имела дооперационная комплексная ультразвуковая диагностика, которая включала топографию миоматозного узла (узлов), определение диаметра и структурных особенностей опухоли, тип кровоснабжения (диффузный / периферический), толщину интактного миометрия.

Что касается объема матки, то он не зависел от типа кровоснабжения опухоли и превосходил показатель в контрольной группе в 7 раз ($714,88 \pm 41,20$ против $102,80 \pm 6,40 \text{ см}^3$, $p < 0,05$).

Данные о характере роста и локализации миоматозных узлов по данным комплексного УЗИ представлены в Таблицах 4.1 и 4.2. Так, у каждой четвертой пациентки с диффузным типом кровотока определялось атипичное расположение узлов, тогда как при периферическом типе кровотока такие узлы встречались в два раза реже ($p < 0,01$) (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Локализация миоматозных узлов по данным УЗИ в группах пациенток с различным типом кровотока в опухоли (абс., %)

Локализация	Группа Д, n = 68		Группа П, n = 82	
	n	%	n	%
Передняя стенка	15	22,06	34	41,46*
Задняя стенка	8	11,76	26	31,71*
Дно	22	32,35	11	13,41*
Область перешейка	20	29,41	10	12,20*
Интралигаментарно	3	4,41	1	1,22

Примечание. * – различие показателей достоверно при $p < 0,01$.

Характер роста узлов в обеих группах также был различен: у пациенток группы Д в полтора раза чаще регистрировался интрамуральный рост опухоли и почти в полтора раза реже – субсерозно-интерстициальный, нежели у пациенток с периферическим типом кровотока в опухоли ($p < 0,01$). Субмукозно-интерстициальный рост узла практически с одинаковой частотой регистрировался в обеих группах ($p > 0,05$) (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Характер роста миоматозных узлов по данным УЗИ в группах пациенток с различным типом кровотока в опухоли (абс., %)

Характер роста	Группа Д, n = 68		Группа П, n = 82	
	п	%	п	%
Интрамуральный	35	51,47	29	35,37*
Субсерозно-интерстициальный	15	22,06	30	36,59*
Субмукозно-интерстициальный	18	26,47	23	28,05

Примечание. * – различие показателей достоверно при $p < 0,01$.

Поскольку тип кровотока в миоматозных узлах определяет их количество, то можно предположить, что это может оказывать влияние на происходящие в них качественные и количественные изменения (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Количество выявленных на УЗИ миоматозных узлов у пациенток исследуемых групп с разным типом кровотока в опухоли (абс., %)

Количество узлов	Всего, n = 150		Группа Д, n = 68		Группа П, n = 82	
	п	%	п	%	п	%
1	74	49,33	25	36,76	49	59,76*
2	28	18,67	16	23,53	12	14,63*
3–4	10	6,67	6	8,82	4	4,88
5–9	27	18,00	15	22,06	12	14,63*
10 и более	11	7,33	6	8,82	5	6,10

Примечание. * – различие показателей достоверно при $p < 0,01$.

Ультразвуковые данные в пользу деструкции узла наблюдались у 3 (4,41%) пациенток в группе с диффузным типом кровотока, что было статистически значимо реже, чем у пациенток с периферическим типом кровотока (27 (32,93%, $p < 0,01$). Ишемические изменения при диффузном кровоснабжении миоматозных узлов были выявлены у 6 (8,82%) пациенток, и в два с половиной раза чаще при периферическом типе кровотока – у 21 (25,61%, $p < 0,01$) пациентки.

4.2. Ультразвуковые показатели внутриопухолевого кровотока в миоматозных узлах и их взаимосвязь с гистологическим строением опухоли у женщин репродуктивного возраста

Ультразвуковое исследование объемных образований внутренних половых органов, как правило, ограничивается рутинной эхографией. Вместе с тем, использование цветового доплеровского картирования, трехмерной эхо- и энергетической доплерографии позволяет не только предугадать интенсивность роста миоматозного узла, оценив особенности его структуры и кровоснабжения, но и определиться с оптимальной тактикой оперативного лечения и оценить его эффективность в последующем.

В проведенном при помощи цветного доплеровского картирования, трехмерной эхо- и энергетической доплерографии исследовании еще до оперативного вмешательства было выявлено, что миоматозные узлы имели различный тип кровотока. Удаленные миоматозные узлы были подвергнуты морфологическим методам исследования, результаты которых анализировали в контексте вида кровоснабжения миоматозных узлов (Таблица 4.4, Рисунок 4.3-4.10).

Таблица 4.4 – Соответствие результатов доплерографического исследования различных типов кровотока в узле миомы ее морфологическому строению у пациенток сравниваемых групп (абс., %)

Тип васкуляризации миоматозного узла	Морфологическая форма	n	%
Группа П – периферический кровоток, n = 82	Простая миома матки	39	47,56
	Миома матки с деструктивными изменениями узла	43	52,44
Группа Д – диффузный кровоток, n = 68	Пролиферирующая миома матки	68	100,00

Изучение особенностей васкуляризации миомы матки больших размеров у пациенток с периферическим и диффузным кровотоком в узлах с сопоставлением данных трехмерной доплерографии и морфологического исследования показало, что периферическому типу кровотока соответствует простая миома матки и миома матки с деструктивными изменениями узла различной степени (Рисунок 4.3–4.6).

Морфологические особенности при деструктивных изменениях в опухоли у 43 (52,44%) пациенток с периферическим типом кровотока в опухоли характеризовались гиалинозом, большим количеством экстазированных сосудов, заполненных кровью и некротической тканью (Рисунок 4.3). В узлах были обнаружены очаги некроза и некробиоза – от незначительных до субтотальных, – а также выраженный отек с кистозной дегенерацией. Гиалиноз, выявленный при исследовании, обусловлен нарушением кровообращения.

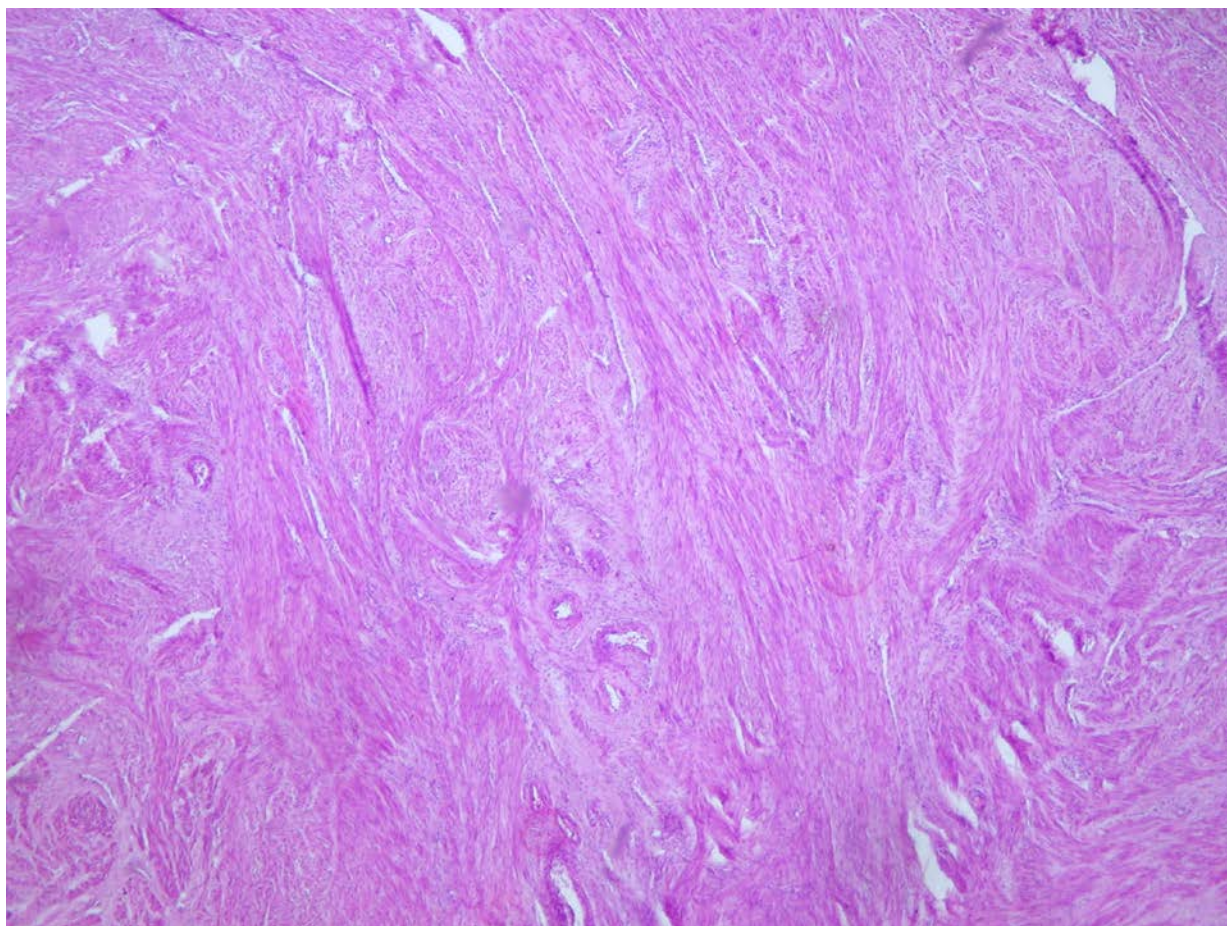


Рисунок 4.3 – Миома с деструктивными изменениями узла, состоит из разнонаправленных хаотично переплетающихся между собой удлинённых клеток и волокон. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Что касается простого типа миомы без дистрофических изменений у 39 (47,56%) пациенток, то он характеризовался наличием в мышечных клетках эозинофильной цитоплазмы. В строме, представленной соединительной тканью, наблюдалось различное количество фибробластов и степень гиалиноза. Зоны роста – скудные, небольших размеров, со сниженным кровотоком. Сосуды расположены по периферии опухолевого узла, крупного калибра, тогда как в центре узла – небольшое количество сосудов капиллярного типа (Рисунок 4.4).

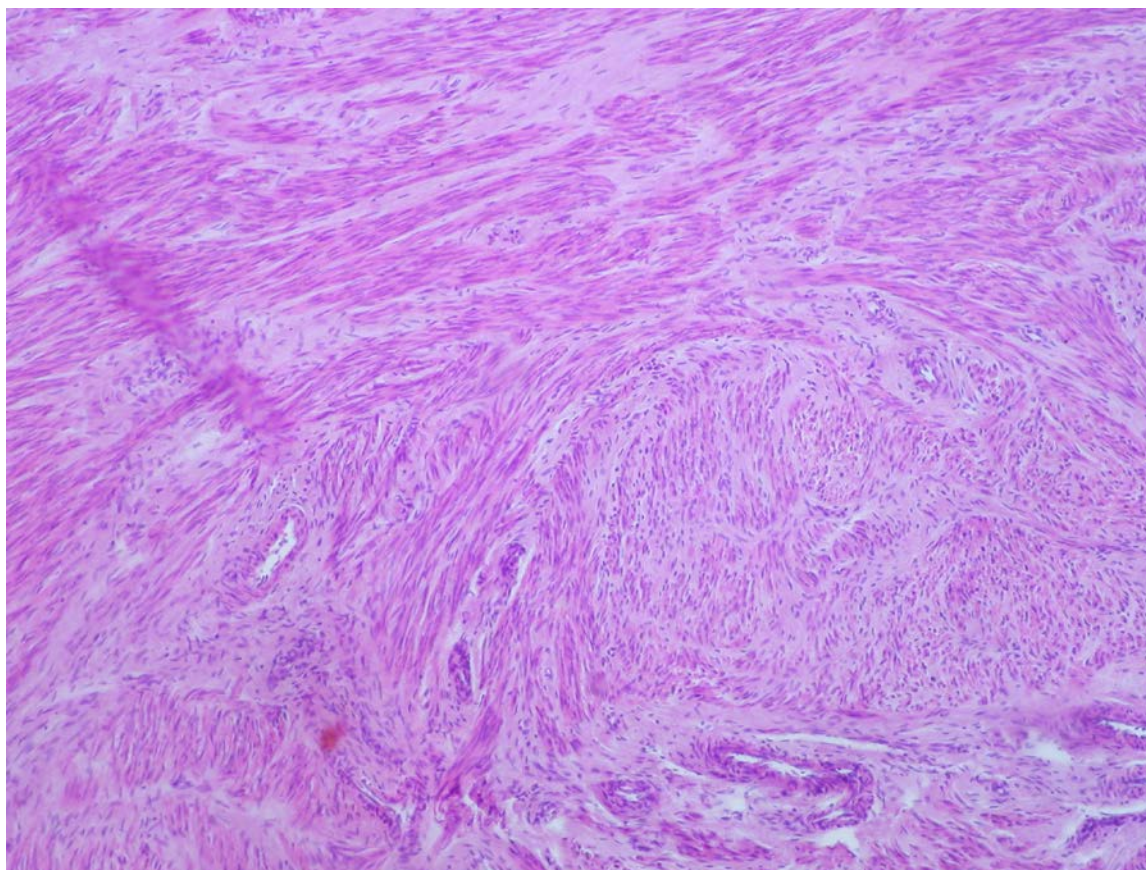


Рисунок 4.4 – Простая миома, клеточный полиморфизм не выражен, фигуры митозов на светооптическом уровне не определяются. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

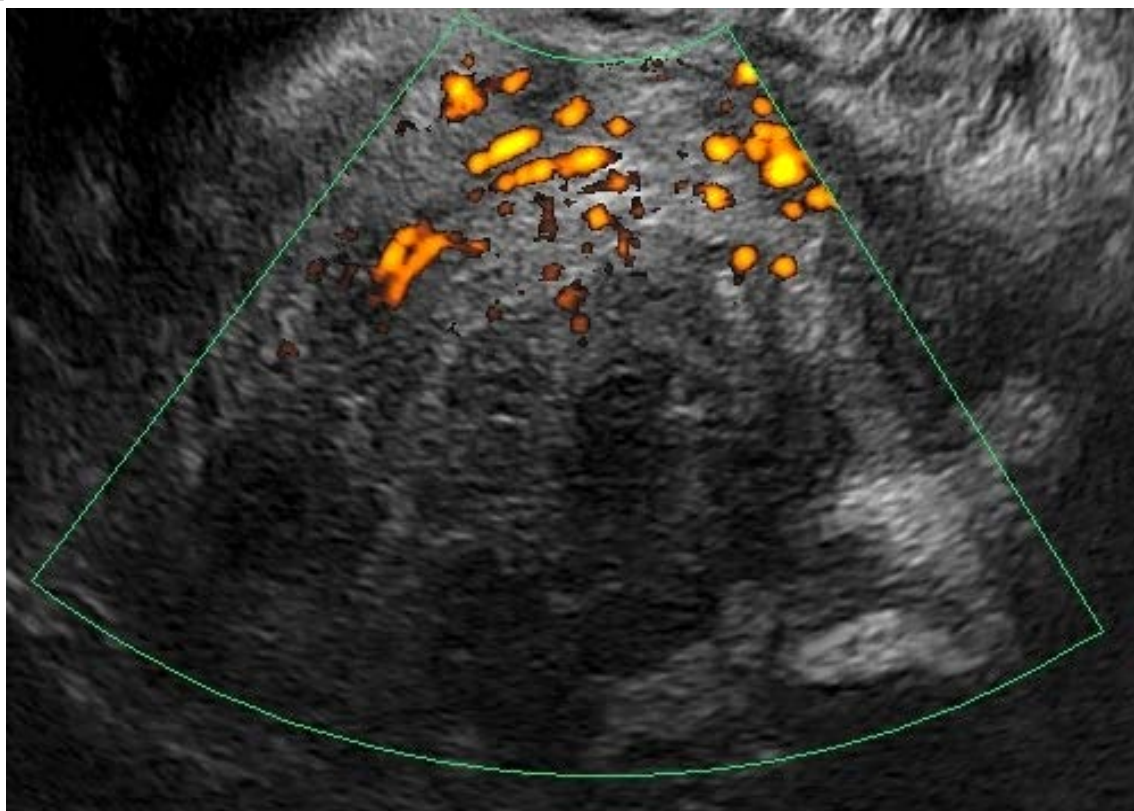


Рисунок 4.5 – Пациентка К., 33 года. УЗ доплерометрическое исследование трехмерным датчиком. Периферический кровоток в миоматозном узле

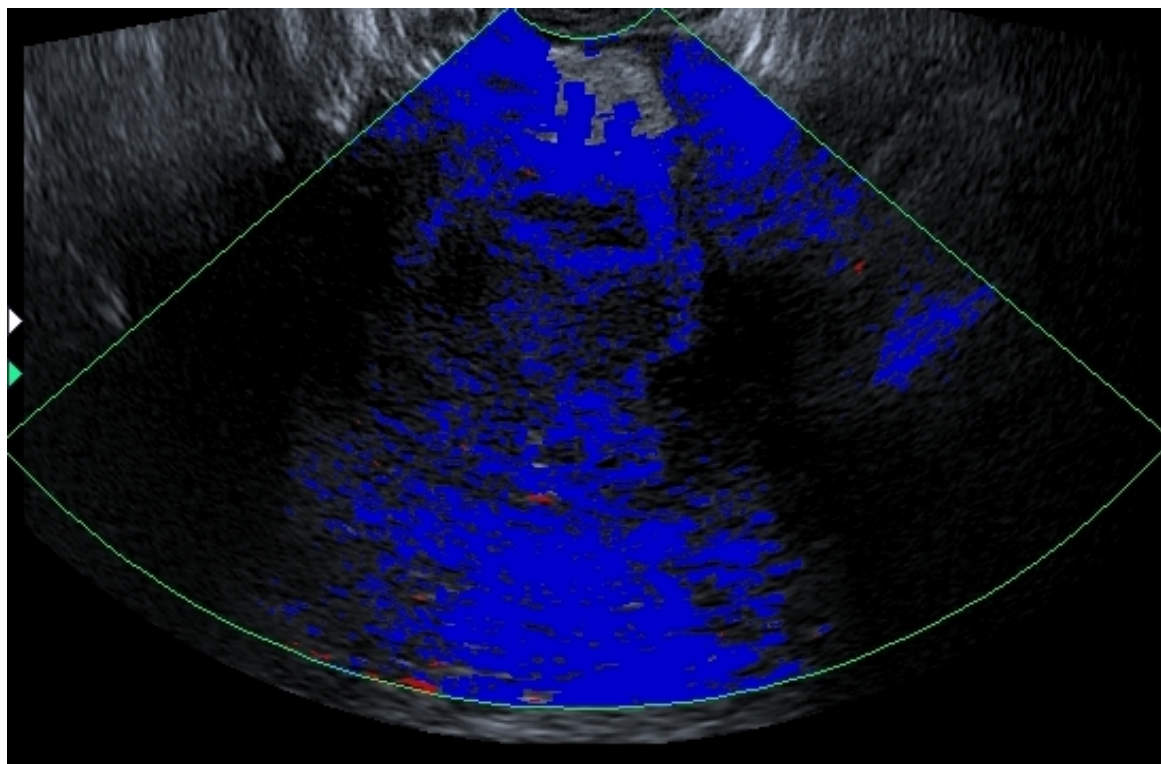


Рисунок 4.6 – Пациентка Л., 27 лет. УЗ доплерометрическое исследование трехмерным датчиком. Деструктивные изменения при периферическом кровотоке в миоматозном узле

У пациенток с диффузным внутриопухолевым кровотоком (группа Д, $n = 68$), напротив, выявлялись миоматозные узлы с высокой пролиферативной активностью, что выражалось в большом количестве митозов, в 2–3 раза превышающих аналогичный показатель в миоматозных узлах простого типа (Рисунок 4.7).

Паренхима преобладала над стромой, зоны роста были многочисленными и активными, кровоток в опухоли – как в узлах, так и в миометрии вокруг пролиферирующих узлов – был более выраженным, что определялось увеличением количества капилляров (Рисунок 4.7–4.10).

В пролиферирующих миомах – в отличие от простых миом – регистрировалась максимальная активность ангиогенеза. Для них характерна чрезвычайно развитая клеточная структура с относительно униформными ядрами клеток. Наблюдаемая волокнистая структура отличалась наличием сосудов с толстыми стенками, вытянутыми ядрами, четкой границей с прилежающим миометрием.

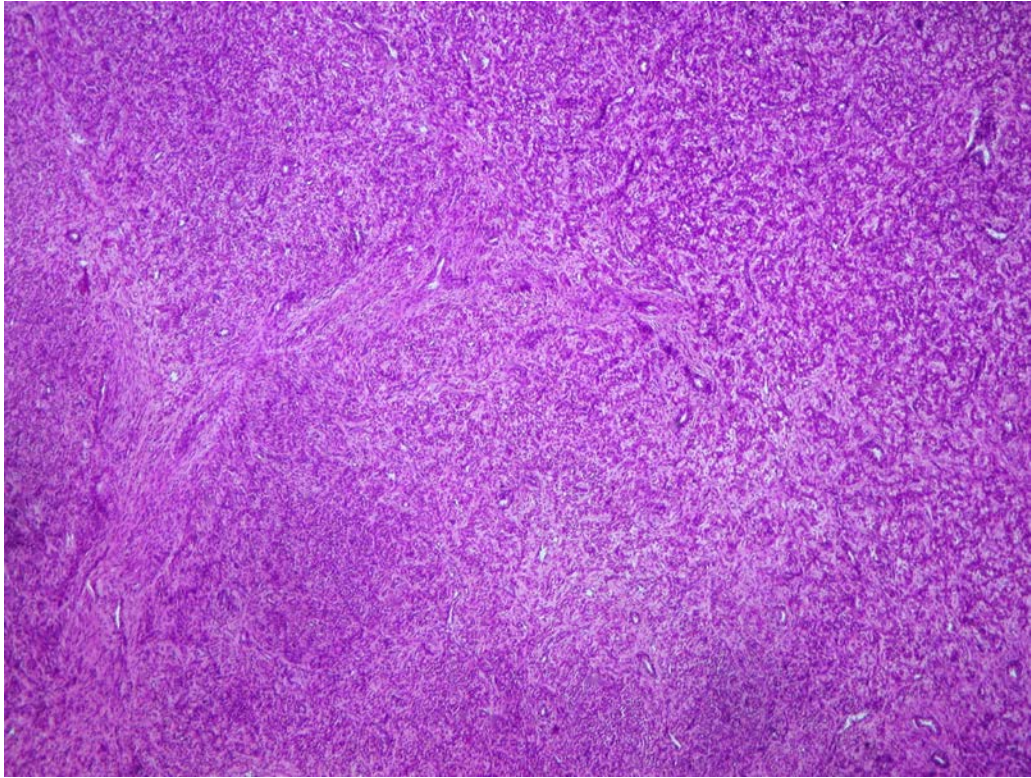


Рисунок 4.7 – Проллиферирующая миома. Характерна волокнистая структура, сосуды с толстыми стенками, вытянутые ядра, четкая граница с прилежающим миометрием. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

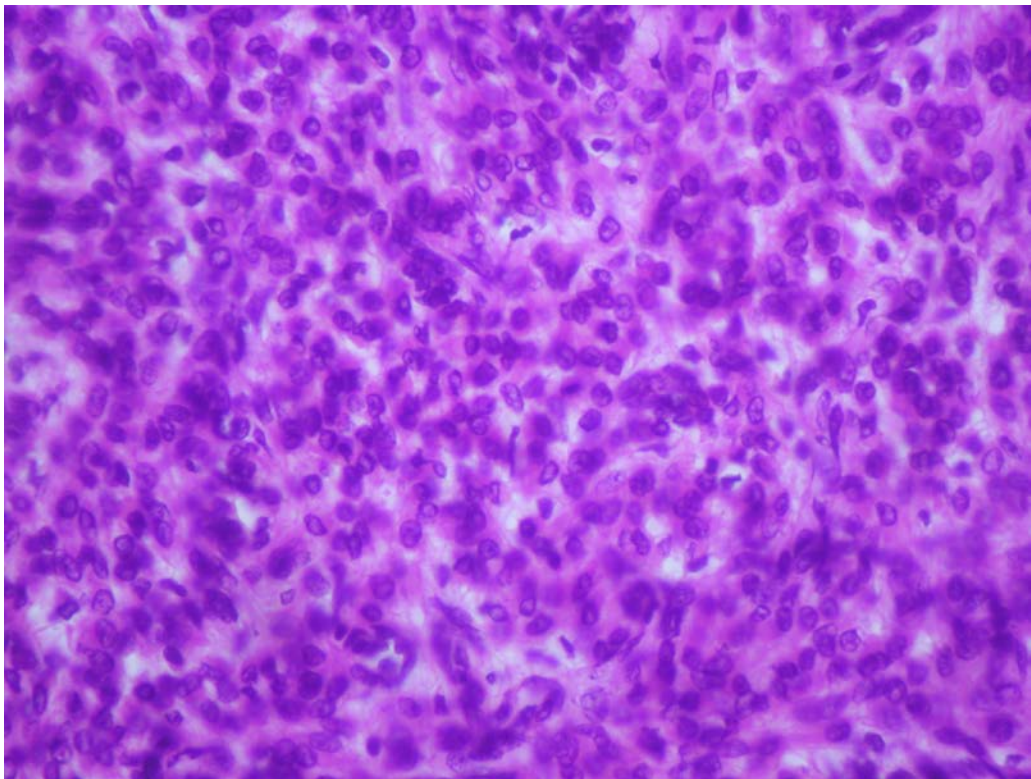


Рисунок 4.8 – Проллиферирующая миома. Опухоль имеет чрезвычайно развитую клеточную структуру. Ядра относительно униформны, отсутствует ядерная атипия, митозы выявляются редко (4 фигуры митоза в 10 полях зрения). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

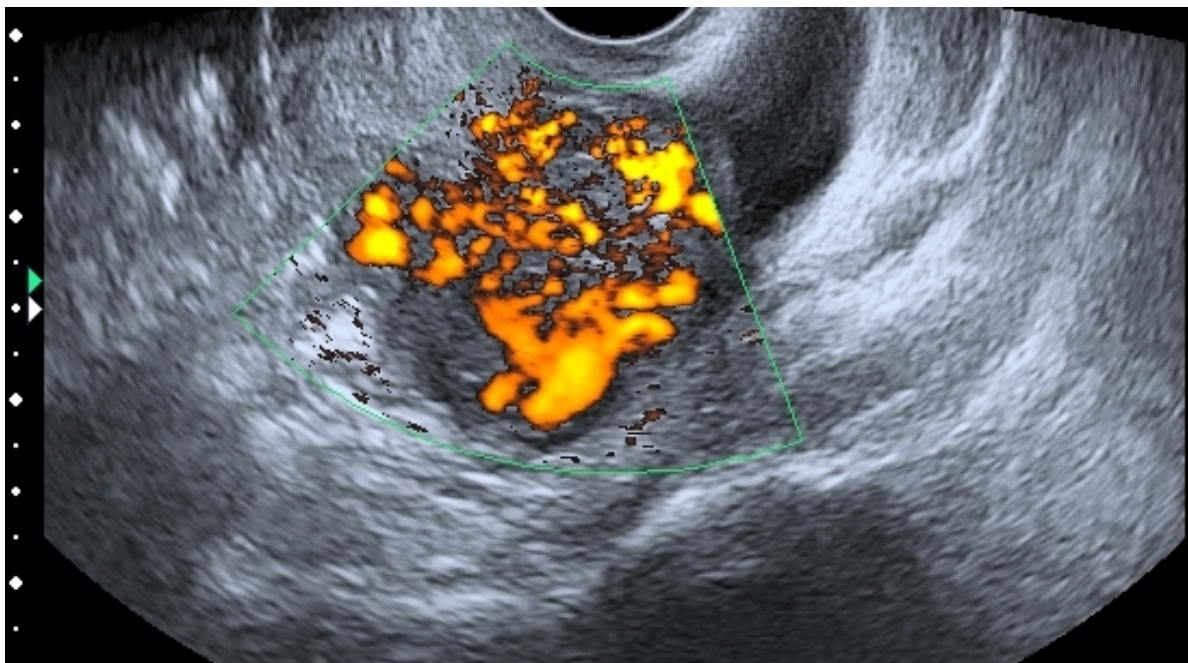


Рисунок 4.9 – Пациентка С., 34 года. УЗ доплерометрическое исследование трехмерным датчиком. Диффузный кровоток в миоматозном узле

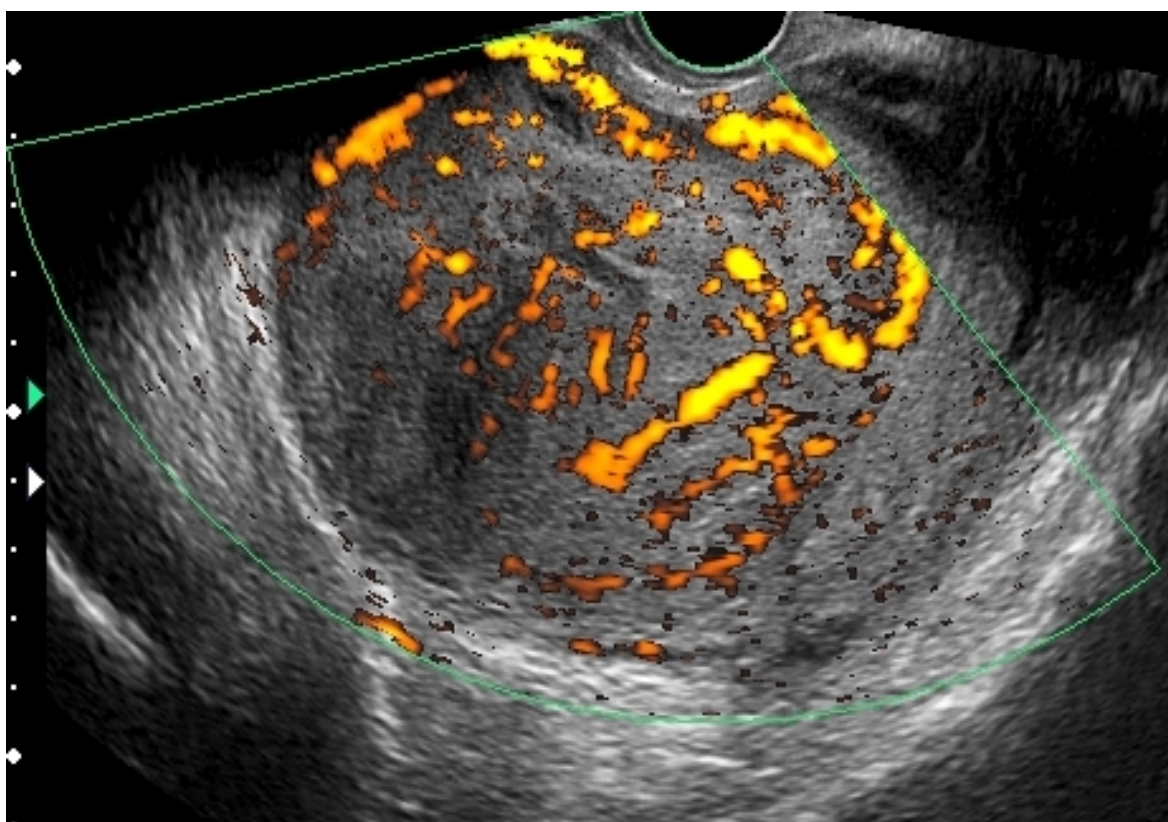


Рисунок 4.10 – Пациентка А., 37 лет. УЗ доплерометрическое исследование трехмерным датчиком. Диффузный кровоток в миоматозном узле

Определение при УЗИ в миоматозных узлах индексов васкуляризации, кровотока и васкуляризационно-поточного индекса позволило сопоставить их с видом кровотока в опухоли и, тем самым, выявить их специфические особенности (Таблица 4.5).

Таблица 4. 5 – Показатели кровотока при 3D-энергетической доплерографии у пациенток с миомой матки при различных типах кровоснабжения миоматозных узлов и у женщин контрольной группы ($M \pm m$)

Показатели кровотока	Группа П, n = 82	Группа Д, n = 68	Контрольная группа, n = 40
VI – индекс васкуляризации	$0,92 \pm 0,12^{**}$	$6,65 \pm 0,39^{* **}$	$3,68 \pm 0,26$
FI – индекс кровотока	$27,42 \pm 0,89^{**}$	$44,32 \pm 1,49^{* **}$	$33,64 \pm 0,62$
VFI – васкуляризационно-поточный индекс	$0,03 \pm 0,01^{**}$	$0,15 \pm 0,03^{*}$	$0,11 \pm 0,02$

Примечания: * – различие показателей в группах П и Д достоверно при $p < 0,05$;

** – различие с группой контроля достоверно при $p < 0,05$.

При проведении трехмерной энергетической доплерографии миомы матки у пациенток с диффузным типом кровотока показатели внутриопухолевого кровотока были достоверно выше, чем при периферическом типе и в неизменном миометрии (Рисунок 4.11). Однако, хотя индекс васкуляризации составил в среднем $6,65 \pm 0,39$, а индекс кровотока – $44,32 \pm 1,49$, что превышало аналогичные показатели в контрольной группе соответственно на 80% и на 30% ($p < 0,05$), васкуляризационно-поточный индекс был в пределах нормы ($0,15 \pm 0,03$ против $0,11 \pm 0,02$, $p > 0,05$).

У пациенток с периферическим типом кровотока, напротив, данные показатели были существенно снижены относительно таковых в неизменном миометрии. Так, VI был снижен в 4 раза ($0,92 \pm 0,12$ против $3,68 \pm 0,26$, $p < 0,05$), FI – на 23% ($27,42 \pm 0,89$ против $33,64 \pm 0,62$, $p < 0,05$), а VFI – более, чем втрое ($0,03 \pm 0,01$ против $0,11 \pm 0,02$, $p < 0,05$).

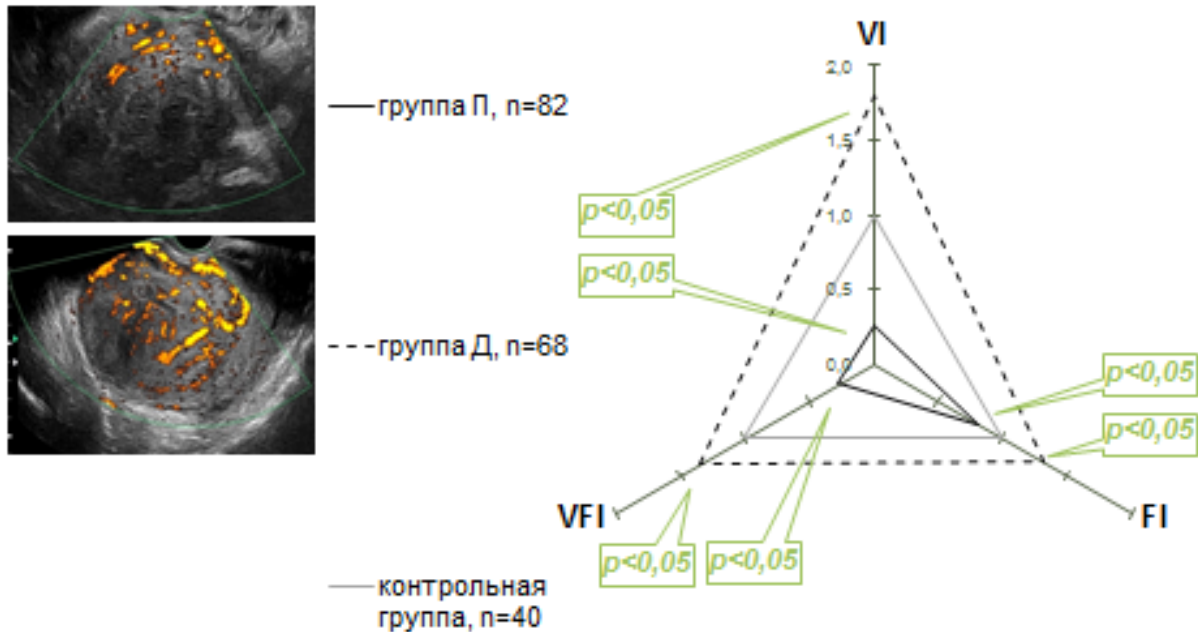


Рисунок 4.11 – Показатели кровотока при 3D-энергетической доплерографии у пациенток с миомой матки при различных типах кровоснабжения миоматозных узлов относительно таковых у женщин с неизменным миометрием

Можно предположить: это связано с тем, что опухоль кровоснабжается терминальными ветвями маточных артерий по периферии в небольшом количестве, тогда как у пациенток с диффузным кровотоком почти двукратное превышение VI свидетельствует об увеличении сосудистого русла опухоли и ее ангиогенной активности, с чем и связан ее быстрый рост и пролиферация клеток.

Таким образом, показатели внутриопухолевого кровотока при диффузном типе кровоснабжения достоверно выше таковых при

неизмененном миометрии, тогда как для периферического типа характерно их существенное снижение.

Очевидно, что, в отличие от двухмерного УЗИ, использование 3D-энергетической доплерографии дает четкое представление о морфологическом типе миомы матки, характере опухолевого роста и интенсивности кровотока, в зависимости от типа кровотока и его показателей в миоматозных узлах. Это, в свою очередь, открывает возможности для персонафицированного подхода в лечении пациенток в периоперационном периоде.

4.3. Оценка показателей внутриопухолевого кровотока и их взаимосвязь с уровнем экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в узлах миомы

За последние два десятилетия появились принципиально новые взгляды на развитие доброкачественной опухоли матки. Если ранее считалось, что миома является гормонозависимой опухолью, а гиперэстрогения (системная и локальная – в области узлов лейомиомы) – основной фактор ее развития, то согласно последним данным, прогестерон играет ведущую роль в стимуляции роста миомы [8, 9].

Нами была изучена связь доплерометрических показателей внутриопухолевого кровотока с показателями концентрации рецепторов к прогестерону и эстрогенам в удаленном миоматозном узле (узлах) для обоснования назначения антигестагенов в реабилитационном послеоперационном периоде у женщин репродуктивного возраста с миомой.

Нами было проведено определение уровня рецепторов к эстрадиолу (РЭ) и прогестерону (РП) в удаленных миоматозных узлах у женщин с миомой больших размеров в зависимости от типа кровоснабжения опухоли. У пациенток с диффузным типом кровотока уровень РП ($165,31 \pm 14,22$ балла) был вдвое выше, чем у женщин с периферическим кровотоком

(81,83 ± 7,15 балла, $p < 0,05$) и всемерно превосходил таковой в контрольной группе (22,84 ± 3,12 балла, $p < 0,05$). Что касается показателя РЭ, то при диффузном кровотоке также прослеживалась тенденция к его повышению относительно показателя при периферическом кровотоке (соответственно 67,24 ± 4,70 против 48,22 ± 5,61 баллов, $p < 0,05$) и в контрольной группе (21,24 ± 2,10, $p < 0,05$) (Таблица 4.6, Рисунок 4.12).

Таблица 4.6 – Показатели РП и РЭ в миоматозных узлах у пациенток при различных типах их кровоснабжения и в миометрии женщин контрольной группы (М ± m, баллы)

Показатели	Группа П, n = 82	Группа Д, n = 68	Контрольная группа, n = 40
Рецепторы к прогестерону (РП), баллы	81,83 ± 7,15 **	165,31 ± 14,22* **	22,84 ± 3,12
Рецепторы к эстрогену (РЭ), баллы	48,22 ± 5,61 **	67,24 ± 4,70* **	21,24 ± 2,10
РП / РЭ	1,69 ± 0,12 **	2,46 ± 0,14* **	1,09 ± 0,10

Примечания: * – различие показателей в группах П и Д достоверно при $p < 0,05$;

** – различие показателей с группой контроля достоверно при $p < 0,05$.

Соотношение РП/РЭ в миоматозных узлах изменялось от 2,46 ± 0,14 (при диффузном кровотоке) до 1,69 ± 0,12 (при периферическом), что существенно превышало данный показатель в миометрии у женщин контрольной группы (1,09 ± 0,10, $p < 0,05$).

Проведенный анализ показал, что в опухоли у пациенток с диффузным типом кровотока было преобладающим влияние прогестерона на структурные изменения, а количественные показатели 3D-доплерографии указывают на повышенную васкуляризацию опухоли. Таким образом, содержание прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в ткани узла зависит от степени васкуляризации опухоли.

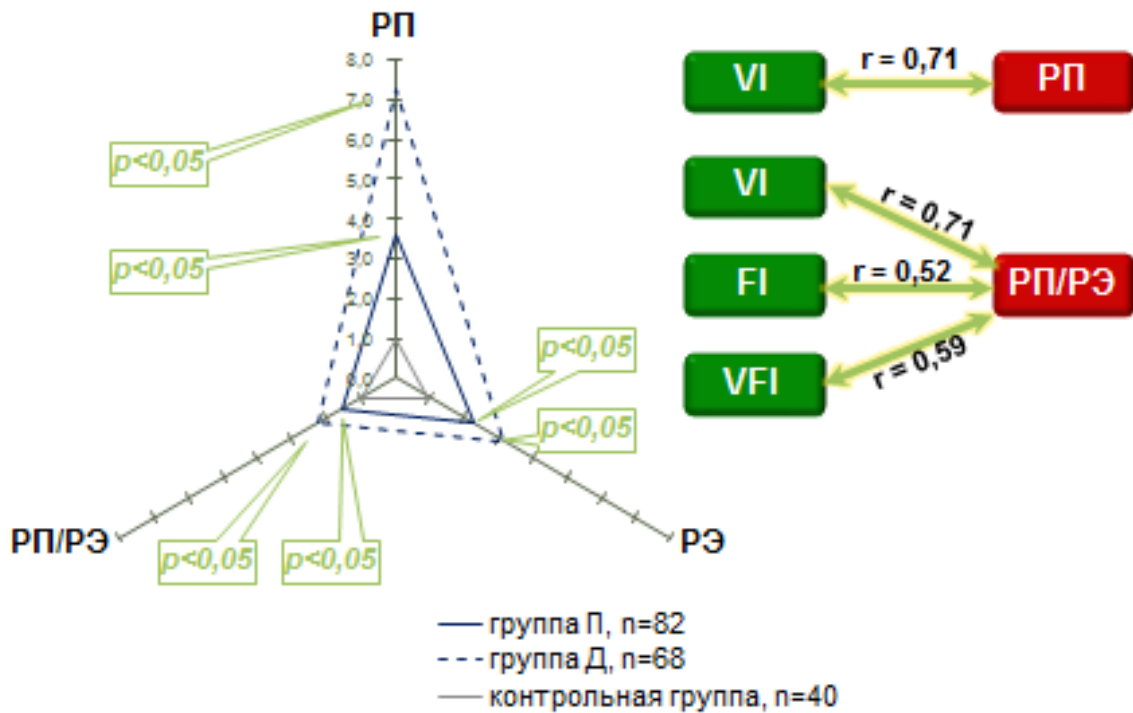


Рисунок 4.12 – Показатели РЭ и РП, а также их соотношение у пациенток с миомой матки при различных типах кровоснабжения миоматозных узлов относительно таковых у женщин с неизменным миометрием

В узлах с повышенной васкуляризацией отмечено статистически значимо более высокое содержание РП, чем в узлах с пониженной васкуляризацией ($p < 0,05$). Установлена прямая корреляционная связь между индексом васкуляризации и содержанием РП в опухоли ($r = 0,71$, $p < 0,05$).

В результате сравнительного анализа показателей трехмерной доплерографии миоматозных узлов и соотношения РП/РЭ в биоптатах миомы выявлена прямая корреляционная связь между VI, FI и VFI и соотношением РП / РЭ (соответственно, $r = 0,71$, $r = 0,52$, $r = 0,59$, $p < 0,05$).

Итак, определение характера васкуляризации миомы позволяет косвенно судить о соотношении РП/РЭ в ткани опухоли и особенностях ангиогенеза, приводящих к возникновению функциональных и структурных изменений опухоли [1, 5, 8].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что по характеру васкуляризации миоматозного узла можно косвенно судить о пролиферации и интенсивности роста опухоли.

Можно предположить, что миома с повышенной васкуляризацией пребывает под преимущественным влиянием рост-активирующего действия прогестерона. Из чего следует, что антипрогестины могут ингибировать рост миомы как за счет блокирования прогестеронового эффекта, так и за счет уменьшения васкуляризации опухоли.

ГЛАВА 5

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ МИОМЭКТОМИИ ПРИМЕНЕНИЕМ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

5.1. Особенности оперативного лечения миомы матки с применением инновационных технологий у женщин репродуктивного возраста

С учетом полученных данных нами была разработана комплексная программа ведения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров, планирующих беременность (Рисунок 5.1).

У пациенток репродуктивного возраста с миомой весьма важна роль скрупулезного обследования и комплексной прегравидарной подготовки, поскольку от доскональности их проведения во многом зависит не только наступление беременности, но также вынашивание и рождение ребенка. В проведенном исследовании именно органосохраняющий характер хирургического вмешательства был важным, патогенетически обоснованным звеном прегравидарной подготовки у женщин репродуктивного возраста с миомой матки.

Мероприятия, направленные на восстановление нарушенной генеративной и менструальной функции предполагали следующие этапы (Рисунок 5.2).

Во-первых, это точная диагностика нарушений в различных звеньях репродуктивной системы. Во-вторых, это предоперационная подготовка, направленная на снижение риска хирургического вмешательства и послеоперационных осложнений. В-третьих, собственно миомэктомия, которая должна осуществляться с адекватным выбором хирургического доступа,

атравматичной техники, шовного материала. И, наконец, послеоперационная реабилитация и прегравидарная подготовка.

В процессе подготовки к оперативному лечению все пациентки были тщательно обследованы с использованием, помимо общеклинических и лабораторных, специальных методов. Так, с целью определения локализации узла, объемов матки и миоматозного узла, типа внутриопухолевого кровотока, применяли трехмерную эхографию и трехмерную энергетическую доплерографию. Что касается удаленных узлов, то их подвергали гистологическому и иммуногистохимическому исследованию с целью изучения экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону.

В качестве предоперационной подготовки проводили санацию очагов инфекции (в том числе, выявленной влагалищной инфекции) в соответствии с локализацией и возбудителем, а также лечение анемии и общеукрепляющую терапию.

Ввиду неоднозначного отношения к предоперационной гормонотерапии, мы руководствовались тем соображением, что гормональная терапия, не являясь лечением миомы, призвана способствовать снижению тяжести симптомов и/или уменьшению размеров матки.

Объем проводимой пациенткам консервативной миомэктомии зависел от локализации, количества и размеров миоматозных узлов.

Показанием к хирургическому лечению миомы матки у 150 женщин с репродуктивными планами, участвующих в исследовании, был диаметр доминантного узла 5 см и более.

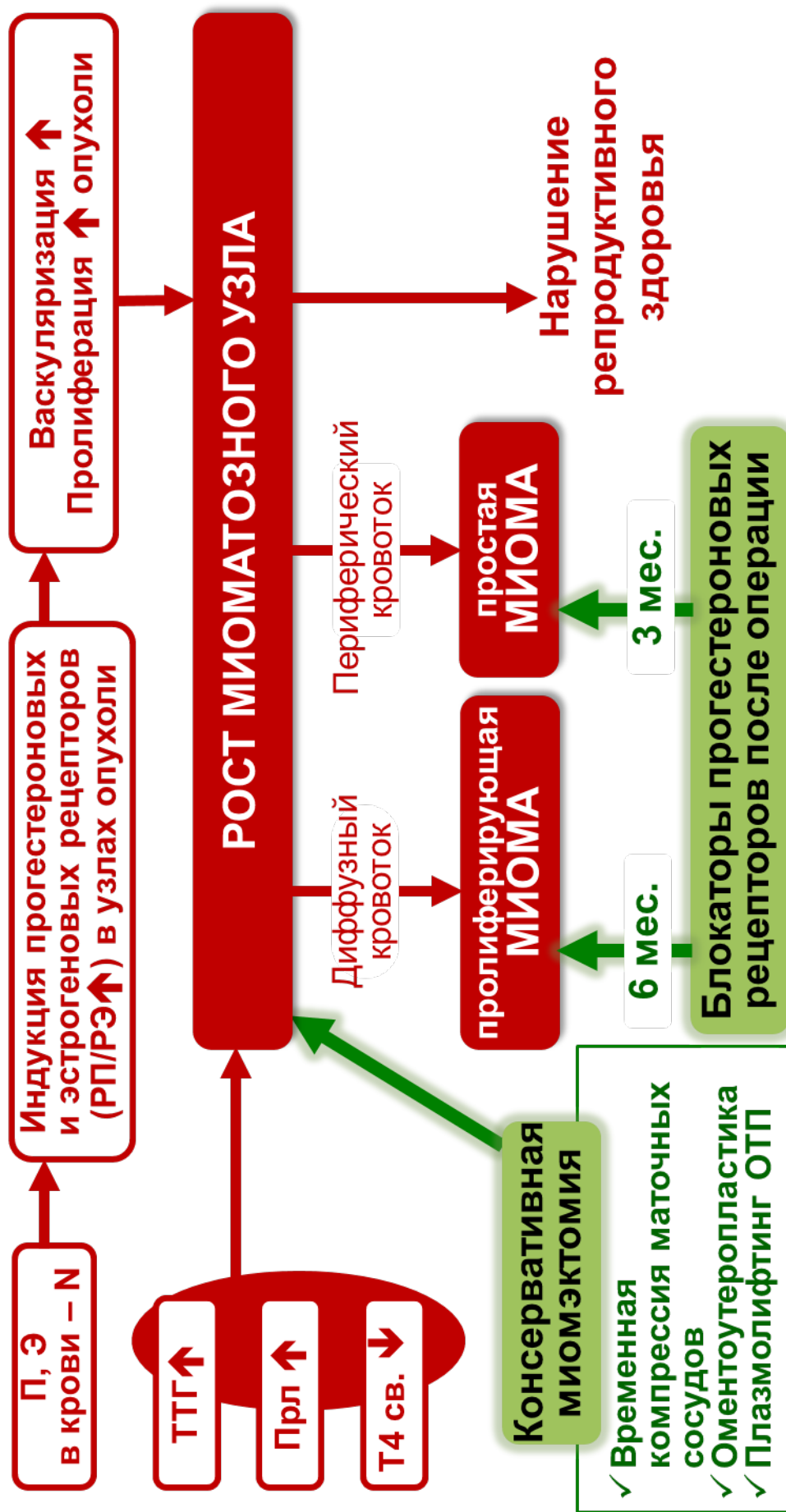


Рисунок 5.1 – Патогенетическое обоснование усовершенствованного подхода к лечению миомы у женщин репродуктивного возраста

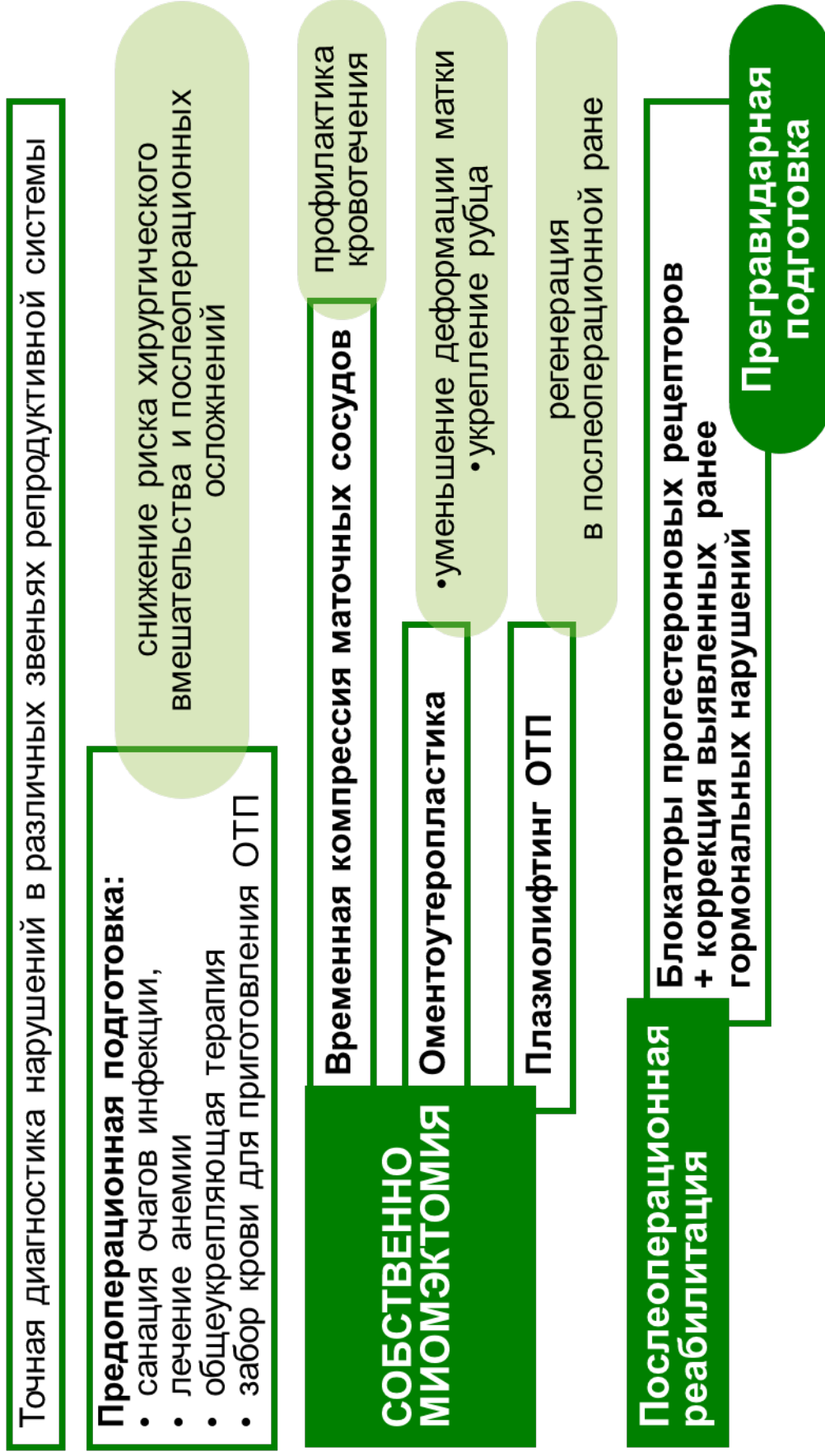


Рисунок 5.2 – Мероприятия, направленные на восстановление нарушенной репродуктивной функции женщин с миомой

Эффективность оперативного лечения определяется комплексом факторов, среди которых решающая роль принадлежит комплексу мер по созданию благоприятных условий для формирования полноценного рубца на матке. Это обстоятельство подчеркивает важность безупречной техники самой операции.

С точки зрения этапности, миомэктомия предполагает, во-первых, вхождение в брюшную полость и оценку хирургической ситуации при непосредственном осмотре матки и придатков (уточнение локализации узлом миомы, наличие спаечного процесса, состояние яичников и маточных труб).

Следующим этапом осуществляется фиксация матки с выбором места и направления разреза (разрезов) на ней. На этом же этапе проводятся мероприятия для профилактики интраоперационного кровотечения: перевязка сосудов матки быстроссасывающимся шовным материалом – восходящей ветви маточной артерии выше внутреннего зева и яичниковой ветви маточной артерии непосредственно у углов матки с обеих сторон (модификация Патента № 2 565 841(RU) «Способ лечения и профилактики акушерских кровотечений» (Иванян А.Н. и соавт.)); введение терлипрессина в миоматозные узлы и в мышцу матки.

Третий шаг – непосредственно энуклеация миоматозных узлов и ушивание с применением различных способов укрепления рубца на матке, а также заполнения дефекта ткани резецированной прядью сальника, плазмолифтинг. На четвертом этапе по показаниям проводятся дополнительные оперативные вмешательства на придатках матки, осуществляется разделение спаек. Обязательно – профилактика спаечного процесса. И, наконец, – восстановление целостности передней брюшной стенки.

В настоящее время эндохирургия является одним из наиболее развивающихся и перспективных направлений оперативной гинекологической практики. Однако мы считаем, что выбор лапароскопического или лапаротомного доступа для миомэктомии должен

осуществляться с учетом конкретных показаний и задач. Так, лапаротомный доступ наиболее оправдан в случае множественной миомы матки больших размеров, центростремительного роста узла, когда предполагается вскрытие полости матки, и, наконец, это может быть миомэктомия во время беременности. В любом случае, доступ определяется хирургом в зависимости от квалификации, наличия специализированного оборудования, размеров матки и локализации узла.

В рамках проведенного исследования всем пациенткам с миомой была проведена консервативная миомэктомия лапаротомным доступом.

Техника выполнения консервативной миомэктомии

Операционное поле дважды обрабатывали антисептиком (бетадином) и производили разрез кожи по Пфанненштилю. Ревизия органов малого таза предполагала оценку размеров матки, расположение и количество узлов, а также состояние яичников и маточных труб. Для уменьшения интраоперационной кровопотери (при отсутствии противопоказаний) в миоматозные узлы и мышцу матки вводили терлипрессин (400 мкг на 10 мл физиологического раствора). При большом количестве узлов (5 и более) в качестве профилактики интраоперационной кровопотери осуществляли перевязку сосудов матки – восходящей ветви маточной артерии выше внутреннего зева и яичниковой ветви маточной артерии непосредственно у углов матки с обеих сторон (модификация Патента № 2 565 841(RU) «Способ лечения и профилактики акушерских кровотечений» (Иванян А.Н. и соавт.)) быстрорассасывающимся шовным материалом (Рисунок 5.3).

Затем производили разрез над наиболее выдающейся частью узла и вылуцивали его частично острым, частично тупым путем. При любом расположении узлов мы старались производить продольный разрез по верхнему полюсу узла во избежание травмы коллатералей сосудистых пучков и, при возможности, удалять несколько узлов из одного разреза. Иногда возникала необходимость пересечения круглой связки матки при больших интралигаментарных и шейечно-перешеечных узлах для более бережного их

удаления и проведения тщательного гемостаза. В этих случаях всегда необходимо помнить о высоком риске травмы мочеточника и задней стенки мочевого пузыря.

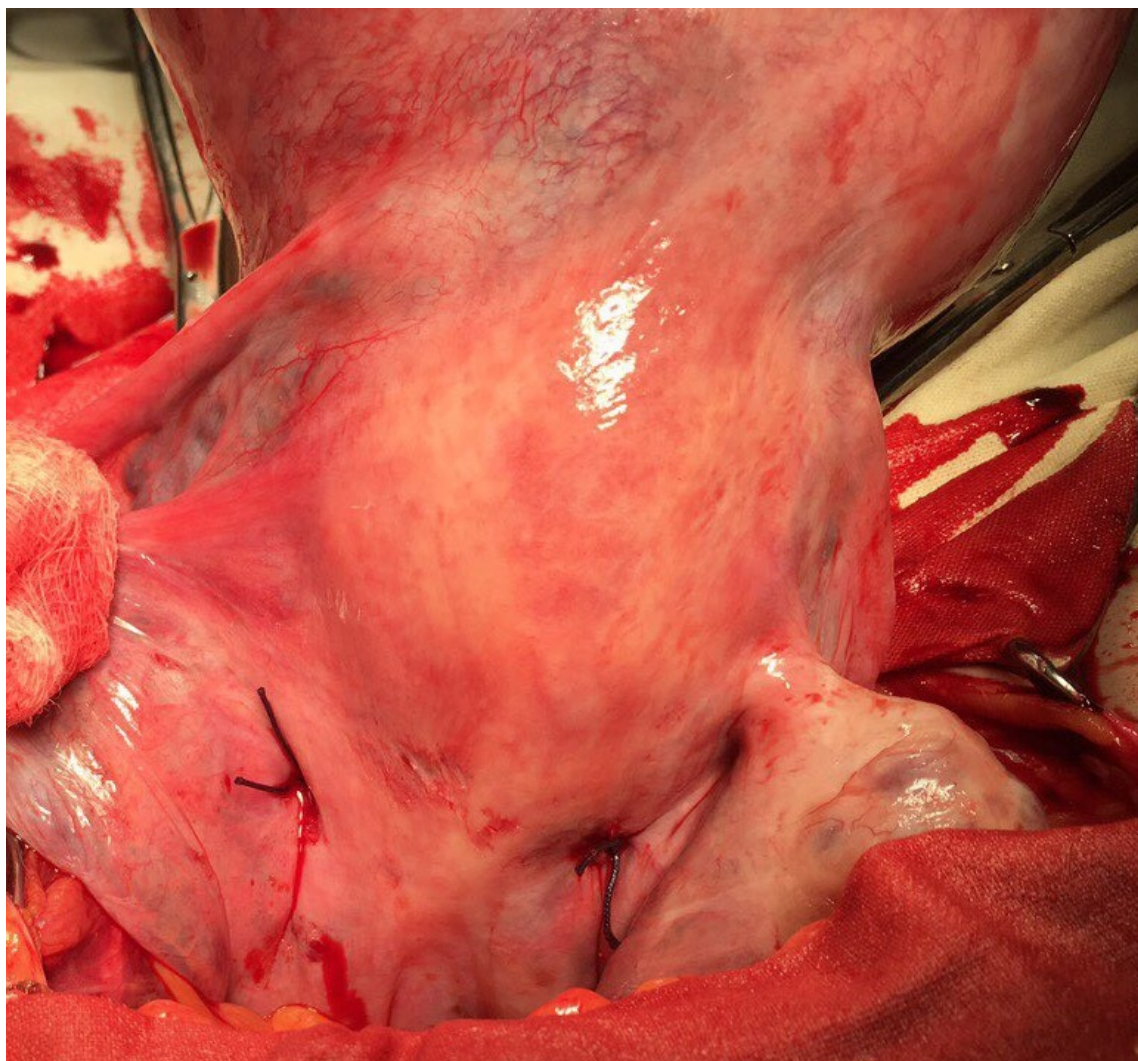


Рисунок 5.3 – Перевязка восходящих ветвей маточной артерии матки с обеих сторон быстрорассасывающимся шовным материалом

С целью профилактики вскрытия полости матки во время консервативной миомэктомии, при толщине интактного миометрия 5 мм и менее, в полость вводили и наполняли физиологическим раствором мочевого катетер Фолея.

Если при вылушивании интрамурального (либо субмукозного) узла полость матки была вскрыта, то ее ушивали отдельным рядом викриловых швов, а непосредственно в матку устанавливали дренаж-протектор (катетер

Фолея с раздутым баллоном). В нашем исследовании вскрытие полости матки во время операции произошло у 24 (32,00 %) пациенток основной группы и у 22 (29,33 %) пациенток группы сравнения ($p > 0,05$).

С целью уменьшения деформации органа, для укрепления рубца на матке дефект миометрия заполняли резецированной прядью большого сальника и лишь затем послойно накладывали викриловые швы (мышечно-мышечные, серозо-серозные) (Рисунок 5.4–5.5). Аналогично удаляли остальные узлы.

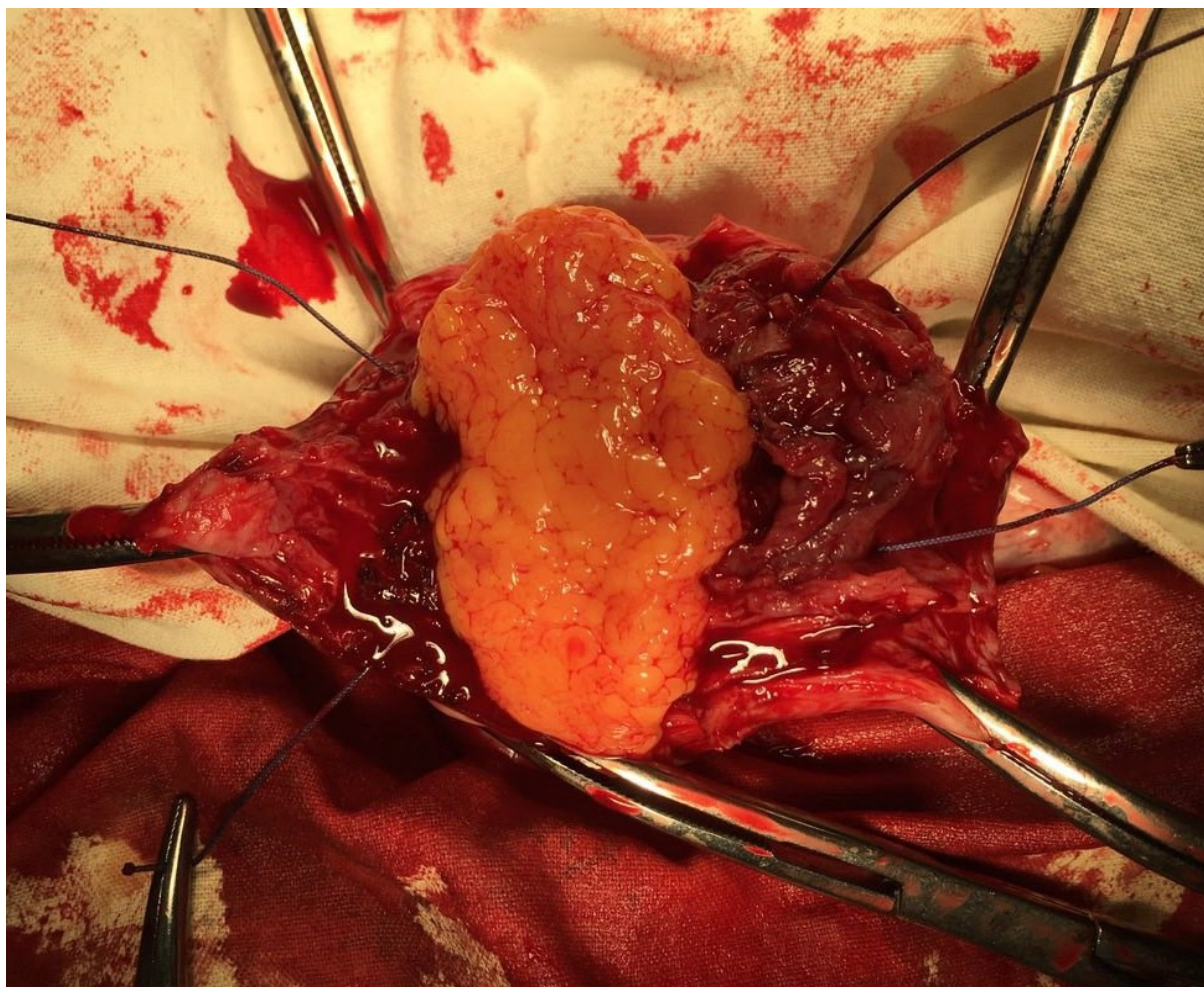


Рисунок 5.4 – Заполнение дефекта миометрия резецированной прядью большого сальника – оментоутероупластика

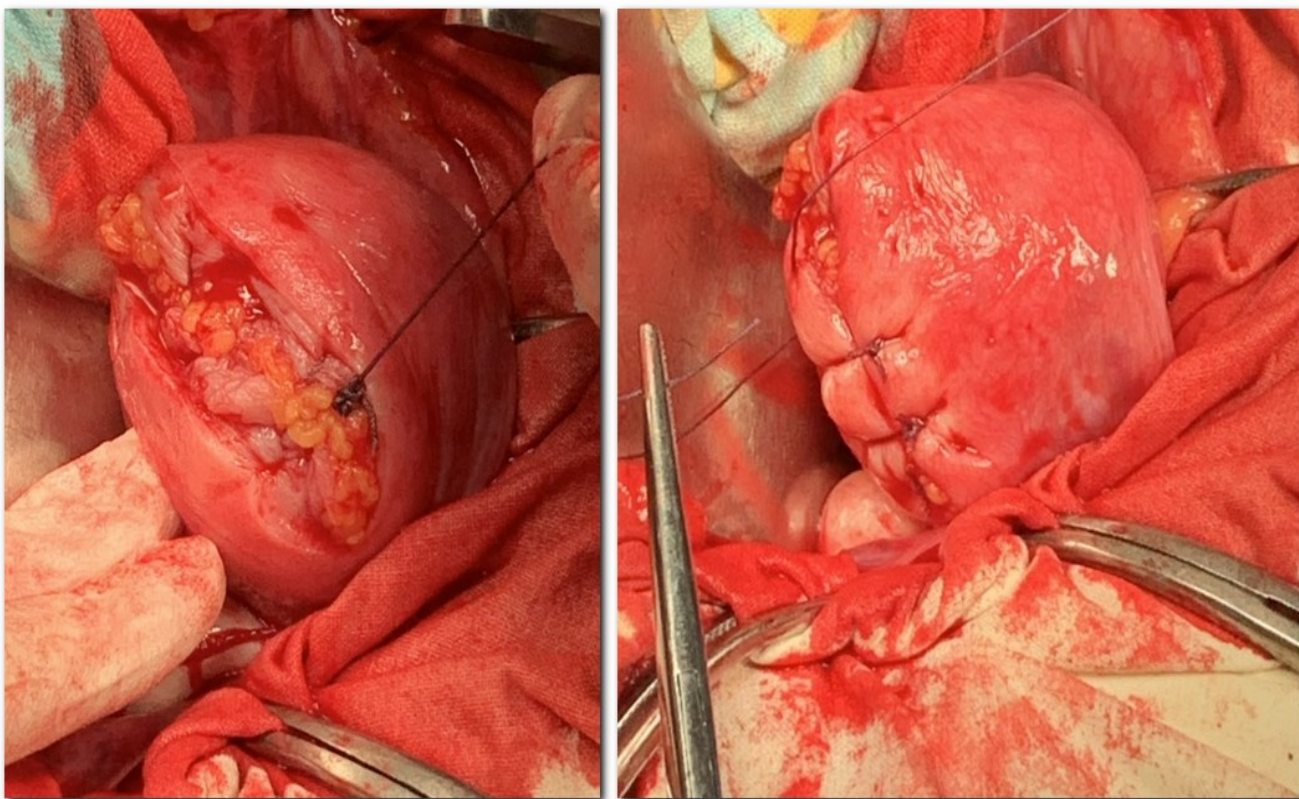


Рисунок 5.5 – Послойное наложение швов
(слева – мышечно-мышечные, справа – серозо-серозные)

С целью ускорения регенерации послеоперационной раны у пациенток основной группы мы применяли плазмолифтинг – инъекционную форму обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (ОТП).

За 1–1,5 часа до операции из локтевой вены пациентки вакутайнером производили забор крови в фирменную пробирку «plasmolifting», центрифугировали в течение 5 мин со скоростью 1200 оборотов в минуту. Под действием гравитации кровь разделялась на три слоя: верхний слой содержал собственно ОТП, которую собирали в стерильный шприц для проведения интраоперационного плазмолифтинга. Объем забираемой крови определялся исходя из предполагаемого объема операции. Таким образом подготовленную ОТП, отступая на 0,5–1 см от края сформированного рубца на матке, каждые 1–2 см вводили с обеих сторон по 0,5–1,0 мл (Рисунок 5.6).

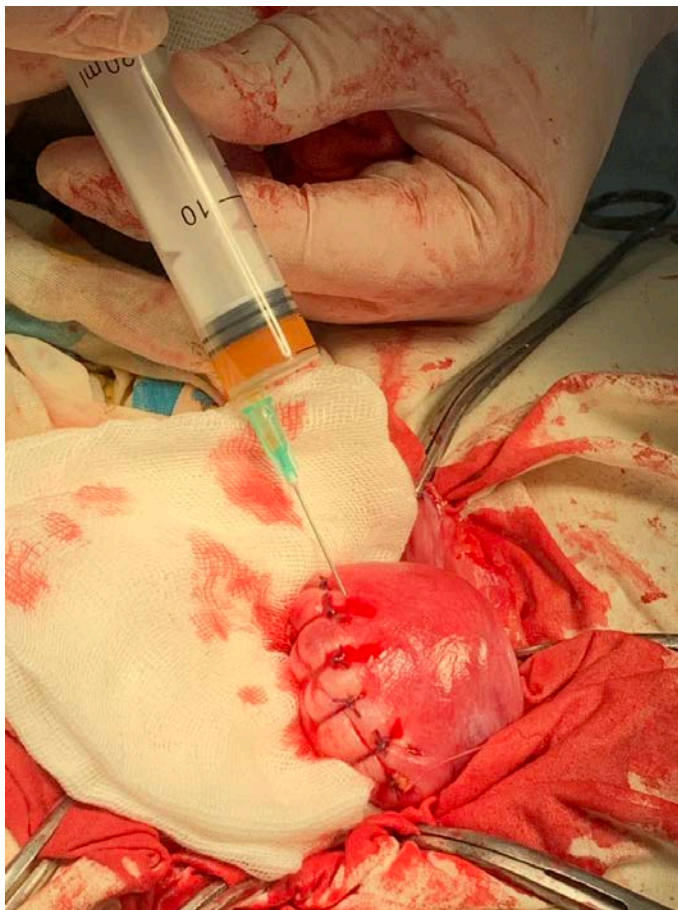


Рисунок 5.6 – Плазмолифтинг во время операции консервативной миомэктомии

После удаления узлов проверяли проходимость маточных труб, осуществляли контроль гемостаза, проводили контраппертурное дренирование брюшной полости. На кожу накладывали викриловые швы, асептические повязки.

Как было указано выше, для выяснения необходимости дополнительных оперативных вмешательств во время операции проводили ревизию органов малого таза. При этом был выявлен ряд сопутствующих гинекологических заболеваний, представленных в Таблице 5.1. Как видно из таблицы, частота выявления эндометриоза во время операции (в I и II группе соответственно 13 (17,33%) и 18 (24,00%)) превышала, хотя и незначительно, данный показатель по данным анамнеза (соответственно 11 (14,67%) и 12 (16,00%)) ($p > 0,05$).

Таблица 5.1 – Патологические состояния органов малого таза, сопутствовавшие миоме матки

Показатель	Группа I, n = 75		Группа II, n = 75	
	абс.	%	абс.	%
Эндометриоз	13	17,33	18	24,00
Воспалительные заболевания придатков матки	36	48,00	34	45,33
Кисты яичников	18	24,00	16	21,33
Изолированные формы фибромиомы	8	10,67	7	9,33

Примечание. Показатели в сравниваемых группах не имели между собой достоверно значимых расхождений при $p > 0,05$.

При проведении консервативной миомэктомии серьезными факторами риска развития интра- и послеоперационных осложнений (повышенная кровопотеря, травматизация органа, развитие спаечного процесса) являются большие размеры миомы, значительное количество крупных узлов и интерстициальная их локализация. Наибольшее количество удаленных у одной пациентки узлов было 37, тем не менее, это экстраординарное обстоятельство не повлияло на наступление беременности в перспективе и рождение жизнеспособного плода.

Итак, объем миомэктомии у пациенток сравниваемых групп был разнообразен, и, с учетом выявленных патологических изменений со стороны органов малого таза, представлен следующими показателями (Таблица 5.2).

У каждой четвертой пациентки сравниваемых групп (соответственно, в I и II группе 25,33 и 24,00%, $p > 0,05$) во время операции отмечался выраженный спаечный процесс, что можно связать как с предыдущими оперативными вмешательствами, так и с большой распространенностью воспалительных заболеваний гениталий – всем этим женщинам произведен сальпингоовариолизис.

Таблица 5.2 – Объем оперативного вмешательства у пациенток сравниваемых групп (абс., %)

Показатель	Группа I, n = 75		Группа II, n = 75	
	абс.	%	абс.	%
Количество удаленных узлов				
– 1	38	50,67	36	48,00
– 2	13	17,33	13	17,33
– 3–4	3	4,00	4	5,33
– 5–9	14	18,67	14	18,67
– 10 и более	7	9,33	8	10,67
Консервативная миомэктомия +				
+ удаление кист яичников	18	24,00	16	21,33
+ удаление гидросальпинксов	17	22,67	16	21,33
+ сальпингооовариолизис	19	25,33	18	24,00
+ другая гинекологическая операция	13	17,33	18	24,00
Консервативная миомэктомия в чистом виде	8	10,67	7	9,33

Примечание. Показатели в сравниваемых группах не имели между собой достоверно значимых расхождений при $p > 0,05$.

В 7 (9,33%) и 10 (13,33%) случаях в I и II группе соответственно потребовалась коагуляция очагов эндометриоза, а в 6 (8,00%) и 8 (10,67%) – резекция эндометриоидного инфильтрата. В связи с наличием кист яичников односторонняя аднексэктомия была произведена в каждой из сравниваемых групп в одном случае (соответственно, по 1,33%), в 13 (17,33%) и 12 (16,00%) случаях произведена односторонняя резекция яичника, в 4 (5,33%) и 3 (4,00%) – резекция обоих яичников. По 2 (2,67%) пациентки в каждой из групп перенесли тубэктомию.

Наиболее частой причиной вскрытия полости матки во время миомэктомии являлась энуклеация преимущественно интерстициальных узлов, близко расположенных к эндометрию, что наблюдалось у 24 (32,00 %) пациенток основной группы и у 22 (29,33 %) пациенток группы сравнения ($p > 0,05$). При этом диаметр узла был от 5 до 15 см.

Консервативная миомэктомия в чистом виде была выполнена лишь каждой десятой пациентке (соответственно 10,67 и 9,33% в I и II группе, $p > 0,05$), тогда как в подавляющем большинстве случаев она сочеталась с выполнением других гинекологических операций, как то: удаление кист яичников, гидросальпинксов, рассечение спаек (Таблица 5.2).

Поэтому, учитывая сложность поставленной задачи, имея целью обеспечение реализации репродуктивной функции женщиной, проведение в группе I оперативного лечения по вышеописанной модифицированной методике с включением оментоутероластики и плазмолифтинга было целесообразным с точки зрения профилактики осложнений и обеспечения благоприятного течения послеоперационного периода.

5.2. Оценка эффективности дооперационной подготовки, оперативного лечения и послеоперационной реабилитации женщин репродуктивного возраста с миомой матки

Как было описано в Главе 2, пациентки с миомой матки путем слепой рандомизации (после стратификации по типу кровотока в опухоли) были разделены на две группы в зависимости от предлагаемого комплекса дооперационной подготовки, особенностей оперативного лечения и послеоперационной реабилитации с применением различных групп гормональных препаратов.

Итак, основную группу (I) составили 75 женщин с наличием миомы, которым дооперационная подготовка и оперативное лечение, а также послеоперационная реабилитация, в рамках которой с целью профилактики

рецидива опухоли назначались блокаторы прогестероновых рецепторов, были проведены по разработанной программе. Группу сравнения (II) составили 75 пациенток, которым дооперационная подготовка и оперативное лечение проводились согласно утвержденному протоколу МЗ, а в послеоперационном периоде они получали агонисты релизинг-гормонов. В обеих группах пациентки с различным типом кровотока в узлах опухоли были представлены равноценно.

Таким образом, вышеописанная рандомизация групп обследуемых пациенток (после их стратификации по определенному признаку) позволяет определить преимущества внедрения разработанной программы, включающей дооперационную подготовку, оперативное лечение по модифицированной методике с проведением оментоутероластики и интраоперационного плазмолифтинга, а также реабилитационную послеоперационную терапию с учетом выявленного типа кровотока в опухоли и применением блокаторов рецепторов к прогестерону (или антипрогестагенов), исключив вероятность влияния типа кровотока на общегрупповые результаты лечения.

Для объективизации анализа эффективности проведенной комплексной терапии миомы основные критерии были сгруппированы в два блока – клинические и лабораторные (Таблица 5.3).

Продолжительность операции у пациенток основной группы составила в среднем $39,80 \pm 8,21$ мин., тогда как в группе сравнения этот показатель составил $62,20 \pm 8,10$ мин. ($p < 0,05$). Средняя кровопотеря составила $100,20 \pm 20,30$ мл в основной группе, что вчетверо было меньше показателя группы сравнения $420,30 \pm 21,20$ мл ($p < 0,05$).

Для послеоперационного периода после миомэктомии по сравнению с радикальными операциями характерны некоторые особенности, связанные, в первую очередь, с тем, что сохранен орган, подвергшийся значительной оперативной травме (нередко – с вовлечением придатков). В результате этого происходит активное всасывание в кровяное русло продуктов

травмированных тканей, крови и раневого секрета, а также раздражение париетальной и висцеральной брюшины, деформация самого органа. Все это вместе повышает риск развития достаточно серьезных послеоперационных осложнений, как то: внутрибрюшное кровотечение, парез кишечника, септические осложнения, спаечный процесс, другие патологические состояния.

Таблица 5.3 – Критерии эффективности проведенной терапии миомы у женщин репродуктивного возраста

Клинические признаки	Лабораторные признаки
Продолжительность операции	УЗ-признаки состоятельности рубца на матке
Средняя кровопотеря	Нормальные УЗ-показатели объема матки
Сокращение сроков госпитализации	Нормальные УЗ-показатели кровотока в миометрии
Отсутствие:	Отсутствие УЗ-признаков рецидивирующего роста миомы
– болевого синдрома	
– нарушений менструального цикла	
– анемии	
Снижение частоты осложнений гормональной терапии	
Наступление беременности	

Вышеописанная модификация миомэктомии, во-первых, позволяет предотвратить деформацию матки; во-вторых, обеспечивает укрепление послеоперационного рубца, а также способствует уменьшению кровопотери. Интраоперационное введение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в область сформированного рубца способствует улучшению микроциркуляции, ускоряет репаративные процессы в ране за счет выброса активированными тромбоцитами в первые сутки до 70% содержащихся в их гранулах факторов роста и биологически-активных веществ.

Поскольку действие тромбоцитов после их введения в ткань длится до 8 суток, это способствует неоангиогенезу в оперированных органах за счет активного восстановления микроциркуляции и уменьшения развития воспалительного процесса и интоксикации, и, в конечном итоге, быстрому восстановлению после операции.

Так, у пациенток группы I субфебрилитет в послеоперационном периоде отмечался лишь в первые 2–3 дня, тогда как у подавляющего большинства пациенток II группы (он сохранялся до 5 суток, а у каждой пятой пациентки (15 (20,00%)) в послеоперационном периоде отмечалась гипертермия 38°C и выше (максимальное значение 39,5°C), что отразилось на увеличении в группе сравнения такого показателя, как количество койко-дней (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Особенности послеоперационного периода у пациенток сравниваемых групп (абс., %)

Показатель	Группа I, n = 75		Группа II, n = 75	
	абс.	%	абс.	%
Субфебрилитет до 3-х суток	73	97,33	17	22,67*
Субфебрилитет до 5-и суток	2	2,67	58	77,33*
Гипертермия $\geq 38^{\circ}\text{C}$	0	0,00	15	20,00*
Анемия, в т.ч.:	26	34,67	39	52,00*
– легкой степени	26	34,67	27	36,00
– средней степени	0	0,00	8	10,67*
– тяжелой степени	0	0,00	4	5,33*
Количество койко-дней ($M \pm m$)	4,7 $\pm$ 1,2		6,4 $\pm$ 1,5*	

Примечание. * – показатели достоверно отличались от аналогичных в I группе при $p < 0,05$.

Одним из осложнений после проведенной миомэктомии была анемия, которая наблюдалась у пациенток и до операции. Однако, если в I группе данный показатель выявлялся в каждом третьем случае (26 (34,67%)) и в категории «легкая степень», то во II группе, помимо достоверно более высокой частоты (всего 39 (52,00%) случаев, $p < 0,05$), он отличался наличием средней и тяжелой степени, что в послеоперационном периоде потребовало проведения дополнительных сеансов гемотрансфузии.

Не менее важным, нежели сама операция, этапом в хирургическом лечении пациенток репродуктивного возраста с миомой, явилось создание состоятельного рубца на матке с учетом того, что пациенткам предстояло планирование и вынашивание беременности.

С целью мониторинга темпов и качества формирования послеоперационного рубца проводили его ультразвуковой контроль путем определения в динамике его толщины и сроков восстановления микроциркуляции в нем (Таблица 5.5).

Поскольку пациенткам в группе I дефект после энуклеации узла сразу во время операции заполняли резецированным сальником, то естественно, что его толщина, согласно данным УЗИ, на 7-ой день послеоперационного периода составила $4,31 \pm 0,40$ см и достоверно вдвое превосходила показатель $2,14 \pm 0,19$ см в группе II ($p < 0,05$).

В раннем послеоперационном периоде область рубца на матке у всех пациенток основной группы имела эхо-негативную структуру с гиперэхогенными включениями (лоскут сальника). Через два месяца у пациенток основной группы наблюдалась обильная васкуляризация, тогда как в группе сравнения аналогичная ультразвуковая картина наблюдалась лишь к концу третьего месяца после операции, структура миометрия в области рубца была неоднородной и хорошо визуализировалась.

Таблица 5.5 – Динамика толщины послеоперационного рубца и объема матки у пациенток сравниваемых групп (M ± m)

Срок	Толщина послеоперационного рубца (см)		Объем матки (см ³)	
	Группа I, n = 75	Группа II, n = 75	Группа I, n = 75	Группа II, n = 75
– 7 сутки	4,31 ± 0,40*	2,14 ± 0,19	383,22 ± 15,40 ^{кд}	404,15 ± 17,62 ^{кд}
– 1 месяц	3,69 ± 0,30*	2,03 ± 0,11	269,80 ± 9,60 ^{к*д}	230,70 ± 10,45 ^{кд}
– 2 месяца	3,32 ± 0,20*	1,94 ± 0,21	205,50 ± 10,44 ^{кд}	193,70 ± 10,30 ^{кд}
– 3 месяца	2,94 ± 0,22*	1,74 ± 0,17	180,77 ± 8,20 ^{кд}	167,80 ± 9,40 ^{кд}
– 6 месяцев	2,73 ± 0,20*	1,52 ± 0,14	171,50 ± 9,85 ^{к*д}	312,30 ± 12,47 ^{кд}
– 1 год	2,36 ± 0,11*	1,49 ± 0,12	156,62 ± 10,14 ^{*д}	423,90 ± 20,20 ^{кд}

Примечания: * – аналогичные показатели в сравниваемых группах имели

достоверно значимые различия при $p < 0,05$;

^к – объем матки достоверно отличался от показателя у здоровых женщин

(102,80 ± 6,40 см³) при $p < 0,05$;

^д – объем матки достоверно отличался от показателя до операции

(714,88 ± 41,20 см³) при $p < 0,05$.

Согласно современным исследованиям, как а-ГнРГ, так и блокаторы прогестероновых рецепторов одинаково действуют на уменьшение объема матки. Тем не менее, важно учитывать тот факт, что, поскольку агонисты гонадотропин-рилизинг гормона подавляют рост апоптоза клеток, то уже через месяц после отмены а-ГнРГ возрастает риск возобновления стремительного роста миомы матки. Поэтому было принято решение после операции применять в основной группе блокаторы прогестероновых рецепторов: при периферическом типе кровоснабжения опухоли – в течение 3-х месяцев, при диффузном – в течение полугода.

Сравнительный анализ динамики объема матки у женщин с миомой в послеоперационном периоде с учетом того, что исходные значения размеров матки у пациенток сравниваемых групп не имели статистически значимых различий, показал, что в результате приема блокаторов прогестероновых рецепторов (группа I) и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (группа II) объем матки прогрессивно снижался и к концу третьего месяца уменьшился вчетверо от исходных значений (Рисунок 5.7). Однако проведенное еще через три месяца контрольное УЗИ показало – при стабилизации объема матки в группе I – почти двукратное увеличение данного показателя в группе II ($p < 0,05$) после отмены агонистов рилизинг-гормонов. Таким образом, год спустя тенденция к увеличению объема органа после отмены приема а-ГнРГ стала более выраженной, тогда как в группе I данный показатель был по-прежнему стабилен, хотя и несколько выше, чем в контрольной группе.

Далее нами была проведена статистическая оценка клинической эффективности применения у женщин с миомой матки блокаторов прогестероновых рецепторов и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона с использованием методов доказательной медицины.

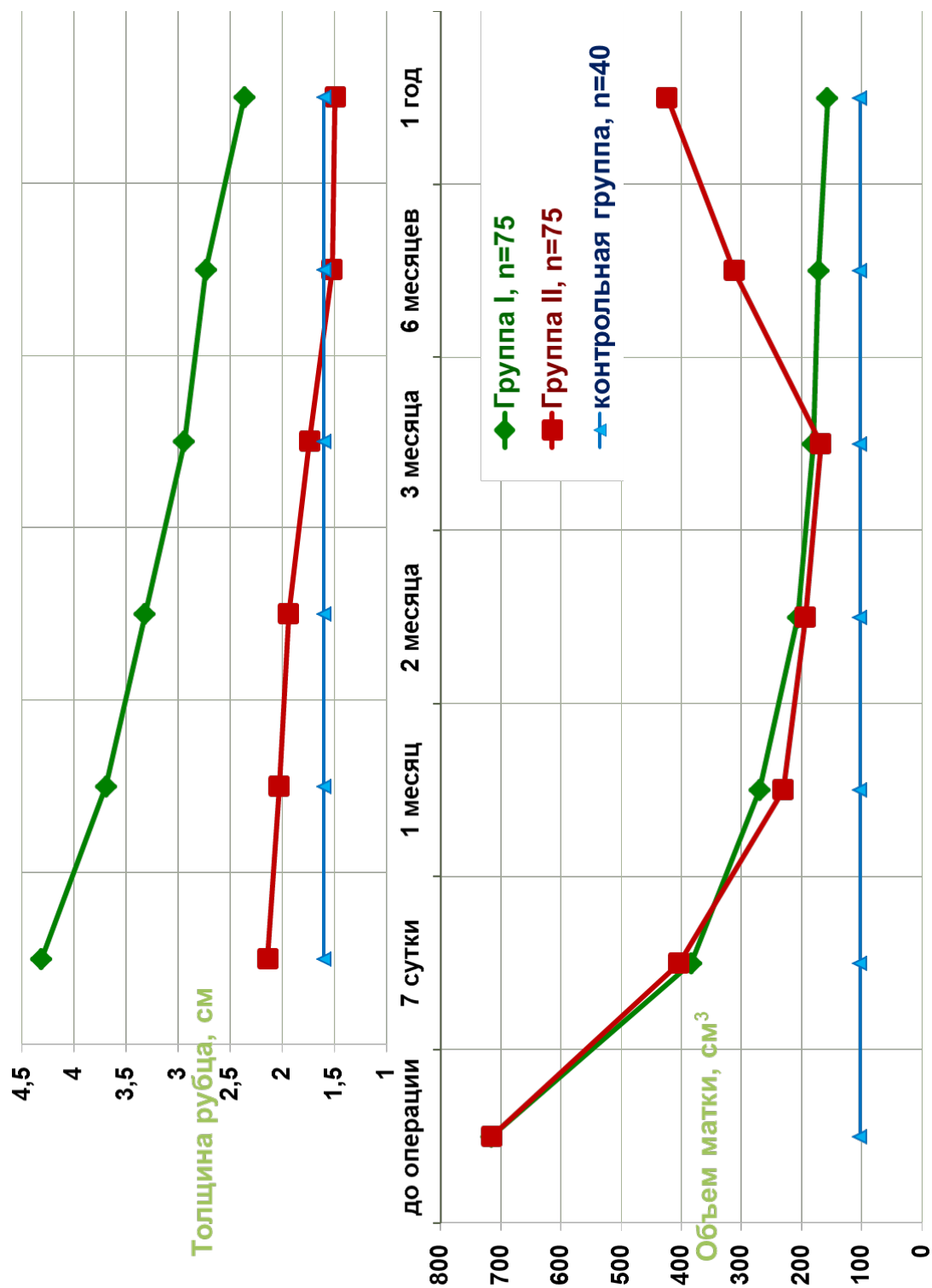


Рисунок 5.7 – Динамика толщины послеоперационного рубца (см) и объема матки (см³) у пациенток сравнимых групп

Спустя полгода после окончания гормональной терапии вышеуказанными препаратами у женщин как основной, так и группы сравнения с различной частотой регистрировались болевой синдром, нарушения менструального цикла, анемия, рецидивирующий рост миоматозных узлов, отсутствие беременности, а также побочное действие гормональных препаратов (симптомы фармакологического климакса, снижение минеральной плотности костной ткани, аменорея с длительным восстановлением менструального цикла, повышение уровня печеночных трансаминаз, простая гиперплазия эндометрия).

У пациенток основной группы, получавших лечение миомы матки и послеоперационную реабилитацию согласно разработанной методике, рецидив опухоли произошел в 9 (12,00%) случаях, тогда как в группе сравнения этот показатель составил 29 (38,67%, $p < 0,05$). Если в основной группе болевой синдром регистрировался лишь в каждом десятом случае, то в группе сравнения такие жалобы предъявляла едва ли не каждая вторая пациентка (соответственно 9,33 и 40,00%, $p < 0,05$) (Таблица 5.6).

Что касается нарушений менструального цикла, то их частота в группе сравнения втрое превосходила показатель у пациенток основной группы (32,00 против 10,67%, $p < 0,05$).

Частота анемии, как один из показателей эффективности разных методов лечения миомы, также имела достоверно значимые различия в сравниваемых группах и свидетельствовала о предпочтительности предлагаемого патогенетически обоснованного подхода к лечению (соответственно 6 (8,00%) и 13 (17,33%), $p < 0,05$).

Кроме того, достоверно значимые расхождения в частоте наступления беременности у пациенток сравниваемых групп после оперативного лечения и курса послеоперационной реабилитационной терапии свидетельствовали о высокой результативности мероприятий, проведенных пациенткам основной группы (52 (69,33%) против 29 (38,67%) в группе сравнения, $p < 0,05$).

Таблица 5.6 – Клинические показатели эффективности разных видов терапии миомы у женщин репродуктивного возраста через полгода после лечения

Показатель	Группа I, n = 75		Группа II, n = 75	
	абс.	%	абс.	%
Болевой синдром	7	9,33	30	40,00*
Нарушения менструального цикла	8	10,67	24	32,00*
Рецидив опухоли	9	12,00	29	38,67*
Анемия	6	8,00	13	17,33*
Отсутствие беременности	23	30,67	46	61,33*
Несостоятельность рубца	0	0,00	9	12,00*
Осложнения гормональной терапии	23	30,67	75	100,00*

Примечания: * – аналогичные показатели в сравниваемых группах имели достоверно значимые различия при $p < 0,05$ (метод углового преобразования Фишера).

Очень показательна разница в частоте случаев несостоятельности послеоперационного рубца в сравниваемых группах. Если у пациенток после консервативной миомэктомии, проведенной в сочетании с мероприятиями по укреплению рубца, не было ни одного случая его несостоятельности, то в группе сравнения у 2 (2,67%) пациенток во время беременности было истончение рубца, неравномерность – у 3 (4,00%), разрыв матки по рубцу – у 4 (5,33%) пациенток, что в общем составило 9 (12,00%) случаев ($p < 0,05$).

У всех пациенток группы сравнения, которым в течение 3-х месяцев послеоперационного периода была проведена гормональная терапия, в течение полугода развились осложнения (Таблица 5.7). Так, каждая вторая женщина жаловалась на симптомы фармакологического климакса, в основной группе этот показатель был снижен в 10 раз (39 (52,00%) против 4 (5,33%), $p < 0,05$), увеличение массы тела отмечали 40% пациенток, принимавших а-ГнРГ (в основной группе соответствующий показатель регистрировался в

пять раз реже – 8%, $p < 0,05$). Увеличение показателя печеночных трансаминаз, как и снижение минеральной плотности костной ткани, также были достоверно чаще выражены у пациенток группы сравнения (соответственно 33,33 и 17,33% против 5,33 и 2,67% в основной группе, $p < 0,05$), что также свидетельствовало о предпочтительности применения в послеоперационном периоде у пациенток репродуктивного возраста в качестве гормональной терапии блокаторов прогестероновых рецепторов.

Таблица 5.7 – Осложнения разных видов гормональной терапии в послеоперационном периоде у пациенток сравниваемых групп через полгода после лечения

Показатель	Группа I, n = 75		Группа II, n = 75	
	абс.	%	абс.	%
Симптомы фармакологического климакса	4	5,33	39	52,00*
Аменорея	8	10,67	24	32,00*
Снижение минеральной плотности костной ткани	2	2,67	13	17,33*
Увеличение массы тела	6	8,00	30	40,00*
Изменение уровня печеночных трансаминаз	4	5,33	25	33,33*
Простая гиперплазия эндометрия	3	4,00	0	0,00*

Примечания: * – аналогичные показатели в сравниваемых группах имели достоверно значимые различия при $p < 0,05$ (метод углового преобразования Фишера).

В качестве иллюстрации отдаленных результатов проведения консервативной миомэктомии по предлагаемой схеме у женщины репродуктивного возраста приводим клинический пример.

Клинический пример. Пациентка К., 32 лет поступила в ГО №1 ДРЦОМД по направлению врача женской консультации по месту жительства в связи с выявленной миомой матки больших размеров. Жалобы на отсутствие наступления беременности в течение двух лет, тянущие боли внизу живота, диспареунию, частые мочеиспускания. Отмечает значительный рост миомы матки в течение 6 месяцев. Пациентке предложено комплексное обследование с последующим оперативным лечением.

Данные гинекологического анамнеза. Менархе – 14 лет. Менструальный цикл регулярный. Контрацепцию не использует.

Данные акушерского анамнеза. 1-ая беременность (2010 г.) закончилась срочными нормальными родами в сроке 40–41 неделя (ребенок жив, масса при рождении 3200 г). 2-ая беременность (2014 г.) закончилась самопроизвольным абортом в сроке 6–7 недель.

Соматический анамнез. Хронический тонзиллит (тонзилэктомия в 2001 г.), хронический гастрит, аппендэктомия в 2004 г.

Объективно. Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. АД 110/70 мм рт.ст. Пациентка правильного телосложения, пониженного питания. ИМТ – 24. Молочные железы без патологии. На момент осмотра отрицает прием каких-либо медицинских препаратов.

Пациентке произведено ультразвуковое исследование (трехмерная эхография, доплерография миоматозного узла).

Матка $12,0 \times 12,7 \times 11,4$ см, объем 916 см^3 , увеличена до 16 недель как при беременности, форма неправильная, контуры неровные, бугристые. По задней стенке, ближе ко дну, определяется интрамуральный миоматозный узел неправильной формы, деформирующий полость матки, размерами $11,3 \times 10,4 \times 11,0$ см, объем 700 см^3 .

В миоматозном узле отмечается диффузный кровоток: VI – 4,2; FI – 42,7; VFI – 0,14. Эндометрий 0,5 см, не расширен, повышенной эхогенности,

однородной структуры, деформирован миоматозным узлом по задней стенке. Правый, левый яичники без структурных изменений. Исследование выполнено на 10 день МЦ.

Данные обследования. Hb – 103 г/л, Ht – 32%.

3-й день МЦ:

- ФСГ – 7,9 Ед/л,
- ЛГ – 3,81 ЕД/л,
- Пролактин – 10,45 нг/мл.

T3 своб. – 3,2 пмоль/л, T4 своб. – 14 пмоль/л, ТТГ – 1,4 мМЕ/л, АТ-ТПО – 0,8 МЕ/мл.

УЗИ щитовидной железы. Нормальная эхокартина.

Пациентке было предложено оперативное лечение по разработанной методике, получено согласие.

Этапы консервативной миомэктомии.

1. За 2 часа до начала операции в фирменную пробирку «plasmolifting» был произведен забор 20 мл крови для получения ОТП.
2. В полость матки установлен катетер Фолея №12.
3. После вхождения в брюшную полость выполнена временная компрессия ветвей маточных артерий на двух уровнях.
4. Произведена резекция пряди большого сальника.
5. Типичным образом выполнена консервативная миомэктомия, удален миоматозный узел с признаками дегенеративных изменений, до 11 см в диаметре, ложе узла по задней стенке матки, ближе ко дну.
6. Произведена оментоутероластика, послойное ушивание ложа миоматозного узла, plasmolifting послеоперационного рубца на матке.
7. Осмотрены органы малого таза: маточные трубы, яичники макроскопически не изменены.
8. Брюшная стенка восстановлена.

Общая кровопотеря – 100,0 мл. Длительность операции – 40 мин.

Послеоперационный период протекал гладко, пациентка выписана из стационара на 4 сутки в удовлетворительном состоянии.

Рекомендован прием мифепристона 25 мкг в течение 6 месяцев непрерывно.

Данные ПГИ. Пролиферирующая миома с значительным количеством митозов и лимфогистоцитарной инфильтрацией.

Через 6 месяцев с момента оперативного лечения произведено контрольное трехмерное эхографическое исследование:

- матка $6,7 \times 5,5 \times 6,0$ см, объем 120 см^3 , увеличена до 4–5 недель как при беременности, форма шаровидная, в антефлексию, контуры ровные;
- по задней стенке матки, в области дна определяется послеоперационный рубец, толщина стенки 1,8–2,0 см;
- патологических образований в области рубца не выявлено;
- правый, левый яичники без структурных изменений.

Пациентке отменен прием препарата мифепрестон, рекомендовано планирование беременности.

Спустя 10 месяцев с момента оперативного лечения поставлена на учет в женской консультации по месту жительства с развивающейся маточной беременностью в сроке 6–7 недель. Беременность протекала без особенностей.

В сроке 39–40 недель беременности госпитализирована в отделение патологии беременных ДРЦОМД для планового оперативного родоразрешения по показаниям: Беременность III, 39–40 недель, рубец на матке после реконструктивной операции. Бесплодие вторичное, миом-ассоциированное, излеченное.

При проведении операции планового кесарева сечения обращает на себя внимание состоятельность послеоперационного рубца на матке, гипертрофия стенки матки в области рубца (Рисунок 5.8).

Произведена биопсия тканей в области рубца на матке.

Гистологическое заключение: в представленном материале фрагмента миометрия отмечается гипертрофия мышечных волокон, сопровождающаяся отеком стромы, скудной лимфогистоцитарной инфильтрацией в строме и периваскулярно (Рисунок 5.9).

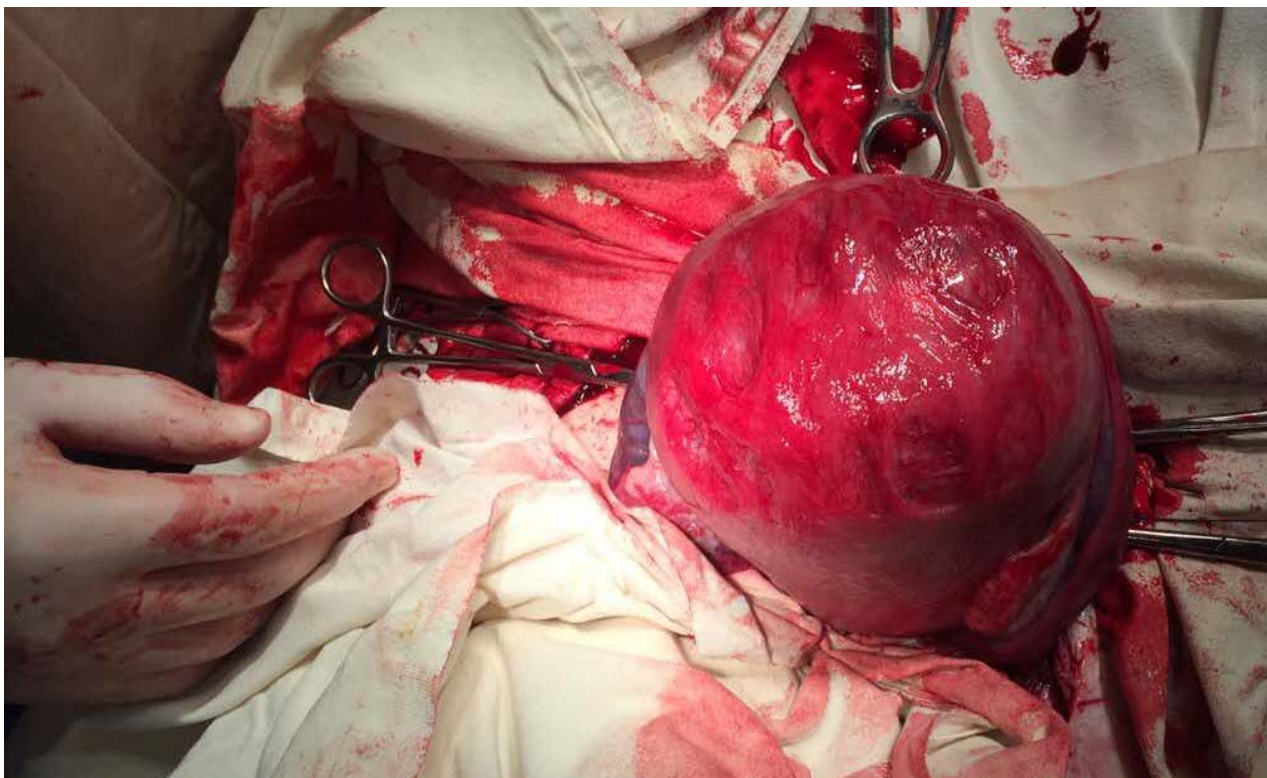


Рисунок 5.8 – Пациентка К., 33 года, операция кесарево сечение, состояние рубца на матке после ранее перенесенной консервативной миомэктомии

Родилась доношенная девочка, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, массой 3 145 г, ростом 50 см.

Послеоперационный период у матери протекал без особенностей. Мать с ребенком выписаны из стационара на 7-е сутки.

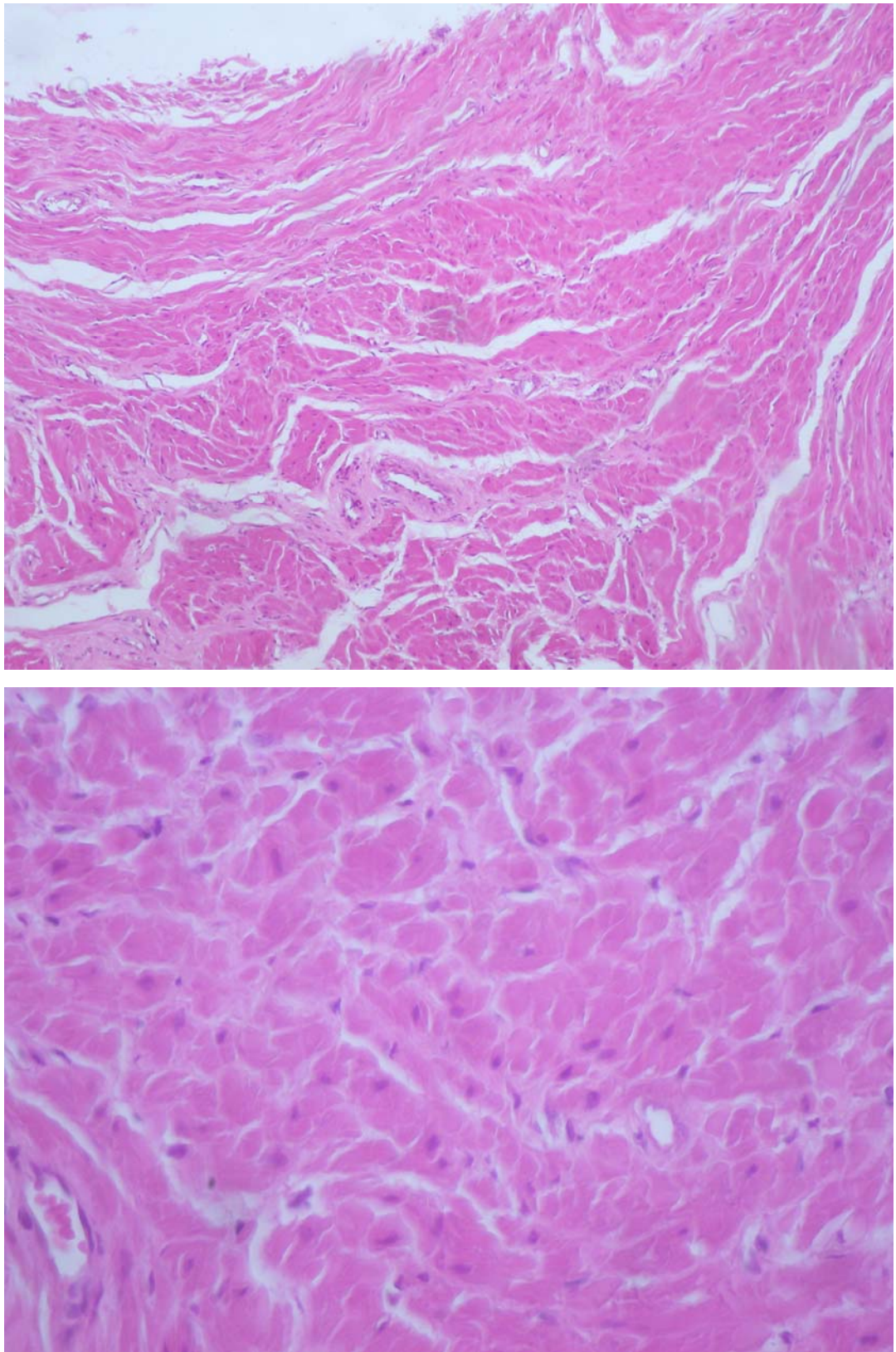


Рисунок 5.9 – Пациентка К., 33 года. Состояние после удаления узла и перитонизации сальником, беременность 39 недель. Ткань миометрия в ложе узла. Окраска гематоксилином и эозином, × 100 (вверху), × 400 (снизу)

Анализируя вышеприведенные данные, а также клинический пример, можно утверждать, что проводимый во время миомэктомии плазмолифтинг, наряду с оментоутеропластикой, способствовал укреплению послеоперационного рубца на матке, позволил ускорить процессы репарации тканей и восстановить микроциркуляцию в послеоперационном рубце, что подтвердилось данными УЗИ в динамике послеоперационного периода. Кроме того, у женщин, получавших терапию блокаторами прогестероновых рецепторов, статистически значимо реже регистрировались симптомы рецидивирующего роста миоматозных узлов и других осложнений.

Таким образом, предлагаемый комплекс хирургического лечения и послеоперационной реабилитации женщин репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров способствовал уменьшению объема матки на 70% ($p < 0,05$) и его стабилизации, снижению частоты болевого синдрома в 4 раза ($p < 0,05$); нарушений менструального цикла – втрое ($p < 0,05$); бесплодия – вдвое ($p < 0,05$).

Экономическая эффективность представленного патогенетически обоснованного подхода к оперативному лечению миомы матки у женщин репродуктивного возраста была оценена методом суммарных затрат и составила 9,6% ($p < 0,05$), что выразилось в снижении стоимости медицинской услуги с 12 057,29 р. до 10 999,13 р. за счет сокращения продолжительности операции на 43% ($p < 0,05$) и сроков пребывания в стационаре – на 36% ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в спектре опухолевых заболеваний женской половой сферы наибольшая частота принадлежит миоме матки, а в общей структуре гинекологической патологии она уступает место лишь воспалительным заболеваниям и встречается в каждом пятом случае [17, 70, 71, 147]. Маточные кровотечения, нарушение функции тазовых органов, бесплодие – это краткий перечень патологических состояний, которые может вызывать миома матки у женщин репродуктивного возраста, будучи одной из ведущих причин хирургических вмешательств у них [88, 89, 90, 92, 93].

Тенденция к «омоложению» миомы, а также рост заболеваемости миомой матки закономерно приводит и к увеличению частоты данной патологии у беременных в возрасте от 25 до 30 лет, достигая, по данным некоторых авторов 10–12 % [1, 3, 11, 110]. Беременность, протекающая на фоне миомы матки, зачастую осложняется угрозой прерывания вплоть до самопроизвольного аборта или преждевременных родов, СЗРП и дистрессом плода, кровотечениями во время беременности и родов, которые нередко заканчиваются оперативным вмешательством вплоть до потери репродуктивного органа – матки [43, 109, 115, 116, 134].

Таким образом, проблема диагностики и лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста является актуальной проблемой современной гинекологии, центральное место в изучении которой принадлежит тактике ведения женщин репродуктивного возраста с данной патологией.

Несмотря на изученность данной проблемы, на сегодняшний день, отсутствует единая концепция дифференцированного подхода к лечению как этапу восстановления репродуктивной функции женщин с миомой матки, недостаточно четко определены критерии формирования и отбора женщин для различных методов лечения (оперативного, консервативного или оперативно-консервативного) и реабилитации на стадии подготовки к

беременности с использованием высокотехнологических инструментальных и современных методов исследования. На сегодняшний день дискутируется вопрос об объеме оперативного вмешательства с целью сохранения органа (матки) с применением современных кровосберегающих и противоспаечных материалов, а также методик и средств по укреплению послеоперационного рубца на матке, нет четких критериев состояния послеоперационного рубца на матке к предстоящему планированию беременности.

В контексте вышеизложенного научная концепция данного исследования заключалась в следующих положениях. Наличие у женщин репродуктивного возраста миомы матки больших размеров приводит к нарушению репродуктивного здоровья (нарушение менструального цикла, невынашивание беременности первичное и вторичное, бесплодие и др.). Оптимизация консервативной миомэктомии с применением внутренней изолированной оментоутероластики в сочетании с плазмолифтингом послеоперационного рубца на матке с последующей поэтапной реабилитацией пациенток позволит повысить эффективность восстановления репродуктивной функции, а также значительно снизить процент несостоятельности послеоперационного рубца при наступлении и вынашивании планируемой беременности.

Таким образом, основным направлением представленного исследования было выявление миомы матки в репродуктивном возрасте и создание программы прегравидарной подготовки, включающей комплексный оперативно-медикаментозный подход, на основании изучения локализации миоматозного узла, типа внутриопухолевого кровотока, оценки рецепторного аппарата и сопоставления полученных результатов с морфологическим типом миомы. Была проведена комплексная клинико-лабораторная оценка эффективности разработанного комплекса прегравидарной подготовки у женщин репродуктивного возраста с миомой матки, с позиций наступления беременности и получения жизнеспособного плода.

Целью нашего исследования было увеличение эффективности восстановления репродуктивной функции у женщин репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров путем разработки и внедрения научно обоснованного дифференцированного подхода к лечению и послеоперационной реабилитации.

Для достижения цели и решения поставленных задач было проведено комплексное обследование, лечение, послеоперационная реабилитация и проспективное наблюдение 150 женщин репродуктивного возраста с нарушением репродуктивной функции и наличием интерстициальной миомы матки больших размеров, которые еще планируют беременность. Для исследования проводился отбор пациенток с узлами 2–5 типов согласно «Классификационной системе миом» (FIGO, 2015).

Исследование было проведено в несколько этапов. На I-ом этапе с целью проведения дооперационной подготовки, оперативного лечения и послеоперационной реабилитации были обследованы 150 небеременных женщин репродуктивного возраста с миомой матки. На II-ом этапе был разработан алгоритм дифференцированного комплексного подхода к диагностике на основании исследований гормонального статуса, иммуногистохимических и морфологических результатов, показателей экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в сочетании с функциональными методами диагностики типа кровотока в узлах опухоли. III-й этап – сравнительный анализ результатов клинико-лабораторных, морфологических, гистохимических, функциональных исследований, внедрение комплекса лечебных мероприятий, включая оперативное вмешательство по оптимизированной методике с применением новых технологий и средств по укреплению послеоперационного рубца на матке. IV этап был посвящен оценке эффективности разработанных и внедренных лечебно-профилактических мероприятий, анализу отдаленных результатов.

Итак, комплексное обследование 150 небеременных пациенток репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров (диаметр

доминантного узла (узлов) составлял 5 см и более), а также 40 соматически и гинекологически здоровых женщин, которые составили контрольную группу, проведенное на I-ом этапе, показало, что экстрагенитальная патология, на фоне которой развивалась миома, была достаточно разнообразна, и этот факт необходимо учитывать в тактике прегравидарной подготовки. Так, у пациенток с миомой матки среди перенесенных заболеваний чаще всего регистрировались нарушения липидного обмена с развитием метаболического синдрома (40,00%), хронический тонзиллит (32,00%), анемия (34,00%), патология желудочно-кишечного тракта (25,33%), заболевания сердечнососудистой системы (12,67%), заболевания щитовидной железы с нарушением гормональной функции по типу гипотиреоза (17,33%).

Важно отметить, что в группе женщин с миомой мено- и метроррагия отмечались у каждой второй, и большинство из них – пациентки с анемией различной степени. Болезненные менструации отмечала каждая третья пациентка, причем, в двух случаях из трех – дисменорея возникла после обнаружения миомы матки.

У пациенток с миомой ведущими по частоте были жалобы на нарушение менструального цикла (90,00%), учащенное мочеиспускание (80,00%) и болевой синдром (59,33%), а также нарушение функции смежных органов (38,00%) и быструю утомляемость и слабость (24,00%).

При анализе структуры гинекологических заболеваний у пациенток с миомой было выявлено, что изолированно миома матки встречалась лишь в 20,00% случаев, воспалительные заболевания придатков матки различной этиологии и патология шейки матки наблюдались соответственно в 47,33 и 44,00%, кисты яичников – 22,67%, гиперпластические процессы – 18,00% и эндометриоз различной локализации – 15,33%. Также наблюдался значительный удельный вес бесплодия – 22,00%.

При сочетании миомы матки и других гинекологических заболеваний часто трудно определить, что играет приоритетную роль в этиологии бесплодия – миома, либо сопутствующая патология. Анализ хронологии

возникновения миомы и бесплодия, а также факторов риска возникновения бесплодия показал, что у большинства пациенток, включенных в исследование, нарушение фертильности возникало в силу различных причин, существовавших задолго до выявления миомы матки, и она не являлась основной его причиной.

Полученные данные гормонального обследования свидетельствовали о высоком влиянии функции щитовидной железы на возникновение и рост миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Рост тиреотропного гормона и снижение свободной фракции тироксина, сопровождающие гипofункцию щитовидной железы, влияли на увеличение экспрессии рецепторов к прогестерону и повышение васкуляризации в опухоли. Этот феномен наблюдался в основном у пациенток с пролиферирующим типом миомы. Таким образом, снижение функции щитовидной железы можно рассматривать как один из этиологических факторов пролиферирующей миомы у пациенток репродуктивного возраста.

Максимальное число узлов, которое было удалено у одной пациентки, составило 37, причем, это не повлияло на возможность наступления беременности у нее в дальнейшем.

Серьезным сдерживающим фактором при проведении миомэктомии являются большие размеры миомы, большое количество узлов и преимущественно интерстициальная их локализация, поскольку возрастает вероятность повышенной кровопотери, травматизации матки, развития спаечного процесса. Что касается такого показателя, как объем матки, то он более чем семикратно превышал аналогичный показатель у здоровых женщин ($714,88 \pm 41,20$ против $102,80 \pm 6,40$ см³, $p < 0,05$).

На II этапе исследования нами были рассмотрены две гипотезы. Во-первых, миома матки развивается в условиях нормальной концентрации половых стероидов; существенное значение в возникновении и развитии данной патологии имеет повышение экспрессии рецепторов к половым стероидным гормонам в миометрии со значительным преобладанием

прогестероновых рецепторов, что дает возможность назначать в послеоперационном периоде препараты, блокирующие прогестероновые рецепторы у пациенток с миомой матки, планирующих беременность. Во-вторых, ультразвуковые данные о типе кровотока в миоматозном узле (диффузный и периферический) соответствуют гистологическому варианту опухоли (пролиферирующая и простая миома) и позволяют определить тактику лечения (оперативное, консервативное) данной патологии у женщин репродуктивного возраста, а также прогнозировать возможные рецидивы опухоли при наступлении беременности.

Применение препаратов, блокирующих прогестероновые рецепторы, у пациенток репродуктивного возраста с миомой должно привести к нормализации процессов неоангиогенеза и пролиферации в миоматозных узлах, что будет способствовать адекватному восстановлению репродуктивной функции и получению жизнеспособного ребенка.

С целью исследования ультразвуковых параметров миоматозных узлов у женщин репродуктивного возраста с миомой матки, которое включало определение типа внутриопухолевого кровотока, гистохимических показателей, в том числе – гистологический тип миоматозного узла, изучаемая группа пациенток с миомой была стратифицирована в зависимости от типа кровотока в узлах миомы: группа П (n = 82) – пациентки с наличием периферического кровотока, группа Д (n = 68) – с диффузным кровотоком в миоматозном узле.

Исследования пациенток в группах П и Д было проведено для выявления взаимосвязи УЗ-показателей с гистологическим строением опухоли, с экспрессией прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в узлах опухоли и уточнения основных патогенетических аспектов развития миомы матки и разработки лечебно-профилактических мероприятий.

С целью определения оптимального объема хирургического вмешательства и последующей реабилитации в рамках прегравидарной подготовки большое значение имела дооперационная комплексная

ультразвуковая диагностика, которая включала топографию миоматозного узла (узлов), определение диаметра и структурных особенностей опухоли, тип кровоснабжения (диффузный / периферический), толщину интактного миометрия.

Что касается объема матки, то он не зависел от типа кровоснабжения опухоли и превосходил показатель в контрольной группе в 7 раз ($714,88 \pm 41,20$ против $102,80 \pm 6,40 \text{ см}^3$, $p < 0,05$).

Ультразвуковые данные свидетельствовали об особенностях характера роста миоматозных узлов в зависимости от типа кровотока в опухоли. Так, у пациенток с диффузным типом кровотока в полтора раза чаще регистрировался интрамуральный рост опухоли и на 40 % реже – субсерозно-интерстициальный, нежели у пациенток с периферическим типом кровотока в опухоли ($p < 0,01$). Субмукозно-интерстициальный рост узла практически с одинаковой частотой регистрировался в обеих группах ($p > 0,05$).

Поскольку тип кровотока в миоматозных узлах определяет их количество, то этот показатель можно рассматривать и как фактор, влияющий на происходящие в них качественные и количественные изменения. Ультразвуковые данные в пользу деструкции узла наблюдались статистически значимо реже у пациенток с диффузным типом кровотока, чем у пациенток с периферическим типом кровотока (4,41 и 32,93%, $p < 0,01$). Также ишемические изменения при диффузном кровоснабжении миоматозных узлов выявлялись два с половиной раза реже, чем при периферическом типе кровотока (соответственно 8,82 и 25,61%, $p < 0,01$).

Ультразвуковое исследование объемных образований внутренних половых органов, как правило, ограничивается рутинной эхографией. Вместе с тем, использование цветового доплеровского картирования, 3D-энергетической доплерографии позволяет не только предугадать интенсивность роста миоматозного узла, оценив особенности его структуры и кровоснабжения, но и определиться с оптимальной тактикой оперативного лечения, и оценить его эффективность в последующем. Удаленные

миоматозные узлы были подвергнуты морфологическим методам исследования, результаты которых анализировали в контексте вида кровоснабжения миоматозных узлов.

Изучение особенностей васкуляризации миомы матки больших размеров в подгруппах пациенток с периферическим и диффузным кровотоком в узлах с сопоставлением данных трехмерной доплерографии и морфологического исследования показало, что простая миома матки и миома матки с деструктивными изменениями узла различной степени соответствуют периферическому типу кровотока.

Морфологические особенности при деструктивных изменениях в опухоли у пациенток с периферическим типом кровотока в опухоли характеризовались гиалинозом, большим количеством экстазированных сосудов, заполненных кровью и некротической тканью. В узлах были обнаружены очаги некроза и некробиоза – от незначительных до субтотальных, а также выраженный отек с кистозной дегенерацией. Гиалиноз, выявленный при исследовании, обусловлен нарушением кровообращения.

Что касается простого типа миомы без дистрофических изменений, то он характеризовался наличием в мышечных клетках эозинофильной цитоплазмы. В строме, представленной соединительной тканью, наблюдалось различное количество фибробластов и степень гиалиноза. Зоны роста – скудные, небольших размеров, со сниженным кровотоком. Сосуды расположены по периферии опухолевого узла, крупного калибра, тогда как в центре узла – небольшое количество сосудов капиллярного типа.

У пациенток с диффузным внутриопухолевым кровотоком, напротив, выявлялись миоматозные узлы с высокой пролиферативной активностью, что выражалось в большом количестве митозов, в 2–3 раза превышающих аналогичный показатель в миоматозных узлах простого типа. Паренхима преобладала над стромой, зоны роста были многочисленными и активными, кровотоки в опухоли – как в узлах, так и в миометрии вокруг

пролиферирующих узлов – был более выраженным, что определялось увеличением количества капилляров. В пролиферирующих миомах – в отличие от простых миом – регистрировалась максимальная активность ангиогенеза.

Определение при УЗИ в миоматозных узлах индексов васкуляризации, кровотока и васкуляризационно-поточного индекса позволило сопоставить их с видом кровотока в опухоли и, тем самым, выявить их специфические особенности.

При проведении трехмерной энергетической доплерографии миомы матки у пациенток с диффузным типом кровотока показатели внутриопухолевого кровотока были достоверно выше, чем при периферическом типе и в неизмененном миометрии. Однако, хотя индекс васкуляризации составил в среднем $6,65 \pm 0,39$, а индекс кровотока – $44,32 \pm 1,49$, что превышало аналогичные показатели в контрольной группе соответственно на 80% и на 30% ($p < 0,05$), васкуляризационно-поточный индекс был в пределах нормы ($0,15 \pm 0,03$ против $0,11 \pm 0,02$, $p > 0,05$).

У пациенток с периферическим типом кровотока, напротив, данные показатели были существенно снижены относительно таковых в неизмененном миометрии. Так, индекс васкуляризации был снижен в 4 раза ($0,92 \pm 0,12$ против $3,68 \pm 0,26$, $p < 0,05$), индекс кровотока – на 23% ($27,42 \pm 0,89$ против $33,64 \pm 0,62$, $p < 0,05$), а васкуляризационно-поточный индекс – более, чем втрое ($0,03 \pm 0,01$ против $0,11 \pm 0,02$, $p < 0,05$). Можно предположить, это связано с тем, что опухоль кровоснабжается терминальными ветвями маточных артерий по периферии в небольшом количестве, тогда как у пациенток с диффузным кровотоком почти двукратное превышение индекса васкуляризации свидетельствует об увеличении сосудистого русла опухоли и ее ангиогенной активности, с чем и связан ее быстрый рост и пролиферация клеток.

Таким образом, показатели внутриопухолевого кровотока при диффузном типе кровоснабжения достоверно выше таковых при

неизмененном миометрии, тогда как для периферического типа характерно их существенное снижение.

Очевидно, что, в отличие от двухмерного УЗИ, использование трехмерной энергетической доплерографии дает четкое представление о морфологическом типе миомы матки, характере опухолевого роста и интенсивности кровотока, в зависимости от типа кровотока и его показателей в миоматозных узлах, что согласуется с имеющимися в доступной литературе мировыми данными.

Одной из задач нашего исследования было изучение экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрогенам в миоматозных узлах.

В начале нынешнего столетия появились принципиально новые взгляды на развитие доброкачественной опухоли матки. Если ранее считалось, что миома является гормонозависимой опухолью, а гиперэстрогения (системная и локальная – в области узлов миомы) – основной фактор ее развития, то согласно последним данным, прогестерон играет ведущую роль в стимуляции роста миомы [79, 126, 148].

Нами была изучена связь доплерометрических показателей внутриопухолевого кровотока с показателями концентрации рецепторов к прогестерону, эстрогенам в удаленном миоматозном узле (узлах) для обоснования назначения антигестагенов в реабилитационном послеоперационном периоде у женщин репродуктивного возраста с миомой.

Определение уровня рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в удаленных миоматозных узлах у женщин с миомой больших размеров было проведено в зависимости от типа кровоснабжения опухоли. У пациенток с диффузным типом кровотока уровень РП ($165,31 \pm 14,22$ балла) был вдвое выше, чем у женщин с периферическим кровотоком ($81,83 \pm 7,15$ балла, $p < 0,05$) и всемерно превосходил таковой в контрольной группе ($22,84 \pm 3,12$ балла, $p < 0,05$). Что касается показателя РЭ, то при диффузном кровотоке также прослеживалась тенденция к его повышению относительно показателя при периферическом кровотоке (соответственно $67,24 \pm 4,70$ против

48,22 ± 5,61 баллов, $p < 0,05$) и в контрольной группе (21,24 ± 2,10, $p < 0,05$). Соотношение РП/РЭ в миоматозных узлах изменялось от 2,46 ± 0,14 (при диффузном кровотоке) до 1,69 ± 0,12 (при периферическом), что существенно превышало данный показатель в миометрии у женщин контрольной группы (1,09 ± 0,10, $p < 0,05$).

Проведенный анализ показал, что в опухоли у пациенток с диффузным типом кровотока было преобладающим влияние прогестерона на структурные изменения, а количественные показатели 3D-доплерографии указывают на повышенную васкуляризацию опухоли. В узлах с повышенной васкуляризацией отмечено статистически значимо более высокое содержание РП, чем в узлах с пониженной васкуляризацией ($p < 0,05$). Установлена прямая корреляционная связь между индексом васкуляризации и содержанием РП в опухоли ($r = 0,71$, $p < 0,05$). В результате сравнительного анализа показателей трехмерной доплерографии миоматозных узлов и соотношения РП/РЭ в биоптатах миомы выявлена прямая корреляционная связь между VI, FI и VFI и соотношением РП/РЭ (соответственно, $r = 0,71$, $r = 0,52$, $r = 0,59$, $p < 0,05$).

Таким образом, содержание прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в ткани узла зависит от степени васкуляризации опухоли, а определение характера васкуляризации миомы позволяет косвенно судить о соотношении РП/РЭ в ткани опухоли и особенностях ангиогенеза, приводящих к возникновению функциональных и структурных изменений опухоли [13, 41, 79, 126, 148, 150].

Итак, полученные данные свидетельствуют о том, что по характеру васкуляризации миоматозного узла можно косвенно судить о пролиферации и интенсивности роста опухоли.

Можно предположить, что миома с повышенной васкуляризацией пребывает под преимущественным влиянием рост-активирующего действия прогестерона. Из чего следует, что антипрогестины могут ингибировать рост миомы как за счет блокирования прогестеронового эффекта, так и за счет уменьшения васкуляризации опухоли.

На этом же этапе в зависимости от предполагаемой тактики дооперационной подготовки, оперативного лечения и послеоперационной реабилитации путем случайного распределения была проведена независимая рандомизация пациенток: основную группу (I) составили 75 женщин с наличием миомы, которым дооперационная подготовка и оперативное лечение, а также послеоперационная реабилитация были проведены по разработанной программе – 33 пациентки с диффузным кровотоком в опухоли и 42 – с периферическим. Группу сравнения (II) составили также 75 пациенток, которым дооперационная подготовка и оперативное лечение проводились согласно утвержденному протоколу МЗ – соответственно 35 и 40 пациенток с диффузным и периферическим кровотоком в опухоли. Такое равноценное распределение пациенток с различными типами кровотока в опухоли в сравниваемых группах позволило исключить вероятность влияния типа кровотока на общегрупповые результаты лечения.

Таким образом, рандомизация групп обследуемых пациенток после их стратификации по типу кровотока позволила определить преимущества внедрения разработанной программы, включающей дооперационную подготовку, оперативное лечение по модифицированной методике (оментоутероластика + плазмолифтинг) и реабилитационную послеоперационную терапию с учетом выявленного типа кровотока в опухоли и применения блокаторов рецепторов к прогестерону (или антипрогестагенов).

III этап данного исследования был посвящен разработке и внедрению комплекса лечебных мероприятий, включая оперативное вмешательство по оптимизированной методике с применением новых технологий и средств по укреплению послеоперационного рубца.

Восстановление нарушенной репродуктивной функции женщины с миомой матки – это комплекс мероприятий, включающий не только собственно миомэктомию, но и точную диагностику и предоперационную подготовку.

Точная диагностика нарушений в различных звеньях репродуктивной системы предполагает определение состояния эндометрия, количества, размеров и локализации миоматозных узлов, состояния придатков, наличия и характера сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии.

Предоперационная подготовка призвана снизить риски хирургического вмешательства и послеоперационных осложнений. Для этого пациенткам с миомой матки проводили УЗИ с применением доплерографии с целью определения локализации, размеров миоматозных узлов и типа внутриопухолевого кровотока (параметров диффузного и периферического кровотока). С целью профилактики вскрытия полости матки во время консервативной миомэктомии в полость матки вводили катетер Фолея с раздутым баллоном. Пациенткам, у которых интраоперационно произошло вскрытие полости матки, с целью профилактики возникновения сенехий в полость матки вводили дренаж-протектор.

Собственно миомэктомия предполагала правильный выбор хирургического доступа, атравматичной техники, адекватного шовного материала, применение инновационных технологий по укреплению послеоперационного рубца.

Для профилактики кровотечения применялась модифицированная тактика временной компрессии маточных сосудов согласно Патента № 2 565 841(RU) «Способ лечения и профилактики акушерских кровотечений» (Иванян А.Н. и соавт.), а именно осуществляли перевязку сосудов матки быстроссасывающимся шовным материалом (викрил-ретард, кетгут): восходящей ветви маточной артерии выше внутреннего зева и яичниковой ветви маточной артерии непосредственно у углов матки с обеих сторон. Кроме этого, в узлы и мышцу матки вводили разведенный терлипрессин.

Для укрепления рубца (рубцов) на матке заполняли дефект резецированной прядью сальника с целью уменьшения деформации матки, затем накладывали викриловые швы (оментоутеропластика).

Послеоперационный период после миомэктомии по сравнению с радикальными операциями характеризуется рядом особенностей, связанных, в первую очередь, с тем, что сохраняется матка, которая подверглась значительной хирургической травме, иногда – с вовлечением придатков, происходит всасывание продуктов травмированных тканей, крови и раневого секрета, раздражение париетальной и висцеральной брюшины, деформация самого органа. Все это в комплексе способствует развитию таких послеоперационных осложнений, как внутрибрюшное кровотечение, парез кишечника, септические осложнения, спаечный процесс и других патологических состояний.

Повреждение тканей при миомэктомии является пусковым моментом развития в матке раневого процесса, который проявляется местными деструктивно-восстановительными изменениями в ране и общими реакциями организма на раневой процесс. По своему происхождению, рана на матке при миомэктомии относится к асептической хирургической ране, заживление которой обеспечивается комплексом восстановительно-репаративных процессов, которые происходят непосредственно в ране и окружающих ее тканях с восстановлением ее целостности и функции.

Предложенная модификация миомэктомии дает возможность предотвратить деформацию матки, обеспечить укрепление послеоперационного рубца, снизить кровопотерю.

С целью ускорения регенерации послеоперационной раны нами использовалась обогащенная тромбоцитами аутоплазма. Не являющаяся токсичной или иммунореактивной, ОТП ускоряет естественные механизмы заживления ран, благодаря содержащимся в тромбоцитах факторам роста. Потенциальное улучшение заживления при применении ОТП происходит за счет различных факторов роста и цитокинов, секретируемых альфа-гранулами тромбоцитов. Основные цитокины, обнаруженные в тромбоцитах, включают трансформированный фактор роста β , тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста фибробластов,

эпидермальный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов и фактор роста эндотелиальных клеток. Эти цитокины играют важную роль в процессах клеточной пролиферации, хемотаксиса, дифференциации и ангиогенеза. Таким образом, дополнительное введение в область вновь образованного рубца ОТП способствует улучшению микроциркуляции, ускоряет репаративные процессы в ране за счет выброса в первые сутки активированными тромбоцитами до 70% содержащихся в их гранулах факторов роста и биологически-активных веществ. Действие тромбоцитов длится до 8 суток после их введения в ткани, что способствует быстрому восстановлению и кровотоку в оперированных органах за счет восстановления микроциркуляции и уменьшения развития воспалительного процесса и интоксикации.

У наших пациенток мы применяли плазмолифтинг инъекционной формой ОТП. Для этого за 1–1,5 часа до операции из вены пациентки в фирменную пробирку «plasmolifting» вакутайнером производили забор крови из локтевой вены, центрифугировали в течение 5 мин со скоростью 1200 оборотов в минуту. Под действием гравитации кровь разделялась на три слоя: верхний слой содержал плазму, обогащенную тромбоцитами, средний слой представлен специальным гелем, который препятствовал возврату клеточных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов), которые, как более тяжелые клетки по сравнению с тромбоцитами, составляли третий слой. Образовавшуюся плазму собирали в стерильный шприц для последующего использования во время операции.

После операции пациенткам основной группы назначали блокаторы прогестероновых рецепторов (мифепристон 25 мг в сутки): при периферическом типе кровоснабжения опухоли – в течение 3-х месяцев, при диффузном – в течение полугода.

При состоятельности рубца на матке (контроль через 1, 2, 3 и 6 месяцев методом УЗИ) и коррекции выявленных ранее гормональных нарушений – разрешено планировать беременность. Сроки планирования беременности

зависели от объективных характеристик – величины удаленного узла (узлов) и данных УЗИ: при диаметре узла 5–6 см – срок составлял 6–7 месяцев, при величине узла 7–10 см и более – не ранее 9–12 месяцев после окончания послеоперационной терапии. Следует отметить, что образование послеоперационных гематом в основной группе не было выявлено ни в одном случае, тогда как в группе сравнения в 3 (4,00%) случаях наблюдалось указанное осложнение, а в 5 (6,67%) – кровотечение из дренажей брюшной полости ($p < 0,05$).

На IV этапе была проведена оценка эффективности лечения миомы в сравниваемых группах. Для объективизации анализа были приняты основные критерии эффективности:

- продолжительность операции,
- средняя интраоперационная кровопотеря,
- сроки госпитализации,
- частота болевого синдрома,
- частота нарушений менструального цикла,
- частота анемии,
- частота осложнений гормональной терапии,
- УЗ-признаки рецидивирующего роста миомы,
- УЗ-признаки состоятельности рубца на матке,
- нормальные УЗ показатели объема матки,
- нормальные УЗ показатели кровотока в миометрии,
- наступление беременности.

Продолжительность операции у пациенток основной группы составила в среднем $39,80 \pm 8,21$ мин., тогда как в группе сравнения этот показатель был на 56% больше – $62,20 \pm 8,10$ мин. ($p < 0,05$). Средняя кровопотеря в основной группе была $100,20 \pm 20,30$ мл, что вчетверо было меньше показателя группы сравнения $420,30 \pm 21,20$ мл ($p < 0,05$).

Одним из осложнений после проведенной миомэктомии была анемия, которая и до операции наблюдалась у пациенток. Однако, если в основной

группе в каждом третьем случае (34,67%) имела место анемия легкой степени, то в группе сравнения в каждом втором случае (52,00%) была анемия средней и тяжелой степени ($p < 0,05$), что потребовало проведения дополнительных сеансов гемотрансфузии в послеоперационном периоде.

Если сравнивать сроки госпитализации, то в основной группе этот показатель был ниже на 36%, чем в группе сравнения, и составил $4,7 \pm 1,2$ койко-дней против $6,4 \pm 1,5$ ($p < 0,05$).

Не менее важным, нежели сама операция, этапом в хирургическом лечении пациенток репродуктивного возраста с миомой явилось создание состоятельного рубца на матке, с учетом того, что пациенткам предстояло планирование и вынашивание беременности. С целью мониторинга темпов и качества формирования послеоперационного рубца проводили его ультразвуковой контроль путем определения в динамике его толщины и сроков восстановления микроциркуляции в нем.

Поскольку пациенткам в основной группе дефект после энуклеации узла сразу во время операции заполняли резецированным сальником, то на 7-ой день послеоперационного периода его толщина, согласно данным УЗИ, составила $4,31 \pm 0,40$ см, что достоверно вдвое превосходило показатель $2,14 \pm 0,19$ см в группе сравнения ($p < 0,05$). В раннем послеоперационном периоде область рубца на матке у всех пациенток основной группы имела эхо-негативную структуру с гиперэхогенными включениями (лоскут сальника). Через два месяца у пациенток основной группы наблюдалась обильная васкуляризация, тогда как в группе сравнения аналогичная ультразвуковая картина наблюдалась лишь к концу третьего месяца после операции, структура миометрия в области рубца была неоднородной и хорошо визуализировалась.

Согласно современным исследованиям, на уменьшение объема матки одинаково действуют и агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов, и блокаторы прогестероновых рецепторов. Однако через месяц после отмены агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов возрастает риск возобновления

стремительного роста миомы матки, поскольку а-ГнРГ подавляют рост апоптоза клеток. Поэтому в основной группе после операции применяли блокаторы прогестероновых рецепторов: при периферическом типе кровоснабжения опухоли – в течение 3-х месяцев, при диффузном варианте – в течение полугода.

Сравнительный анализ динамики объема матки у женщин с миомой в послеоперационном периоде, с учетом того, что исходные значения размеров матки у пациенток сравниваемых групп не имели статистически значимых различий, показал, что в результате приема как блокаторов прогестероновых рецепторов, так и агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов, объем матки прогрессивно снижался, и к концу третьего месяца уменьшился вчетверо от исходных значений. Однако контрольное УЗИ, проведенное еще через три месяца, показало почти двукратное увеличение объема матки после отмены агонистов рилизинг-гормонов в группе сравнения при стабилизации данного показателя в основной группе ($p < 0,05$). А год спустя тенденция к увеличению объема органа после отмены приема а-ГнРГ стала более выраженной, тогда как в основной группе после приема блокаторов прогестероновых рецепторов данный показатель был по-прежнему стабилен, хотя и несколько выше, чем в контрольной группе.

Спустя полгода после окончания гормональной терапии вышеуказанными препаратами у женщин как основной, так и группы сравнения с различной частотой регистрировались болевой синдром, нарушения менструального цикла, анемия, рецидивирующий рост миоматозных узлов, отсутствие беременности, а также побочное действие гормональных препаратов (симптомы фармакологического климакса, снижение минеральной плотности костной ткани, аменорея с длительным восстановлением менструального цикла, повышение уровня печеночных трансаминаз, простая гиперплазия эндометрия).

Однако вышеперечисленные осложнения носили более выраженный характер при назначении агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов.

У пациенток основной группы, получавших лечение миомы матки и послеоперационную реабилитацию согласно разработанной методике, рецидив опухоли произошел в 12,00% случаев, тогда как в группе сравнения этот показатель составил 38,67% ($p < 0,05$). Если в основной группе болевой синдром регистрировался лишь в каждом десятом случае, то в группе сравнения такие жалобы предъявляли едва ли не каждая вторая пациентка (соответственно 9,33 и 40,00%, $p < 0,05$). Что касается нарушений менструального цикла, то их частота в группе сравнения втрое превосходила показатель у пациенток основной группы (32,00 против 10,67%, $p < 0,05$). Частота анемии, как один из показателей эффективности разных методов лечения миомы, также имела достоверно значимые различия в сравниваемых группах и свидетельствовала о предпочтительности предлагаемого патогенетически обоснованного подхода к лечению (соответственно 6 (8,00%) и 13 (17,33%), $p < 0,05$). Достоверно значимые расхождения в частоте наступления беременности у пациенток сравниваемых групп после оперативного лечения и курса послеоперационной реабилитационной терапии свидетельствовали о высокой результативности мероприятий, проведенных пациенткам основной группы (69,33% против 38,67% в группе сравнения, $p < 0,05$).

У всех пациенток группы сравнения, которым в течение 3-х месяцев послеоперационного периода была проведена гормональная терапия, в течение последующего полугодия развились осложнения. Так, каждая вторая женщина жаловалась на симптомы фармакологического климакса, в основной группе этот показатель был снижен в 10 раз (52,00% против 5,33%, $p < 0,05$), увеличение массы тела отмечали 40% пациенток, принимавших агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов (в основной группе соответствующий показатель регистрировался в пять раз реже – 8%, $p < 0,05$). Увеличение показателя печеночных трансаминаз, как и снижение минеральной плотности костной ткани, также были достоверно чаще выражены у пациенток группы сравнения, что также свидетельствовало о предпочтительности применения в

послеоперационном периоде у пациенток репродуктивного возраста в качестве гормональной терапии блокаторов прогестероновых рецепторов.

Анализируя вышеприведенные данные, можно утверждать, что проводимый во время миомэктомии плазмолифтинг, наряду с оментоутеропластикой, способствовал укреплению послеоперационного рубца на матке, позволил ускорить процессы репарации тканей и восстановить микроциркуляцию в послеоперационном рубце, что подтвердилось данными УЗИ в динамике послеоперационного периода. Кроме того, у женщин, получавших терапию блокаторами прогестероновых рецепторов, статистически значимо реже регистрировались симптомы рецидивирующего роста миоматозных узлов.

Таким образом, предлагаемый комплекс хирургического лечения и послеоперационной реабилитации женщин репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров способствовал уменьшению объема матки на 70% ($p < 0,05$) и его стабилизации, снижению частоты болевого синдрома в 4 раза ($p < 0,05$); нарушений менструального цикла – втрое ($p < 0,05$); бесплодия – вдвое ($p < 0,05$).

Экономическая эффективность представленного патогенетически обоснованного подхода к оперативному лечению миомы матки у женщин репродуктивного возраста составила 9,6% ($p < 0,05$), что выразилось в снижении стоимости медицинской услуги с 12 057,29 р. до 10 999,13 р. за счет сокращения продолжительности операции на 43% ($p < 0,05$) и сроков пребывания в стационаре – на 36% ($p < 0,05$).

В работе установлено, что оптимизация консервативной миомэктомии с применением внутренней изолированной оментоутеропластики в сочетании с плазмолифтингом послеоперационного рубца на матке с последующей поэтапной реабилитацией пациенток позволяет значительно снизить процент несостоятельности послеоперационного рубца при наступлении и вынашивании беременности и повысить эффективность восстановления репродуктивной функции.

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты подтверждают значимость патогенетически обоснованного комплексного подхода к проведению консервативной миомэктомии по поводу миомы матки больших размеров у женщин репродуктивного возраста в контексте реализации ими в последующем своей репродуктивной функции.

ВЫВОДЫ

В диссертации приведено новое решение актуальной задачи современного акушерства и гинекологии – повысить эффективность восстановления репродуктивной функции у женщин репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров. На основании изучения основных аспектов патогенеза, дифференцированного подхода к диагностике и лечению миомы матки у женщин репродуктивного возраста разработан и внедрен научно обоснованный комплекс диагностических и лечебных мероприятий в прегравидарном периоде, включая некоторые особенности оперативной техники с использованием инновационных технологий, назначения блокаторов прогестероновых рецепторов в послеоперационном периоде с целью адекватного восстановления репродуктивной функции и снижения частоты послеоперационных осложнений.

1. Выявлено, что формирование и развитие миомы происходит при нормальных показателях уровня прогестерона и эстрогенов в периферической крови, на фоне гормональной дисфункции щитовидной железы со снижением уровня свободной фракции тироксина почти на 40% ($12,40 \pm 1,56$ против $17,15 \pm 0,38$ нмоль/л, $p < 0,05$), что свидетельствует о влиянии функции щитовидной железы на формирование миомы.

2. Доказано, что показатели внутриопухолевого кровотока, выявленные методом трехмерной энергетической доплерографии, связаны с типом васкуляризации миомы матки, что дает возможность косвенно судить о гистологическом строении опухоли и прогнозировать ее возможные рецидивы. Установлено также, что диффузному внутриопухолевому кровотоку соответствует пролиферирующий тип миомы, а периферическому – простой тип, что определяет дифференцированный подход к лечению данной патологии.

3. Выявлена прямая корреляционная связь между индексом васкуляризации и показателем экспрессии рецепторов к прогестерону

($r = 0,71$, $p < 0,05$) в опухоли, что доказывает прямое влияние прогестерона на активный запуск ангиогенеза и процессы васкуляризации в опухоли, что дает основание для применения блокаторов прогестероновых рецепторов в лечении миомы и в качестве профилактики рецидива роста опухоли в послеоперационном периоде.

4. Установлено, что временная компрессия маточных сосудов, оментоутероластика, локальный интраоперационный плазмолифтинг позволяют снизить кровопотерю во время операции в 4,2 раза ($p < 0,05$), избежать деформации органа при удалении больших интерстициальных узлов, укрепить послеоперационный рубец и ускорить регенерацию и кровоснабжение в области послеоперационного ложа узла, что позволит снизить осложнения и при вынашивании беременности.

5. Доказано, что действие препаратов – блокаторов прогестероновых рецепторов, способствует стабильному уменьшению объема матки после консервативной миомэктомии в 4,56 раза относительно исходного значения ($p < 0,05$) и в 2,7 раза относительно показателя в случае приема агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов ($p < 0,05$), а также снижению частоты рецидива опухоли в 3 раза ($p < 0,05$). Установлено достоверное уменьшение осложнений гормональной терапии в результате приема блокаторов прогестероновых рецепторов относительно агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов в 3,26 раза ($p < 0,05$).

6. Доказано, что внедрение разработанного комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий с включением модифицированной операции с применением инновационных технологий, блокаторов прогестероновых рецепторов, коррекции функции щитовидной железы в прегравидарном периоде у женщин с миомой матки позволяет снизить частоту болевого синдрома в 4,3 раза; нарушений менструального цикла – в 3 раза; рецидива опухоли – в 3,2 раза; бесплодия – в 2 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем женщинам с миомой матки должно быть проведено УЗИ с применением энергетической доплерографии с целью определения локализации, размеров миоматозных узлов и типа внутриопухолевого кровотока. Параметры кровотока в узле:

- диффузного: VI – 4,1–7,6, FI – 37,7–48,9, VFI – 0,13–0,16;
- периферического: VI – 0,81–2,7, FI – 24,5–31,4, VFI – 0,03–0,07;
- при склонности к рецидивированию: $VI \geq 8,0$, $FI \geq 49,0$, $VFI \geq 0,15$.

2. При доминантном миоматозном узле более 5 см проводить консервативно-пластическую миомэктомию лапаротомным доступом. Для уменьшения кровопотери до удаления узлов проводить компрессию восходящих ветвей и яичниковой ветви маточной артерии.

3. Для ускорения регенерации послеоперационного рубца показан интраоперационный плазмолифтинг – обкалывание сформированного рубца на матке обогащенной тромбоцитами аутоплазмой, заготовленной за 1–1,5 часа до операции, в количестве 5,0–10,0 мл.

4. С целью уменьшения деформации матки и для укрепления рубца (или нескольких рубцов) дефект заполнять резецированной прядью большого сальника пациентки с последующим наложением викриловых швов.

5. Для профилактики вскрытия полости матки и развития внутриматочных синехий перед операцией в полость матки следует вводить баллон по типу катетера Фолея, который извлекают через 2–3 дня.

6. После операции назначать блокаторы прогестероновых рецепторов (мифепристон 25 мг в сутки): при наличии диффузного внутриопухолевого кровотока – в течение 6 месяцев, периферического – в течение 3 месяцев.

7. При состоятельности швов на матке (УЗИ-контроль через 1, 3, и 6 месяцев) и коррекции выявленных гормональных нарушений возможно планирование беременности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

а-ГнРГ	– агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
АТ-ТПО	– аутоантитела к тиреоидной пероксидазе
ДРЦОМД	– ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МЦ	– менструальный цикл
НМЦ	– нарушение менструального цикла
ОТП	– обогащенная тромбоцитами аутоплазма
П	– прогестерон
ПРЛ	– пролактин
РП	– рецепторы к прогестерону
РЭ	– рецепторы к эстрогенам
Т3 своб.	– свободная фракция трийодтиронина
Т4 своб.	– свободная фракция тироксина
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
Э ₂	– эстрадиол
ЭМА	– эмболизация маточных артерий
FI	– поточный индекс
FIGO	– Международная федерация акушерства и гинекологии (The International Federation of Gynecology and Obstetrics)
VEGF	– васкуло-эндотелиальный фактор роста
VFI	– васкуляризационно-поточный индекс
VI	– индекс васкуляризации

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аджимуллаева, А. З. Характерные особенности миомы матки у женщин репродуктивного возраста [Текст] / А. З. Аджимуллаева, К. А. Рысмухамбетова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 6. – С. 795.
2. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики миомы матки [Текст] / Г. А. Аюпова [и др.] // Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы. – 2017. – № 4 (44). – С. 7–13.
3. Алджанова, М. Д. Диагностика и результаты лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста [Текст] / М. Д. Алджанова, Х. Ф. Багирова // Медицинские новости. – 2019. – № 1 (292). – С. 72–75.
4. Алтухова, О. Б. Ассоциация генетических полиморфизмов цитокинов с размерами миоматозных узлов [Текст] / О. Б. Алтухова, И. К. Аристова, В. С. Орлова // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 74–78.
5. Аль-Сейкал, Т. С. Неоадьювантная терапия мифепристоном миомы матки у женщин репродуктивного возраста [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук / Т. С. Аль-Сейкал – Москва, 2006. – 24 с.
6. Антагонисты рецепторов прогестерона в структуре комплексного органосохраняющего лечения миомы матки [Текст] / А. Л. Тихомиров [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 113–117.
7. Антропова, Е. Ю. Оценка альтернативных адьювантных методов терапии лейомиомы матки в зависимости от характера маточного и опухолевого кровотока [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук / Е. Ю. Антропова. – Казань, 2007. – 21 с.
8. Антропова, Е. Ю. Оценка влияния анастомозов между маточными и яичниковыми артериями на клинический результат эмболизации маточных артерий, на основании изучения маточного и

яичникового кровотока [Текст] / Е. Ю. Антропова, В. В. Коробов, Л. Р. Сафиуллина // Журнал акушерства и женских болезней. – Санкт-Петербург, 2010. – Т. 59, вып. 6. – С. 22–26.

9. Аракелян, А. С. Использование различных хирургических доступов (лапаротомия, лапароскопия, влагалищный) при радикальных операциях у больных миомой матки больших размеров [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук / А. С. Аракелян. – Москва, 2010. – 26 с.

10. Бабаджанова, Г. С. Оценка ведения беременности и родов у женщин с миомой матки [Текст] / Г. С. Бабаджанова, Д. Б. Мирзаева, М. А. Гуломова // Биология и интегративная медицина. – 2017. – № 2. – С. 111–117.

11. Бабаджанова, Г. С. Современный взгляд на диагностику и лечение миомы матки у женщин репродуктивного возраста [Текст] / Г. С. Бабаджанова, Н. О. Тухтамишева // Биология и интегративная медицина. – 2017. – № 2. – С. 64–79.

12. Биохимические и морфоструктурные особенности биологических жидкостей больных быстрорастущей миомой матки [Текст] / Е. Г. Шварев [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2010. – № 2. – С. 99–104.

13. Бурлев, В. А. Локальный и системный ангиогенез у больных с миомой матки / В. А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 26–33.

14. Буянова, С. Н. Современные аспекты роста миомы матки [Текст] / С. Н. Буянова, Н. В. Юдина, С. А. Гукасян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 42–48.

15. Ванке, Н. С. Оценка эффективности эндохирургических органосберегающих операций у больных с миомой матки [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / Н. С. Ванке. – Москва, 2008. – 23 с.

16. Веропотвелян, П. Н. Миома матки у женщин репродуктивного возраста [Текст] / П. Н. Веропотвелян, А. А. Бондаренко, Н. П. Веропотвелян // Здоровье женщины. – 2015. – № 10. – С. 153–156.
17. Вихляева, Е. М. Миома матки [Текст] / Е. М. Вихляева, Л. Н. Василевская. – Москва, 1981. – 156 с.
18. Вихляева, Е. М. Проблема фертильности в свете современной концепции о миоме матки: [обзор] [Текст] / Е. М. Вихляева // Проблемы беременности. – 2003. – № 6. – С. 3–7.
19. Вихляева, Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки [Текст] / Е. М. Вихляева. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.
20. Вопросы этиопатогенеза миомы матки и возможности консервативной терапии [Текст] / Н. А. Татарова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15, № 13. – С. 10–17.
21. Воронин, Д. Н. Особенности регуляции апоптоза в ткани лейомиомы матки больших размеров [Текст] / Д. Н. Воронин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № S1. – С. 35–36.
22. Высоцкий, М. М. Влияние хирургического лечения миомы матки на состояние репродуктивной системы [Текст] / М. М. Высоцкий, И. И. Куранов, О. Б. Невзоров // Эндоскопическая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 5. – С. 24–28.
23. Высоцкий, М. М. Показатели репродуктивного здоровья после хирургического лечения миомы матки [Текст] / М. М. Высоцкий, И. И. Куранов, О. Б. Невзоров // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 3. – С. 50–53.
24. Гасанов Я. М. Сравнительный анализ применения различных видов перитонизации при консервативной миомэктомии и их влияние на репродуктивную функцию женщины [Текст] / Я. М. Гасанов // Світ медицини та біології. – 2015. – Т. 11, № 4-2 (54). – С. 14–18.

25. Гинекологическая эндокринология. Руководство для врачей [Текст] – 3-е изд., перераб. / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 272 с.
26. Гинекология. Национальное руководство [Текст] / Под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1048 с.
27. Глухов, А. А. Патопфизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса [Текст] / А. А. Глухов, М. В. Аралова // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 6. – С. 673–679.
28. Гормональные и молекулярные механизмы влияния на эндометрий селективного модулятора рецепторов прогестерона при терапии миомы матки / М. И. Ярмолинская [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 41–50.
29. Джакупов, Д. В. Патогенетические особенности изменения показателей эстрадиола и прогестерона при миоме матки, осложненной кровотечением [Текст] / Д. В. Джакупов, В. Н. Локшин, В. А. Хамко // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2014. – Т. 14, № 1. – С. 186–188.
30. Доброкачественные заболевания матки [Текст] / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, В. М. Пашков, В. А. Лебедев. – Москва, 2011. – 288 с.
31. Доброхотова, Ю. Э. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редукционной терапии [Текст] / Ю. Э. Доброхотова, А. С. Хачатрян, Д. М. Ибрагимова // Доктор Ру. – 2013. – № 7–1 (85). – С. 29–32.
32. Долинский, А. К. Эффективность лечения бесплодия при выполнении миомэктомии различными хирургическими доступами [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / А. К. Долинский. – Санкт-Петербург, 2013. – 23 с.

33. Допплерометрия сосудов матки – метод оценки пролиферативной активности миоматозных узлов [Текст] / Д. Ш. Мархабуллина, А. А. Хасанов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 8–11.
34. Дощанова, А. М. Клиническая эффективность применения селективных модуляторов прогестероновых рецепторов при лечении симптомной миомы матки [Текст] / А. М. Дощанова, Г. А. Шегенов, А. С. Тулетова // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 12. – С. 71–74.
35. Евсеева, М. П. Оментоутеропексия при матке Кувелера: клинический случай [Текст] / М. П. Евсеева, А. Н. Иванян, Л. С. Киракосян // Научные ведомости. – 2017. – № 12 (261). – С. 165–173.
36. Егунян, А. Ш. Клинико-морфологические особенности миомы матки, требующей хирургического лечения, в возрастном аспекте [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук / А. Ш. Егунян. – Челябинск, 2008. – 22 с.
37. Ермолова, Д. А. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении хронических ран [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / Д. А. Ермолаева. – Москва, 2017. – 23 с.
38. Жуйко, А. А. Роль агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и мифепристона в лечении миомы матки: фармакоэкономические и регуляторно-адаптивные аспекты [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук / А. А. Жуйко. – Челябинск, 2010. – 23 с.
39. Журавлёва, Т. Б. Дисгормональные гиперплазии и опухоли, их видовая специфичность [Текст]: автореф. дис.... д-ра мед. наук / Т. Б. Журавлева. – Ленинград, 1966. – 31с.
40. Зайдиева, Я. З. Лечение больных с миомой матки: факты и нерешенные вопросы [Текст] / Я. З. Зайдиева, А. В. Глазкова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 2. – С. 37–41.
41. Зайратьянц, О. В. Изменения эндометрия, ассоциированные с модулятором рецепторов прогестерона. Новый вид обратимых морфологических изменений эндометрия при терапии лейомиом матки препаратом Эсмия (улипристала ацетат, фармацевтическая компания «Геден

Рихтер»). Руководство для врачей-патологоанатомов и акушеров-гинекологов [Текст]. – Москва, 2013. – 30 с.

42. Зданевич, М. В. Объем матки как интегральный показатель в выборе лечения и оценке прогноза при лейомиоме [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук / М. В. Зданевич. – Москва, 2011. – 22 с.

43. Зиганшина, В. А. Лапароскопически-трансвагинальная супрацервикальная гистерэктомия у больных миомой матки без пролапса [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук / В. А. Зиганшина. – Волгоград, 2009. – 25 с.

44. Зинин, Д. С. Оптимизация органосохраняющего лечения миомы матки [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук / Д. С. Зинин. – Москва, 2009. – 26 с.

45. Игнатко, И. В. Профилактика репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности у беременных с рубцом на матке после операции кесарева сечения [Текст] / И. В. Игнатко, Т. Е. Кузьмина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 19–24.

46. Игнатова, В. Е. Морфологические и иммуногистохимические особенности разных гистологических типов лейомиомы матки [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук / В. Е. Игнатова. – Москва, 2005. – 28 с.

47. Изолированная оментоутеропексия при консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров [Текст] / В. К. Чайка[и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 52–56.

48. Иммуногистохимическая характеристика миоматозной ткани у пациенток с лейомиомой матки после лечения улипристала ацетатом [Текст] / Е. Г. Курик [и др.] // Морфология. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 42–47.

49. Исанбаева, Л. М. Практические аспекты и биологическое значение определения циркулирующих внеклеточных ДНК в плазме крови у женщин с миомой матки [Текст] / Л. М. Исанбаева // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 51–52.

50. Кариотип и кариологические изменения при пороках развития гонад у человека [Текст] / В. М. Бреслер [и др.] // Цитология. – 1968. – Т. 10, № 9. – С. 1155–1161.

51. Качество здоровья и отдаленные результаты гистерорезектоскопии у больных подслизистой миомой матки [Текст] / В. В. Панкратов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – № 3. – С. 5–10.

52. Консервативная миомэктомия в проблеме восстановления фертильности у молодых женщин [Текст] / З. Д. Каримов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, № 4. – С. 41–47.

53. Кусевицкая, М. Б. Результаты комбинированного лечения миомы матки с использованием селективного модулятора рецепторов прогестерона [Текст] / М. Б. Кусевицкая, А. С. Денисова, Н. Ю. Андреева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 5. – С. 117–119.

54. Ланчинский, В. И. Генетика и молекулярная биология миомы матки [Текст] / В. И. Ланчинский, А. И. Ищенко, С. Н. Иллариошкин // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2. – С. 14–17.

55. Лапароскопическая миомэктомия во время беременности (клиническое наблюдение) [Текст] / М. М. Высоцкий [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 61–63.

56. Леваков, С. А. Современные аспекты терапии миомы матки [Текст]: обзор зарубежной литературы / С. А. Леваков, Е. И. Боровкова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 13–17.

57. Леваков, С. А. Эффективность и безопасность применения модуляторов прогестероновых рецепторов в терапии больных простой и пролиферирующей миомой матки [Текст] / С. А. Леваков, О. В. Зайратьянц, Е. И. Боровкова // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 90–99.

58. Лысяк, Д. С. Маточная гемодинамика у женщин репродуктивного возраста с нормальным менструальным циклом [Текст] / Д. С. Лысяк,

О. А. Новолодская, Т. С. Быстрицкая // Амурский медицинский журнал. – 2014. – № 2 (6). – С. 84–87.

59. Липатова, Н. А. Исследование содержания женских половых гормонов у больных миомой матки [Текст] / Н. А. Липатова, М. В. Лабзина, Л. Я. Лабзина // Medicus. – 2015. – № 2 (2). – С. 18–19.

60. Лицова, А. О. Роль естественных киллеров в патогенезе быстрого роста миомы матки, влияние агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов на их содержание и функциональное состояние [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / О. А. Лицова. – Иваново, 2013. – 24 с.

61. Логинова, О. Н. Прогестерон и миома матки [Текст]: обзор литературы / О. Н. Логинова, М. М. Сонова, К. Н. Арсланян // Журнал научных статей. Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 92–98.

62. Лубнин, Д. М. Принципы лечения миомы матки: от агонистов Гн-РГ до эмболизации маточных артерий [Текст] / Д. М. Лубнин, А. Л. Тихомиров // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 76–83.

63. Лютая, Е. Д. Комплексное использование цветового и спектрального доплеровских режимов при исследовании артерий миометрия и эндометрия [Текст] / Е. Д. Лютая // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2004. – № 10. – С. 47–48.

64. Манушарова, Р. А. Применение левоноргестрел-рилизинг системы при лечении миомы матки [Текст] / Р. А. Манушарова, Э. И. Черкезова, Е. М. Чочаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 3. – С. 95–101.

65. Маринкин, И. О. Оментооовариопексия как метод повышения регенерационных возможностей оперированного яичника [Текст] // Механизмы повреждения и регуляции восстановительных процессов: тезисы докладов. – Новосибирск, 1988. – С. 85–86.

66. Маринкин, И. О. Применение оментоовариопексии при лечении больных с кистами, доброкачественными опухолями и синдромом склерокистозных яичников [Текст]: автореф. дис... канд. мед. наук / И. О. Маринкин. – Москва, 1989. – 23 с.

67. Миома (лейомиома) матки [Текст]: литературный обзор / С. В. Шамарин [и др.] // Многопрофильный стационар. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 144–149.

68. Миома матки и миомэктомия [Текст] / В. А. Линде [и др.]. – Москва, 2010. – 94 с.

69. Миома матки у больных молодого возраста: клинко-патогенетические особенности [Текст] / И. С. Сидорова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция – 2010. – № 1. – С. 16–20.

70. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации [Текст]: протокол лечения / Л. В. Адамян [и др.]. – Москва, 2015. – 69 с.

71. Миома матки: современные аспекты этиологии и патогенеза [Текст]: обзор литературы / С. Ж. Бадмаева [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2019. – № 1 (76). – С. 4–9.

72. Михалевич, С. И. Влияние инфекционного фактора на состояние фетоплацентарного комплекса на фоне миомы матки больших размеров [Текст] / С. И. Михалевич, А. В. Капуста, М. В. Демидчик // Медицинские новости. – 2014. – № 1. – С. 75–78.

73. Муратова, Н. Д. Влияние трансформирующего фактора роста на пролиферацию клеток лейомиомы матки / Н. Д. Муратова, А. А. Абдувалиев // Казанский медицинский журнал. – 2015. – № 6. – С. 968–970.

74. Насирова, Р. Г. Сравнительная морфология рубцов миометрия после консервативной миомэктомии, выполненной различными хирургическими способами [Текст]: автореф. дис.... канд. мед. наук / Р. Г. Насирова. – Новосибирск, 2010. – 22 с.

75. Носенко, Е. Н. Прогестерон и лейомиома матки [Текст] / Е. Н. Носенко, Е. А. Скиданова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 105–115.
76. Опыт ведения беременных с миомой матки больших размеров [Текст] / С. В. Баринов [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 34–41.
77. Основы ультразвукового исследования в гинекологии [Текст] / М. В. Медведев [и др.]. – Москва: Реал Тайм, 2010. – 104 с.
78. Особенности маточной ангиоархитектоники при лейомиоме матки [Текст] / Н. С. Луценко [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 44–49.
79. Особенности полиморфизма генов рецепторов эстрогена и прогестерона у женщин с миомой матки [Текст] / Н. С. Осинская [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 3. – С. 109–114.
80. Патент 2565841. РФ МПК А 61В17/42, А61 М 29/00 Способ лечения и профилактики акушерских кровотечений [Текст] / А. Н. Иванян [и др.] – ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет». – Опубликовано 20.10.2015. Бюллетень № 29.
81. Первые клинико-морфологические результаты лечения больных миомой матки с использованием улипристала ацетата [Текст] / А. Л. Тихомиров [и др.] // Гинекология. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 29–33.
82. Плеханов, Д. Н. Особенности состояния эндометрия на фоне лекарственной предоперационной подготовки больных миомой матки [Текст] / Д. Н. Плеханов, Ю. С. Шишкина // Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. – 2016. – Т. 23, № 1. – С. 15–20.
83. Подзолкова, Н. М. Опыт применения улипристала ацетата у пациенток с миомой матки [Текст] / Н. М. Подзолкова, К. В. Пучков, В. В. Коренная // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 80–84.
84. Показания к миомэктомии при планировании беременности и ее влияние на репродуктивное здоровье женщины [Текст] / М. В. Мгелиашвили

[и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 5. – С. 60–64.

85. Предоперационная подготовка больных миомой матки: целесообразность и эффективность [Текст] / А. И. Давыдов [и др.]. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 54–60.

86. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в акушерско-гинекологической практике [Текст] / А. А. Железная [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 72–78.

87. Прогностическая значимость ультразвукового исследования у женщин с миомой матки на этапе планирования беременности [Текст] / С. Н. Буянова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – № 6. – С. 83–87.

88. Радзинский, В. Е. Миома матки: курс на органосохранение [Текст] / В. Е. Радзинский, Г. Ф. Тотчиев. – Москва: StatusPraesens, 2014. – 24 с.

89. Радзинский, В. Е. Миома матки: проблемы и перспективы начала века [Текст] / В. Е. Радзинский, М. П. Архирова // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 30–33.

90. Рациональный выбор тактики ведения пациенток с миомой матки [Текст]: обзор литературы / Т. Ю. Пестрикова [и др.] // Гинекология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 15–19.

91. Роль лапароскопической робот-ассистированной миомэктомии при восстановлении фертильности у больных с миомой матки в репродуктивном периоде [Текст] / Е. Ф. Кира [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 58–63.

92. Роль прогестерона и тканевых факторов роста в патогенезе миомы матки [Текст] / А. А. Тюрина [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – № 6. – С. 124–129.

93. Савицкий, Г. А. Миома матки (проблемы патогенеза патогенетической терапии) [Текст] / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий – Санкт-Петербург: «ЭЛБИ», 2000. – 236 с.
94. Самойлова, Т. Е. Неоперативные методы лечения миомы матки [Текст] / Т. Е. Самойлова // Лечащий врач. – 2010. – № 3. – С. 53–60.
95. Сафарова, С. М. Морфологическая характеристика миомы матки среди женщин репродуктивного возраста [Текст] / С. М. Сафарова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 1. – С. 27–31.
96. Серов, В. Методы верификации морфологического диагноза [Текст] / В. Серов // Врач. – 2000. – N 12. – С. 22–23.
97. Сигал, З. М. Способ пластики брюшных грыж [Текст] / З. М. Сигал, Ф. Г. Бабушкин // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2016. – Т. 9, N 4. – С. 322–327.
98. Сидорова, И. С. Возможности магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике различных типов миомы матки [Текст] / И. С. Сидорова, М. Б. Агеев // Врач-аспирант. – 2017. – Т. 82, № 3. – С. 84–91.
99. Современное представление о миоме матки и ее лечении [Текст] / П. Н. Веропотвелян [и др.] // Здоровье женщины. – 2016. – № 7 (113). – С. 16.
100. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста [Текст] / И. С. Сидорова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6. – № 4. – С. 22–28.
101. Современные аспекты роста миомы матки [Текст] / С. Н. Буянова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 4. – С. 42–48.
102. Современные возможности диагностики состоятельности рубца на матке после выполнения органосохраняющих операций [Текст] / С. Н. Буянова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 2. – С. 94–100.
103. Современные представления о патогенезе миомы матки [Текст] / А. Н. Тайц [и др.] // Педиатр. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 91–99.

104. Согоян, Н. С. Генетические механизмы развития миомы матки [Текст] / Н. С. Согоян, Л. В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2016. – № 1. – С. 28–34.
105. Стандартизация ультразвуковых исследований в гинекологии. Эхографические нормативы [Текст] / О. В. Проскурякова [и др.] // Эхография. – 2001. – N 3. – С. 285–288.
106. Стрижаков, А. Н. Возможности и перспективы консервативной миомэктомии с позиций сохранения репродуктивной функции женщины [Текст] / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, Е. М. Чочаева // Анналы хирургии. – 2016. – Т. 21, № 1-2. – С. 32–41.
107. Тапильская, Н. И. Медикаментозное лечение симптомной миомы матки [Текст] / Н. И. Тапильская, А. С. Духанин, Р. И. Глушаков // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 81–88.
108. Тихомиров, А. Л. Клинико-морфологическая характеристика миомы матки после применения селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала [Текст] / А. Л. Тихомиров, О. В. Зайратьянц // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 67–73.
109. Тихомиров, А. Л. Миома, патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения [Текст] / А. Л. Тихомиров. – Москва, 2013. – 319 с.
110. Тихомиров, А. Л. Новые возможности патогенетической терапии миомы матки [Текст] / А. Л. Тихомиров // Гинекология. – 2013. – № 3. – С. 67–69.
111. Трехмерное ультразвуковое исследование для функциональной оценки внутриплацентарной сосудистой сети [Текст] / Л. И. Титченко [и др.] // SonoAce – Ultrasound. – 2007. – № 16. – С. 22–27.
112. Факторы риска развития миомы матки и её ассоциации [Текст] / Т. А. Кравчук [и др.] // European Science. – 2017. – № 5 (27). – С. 92–94.

113. Фаткуллин, И. Ф. Применение антипрогестинов для профилактики рецидивов после консервативной миомэктомии [Текст] / И. Ф. Фаткуллин, А. Р. Баканова // Акушерство и гинекология. – 2011. – N 1. – С. 101–104.

114. Федорченко, Ю. П. Плазмолифтинг в гинекологии [Текст] / Ю. П. Федорченко // Клиническая медицина и фармакология. – 2018. – Т. 4, № 1. – С. 53–55.

115. Феофилова, М.А. Этиология и патогенез миомы матки, ее взаимосвязь с состоянием здоровья и репродуктивной функцией женщин [Текст]: обзор литературы / М. А. Феофилова, Е. И. Томарева, Д. В. Евдокимова // Журнал новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 24, № 4 – С. 249–260.

116. Цхай, В. Б. Миома матки и репродуктивная функция женщины. Связь миомы матки с бесплодием [Текст] / В. Б. Цхай, Е. А. Штох // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 42–48.

117. Шперлинг, Н. В. Клинико-фармакологическое обоснование применения улипристала ацетата в терапии миомы матки [Текст] / Н. В. Шперлинг, А. И. Венгеровский, Я. А. Лебедева // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 119–126.

118. Щукина, Н. А. Клинико-морфологические особенности миомы матки у молодых женщин [Текст] / Н. А. Щукина, Е. Н. Шеина, И. В. Барина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 5. – С. 28–31.

119. Экспрессия мРНК хемокинов и хемокиновых рецепторов, регулирующих ангиогенез, в тканях миометрия при лейомиоме матки [Текст] / Е. Б. Морозова [и др.] // Иммунология. – 2010. – № 4. – С. 189–195.

120. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки. Современное состояние вопроса [Текст] / Г. М. Савельева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. 58, вып. 2. – С. 81–87.

121. Эффективность применения фокусированного ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии при миоме матки [Текст] / Ю. Б. Курашвили [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 61–65.

122. A Comparative Study of Magnetic Resonance Imaging and Transabdominal Ultrasonography for the Diagnosis and Evaluation of Uterine Fibroids [Text] / M. Z. Hossain [et al.] // Mymensingh Medical Journal. – 2017. – Vol. 26, N 4. – P. 821–827.

123. A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma [Text] / T. D. Lewis [et al.] // BioMed Research International. – 2018. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29780819>

124. Ali, M. Selective progesterone receptor modulators for fertility preservation in women with symptomatic uterine fibroids [Text] / M. Ali, A. Al-Hendy // Biology of Reproduction. – 2017. – Vol. 97, N 3. – P. 337–352.

125. An Academic Tertiary Referral Center's Experience with a Vascular Surgery-Based Uterine Artery Embolization Program [Text] / N. Nassiri [et al.] // Annals of Vascular Surgery. – 2018. – N 52. – P. 90–95.

126. Angiogenesis and Vascularization of Uterine Leiomyoma: Clinical Value of Pseudocapsule Containing Peptides and Neurotransmitters [Text] / A. Tinelli [et al.] // Current Protein & Peptide Science. – 2017. – Vol. 18, N 2. – P. 129–139.

127. Anitua, E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants [Text] / E. Anitua // Int. Journal Oral. The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants. – 1999. – Vol. 14, N 4. – P. 529–535.

128. Anti-Müllerian hormone levels before and after uterine artery embolization [Text] / B. McLucas [et al.] // Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies. – 2018. – Vol. 27, N 3. – P. 186–190.

129. Bao, H. Activin A induces leiomyoma cell proliferation, extracellular matrix (ECM) accumulation and myofibroblastic transformation of myometrial

cells via p38 MAPK [Text] / H. Bao, T. K. Sin, G. Zhang // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2018. – Vol. 504, N 2. – P. 447–453.

130. Brady, P. Uterine fibroids and subfertility: an update on the role of myomectomy [Text] / P. Brady, A. Stanic, A. Styer // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2013. – Vol. 25, N 3. – P. 255–259.

131. Chabbert-Buffet, N. Fibroid growth and medical options for treatment [Text] / N. Chabbert-Buffet, N. Esber, P. Bouchard // Fertility and Sterility. – 2014. – Vol. 102, N 3. – P. 630–639.

132. Circulating Sex Hormones and Risk of Uterine Fibroids: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) [Text] / J. Y. Wong [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2016. – Vol. 101, N 1. – P. 123–130.

133. Closon, F. Uterine myomata: Organ-preserving surgery [Text] / F. Closon, T. Tulandi // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2016. – Vol. 35. – P. 30–36.

134. Comparison of pregnancy outcomes in different localizations of uterine fibroids [Text] / M. Deveer [et al.] // Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology. – 2012. – Vol. 39, N 4. – P. 516–520.

135. Complications in modern hysteroscopic myomectomy [Text] / M. Ciebia [et al.] // Ginekologia Polska. – 2018. – Vol. 89, N 7. – P. 398–404.

136. Croxtall, J. D. Ulipristal acetate: in uterine fibroids [Text] / J. D. Croxtall // Drugs. – 2012. – Vol. 72, N 8. – P. 1075–1085.

137. Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators [Text] / J. Donnez [et al.] // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2015. – Vol. 27, N 6. – P. 422–431.

138. Do submucous myoma characteristics affect fertility and menstrual outcomes in patients underwent hysteroscopic myomectomy? [Text] / A. Namazov [et al.] // Iranian Journal of Reproductive Medicine. – 2015. – Vol. 13, N 6. – P. 367–372.

139. Doherty, L. F. Leiomyoma-derived transforming growth factor-beta impairs bone morphogenetic protein-2-mediated endometrial receptivity [Text] /

L. F. Doherty, H. S. Taylor // *Fertility and Sterility*. – 2015. – Vol. 103, N 3. – P. 845–852.

140. Donnez, J. Uterine fibroid management: from the present to the future [Text] / J. Donnez, M. M. Dolmans // *Human Reproduction Update*. – 2016. – Vol. 22, N 6. – P. 665–686.

141. Dubuisson, J. The current place of mini-invasive surgery in uterine leiomyoma management [Text] / J. Dubuisson // *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. – 2019. – Vol. 48, N 2. – P. 77–81.

142. Dupont, C. Transposition of the greater omentum for reconstruction of the chest wall [Text] / C. Dupont, Y. Menard // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 1972. – Vol. 49, N 3. – P. 263–267.

143. Djaković, I. Uterine rupture following myomectomy in third trimester [Text] / I. Djaković, S. S. Rudman, V. Kosec // *Acta Clinica Croatica*. – 2015. – Vol. 54, N 4. – P. 521–524.

144. Effects of High-Intensity-Focused Ultrasound Treatment on Benign Uterine Tumor [Text] / J. Park [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. – 2016. – Vol. 31, N 8. – P. 1279–1283.

145. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914 [Text] / P. Stratton [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2010. – Vol. 93, N 6. – P. 2035–2041.

146. Epidemiology of uterine myomas: a review [Text] / R. Sparic [et al.] // *Int. Journal Fertility and Sterility*. – 2016. – Vol. 9, N 4. – P. 424–435.

147. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review [Text] / E. A. Stewart [et al.] // *BJOG*. – 2017. – Vol. 124, N 10. – P. 1501–1512.

148. Expression of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 in uterine leiomyoma and correlation with angiogenesis [Text] / C. Tokyol [et al.] // *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. – 2011. – Vol. 18, № 3. – P. 86–91.

149. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics [Text] / M. S. Islam [et al.] // Human Reproduction Update. – 2018. – Vol. 24, N 1. – P. 59–85.

150. Fibroid vascularisation assessed with three-dimensional power Doppler ultrasound is a predictor for uterine fibroid growth: a prospective cohort study [Text] / L. L. Nieuwenhuis [et al.] // BJOG. – 2018. – Vol. 125, N 5. – P. 577–584.

151. Growth mechanisms and morphological structural features of large uterine leiomyoma [Text] / E. A. Kogan [et al.] // Archive of Pathology. – 2018. – Vol. 80, N 5. – P. 16–22.

152. Idowu, B. M. Doppler sonography of perifibroid and intrafibroid arteries of uterine leiomyomas [Text] / B. M. Idowu, B. O. Ibitoye // Obstetrics & Gynecology Science. – 2018. – Vol. 61, N 3. – P. 395–403.

153. Ikhen, D. E. Literature Review on the Role of Uterine Fibroids in Endometrial Function [Text] / D. E. Ikhen, S. E. Bulun // Reproductive Sciences. – 2018. – Vol. 25, N 5. – P. 635–643.

154. Increased Risk of Venous Thromboembolism in Women with Uterine Leiomyoma: A Nationwide, Population-Based Case-Control Study [Text] / H. K. Huang [et al.] // Acta Cardiologica Sinica. – 2018. – Vol. 34, N 1. – P. 66–76.

155. Influencing factors of reproduction status of patients undergoing laparoscopic myomectomy [Text] / G. H. Song [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2013. – Vol. 93, N 35. – P. 2816–2819.

156. Jain, D. Mifepristone Therapy in Symptomatic Leiomyomata Using a Variable Dose Pattern with a Favourable Outcome [Text] / D. Jain // Journal Midlife Health. – 2018. – Vol. 9, N 2. – P. 65–71.

157. Knapp, P. Molecular and cytogenetic evidence for the development of fibroids / P. Knapp, A. Chabowski // Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej (Online). – 2012. – Vol. 66. – P. 23–32.

158. Kröncke, T. Uterine Artery Embolization (UAE) for Fibroid Treatment – Results of the 7th Radiological Gynecological Expert Meeting [Text] /

T. Kröncke, M. David // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2019. – Vol. 79, N 7. – P. 688–692.

159. Księżakowska-Łakoma, K. Removal of uterine fibroids by mini-laparotomy technique in women who wish to preserve their uterus and fertility [Text] / K. Księżakowska-Łakoma, M. Żyła, J. Wilczyński // Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques. – 2016. – Vol. 10, N 4. – P. 561–566.

160. Laparoscopic Myomectomy for a Plethora of Submucous Myomas [Text] / P. G. Paul [et al.] // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2017. – Vol. 24, N 6. – P. 893–894.

161. Laparoscopic uterine artery bipolar coagulation plus myomectomy vs traditional laparoscopic myomectomy for «large» uterine fibroids: comparison of clinical efficacy [Text] / A. Ciavattini [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2017. – Vol. 296, N 6. – P. 1167–1173.

162. Laughlin-Tommaso, S. K. Non-surgical management of myomas [Text] / S. K. Laughlin-Tommaso // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2018. – Vol. 25, N 2. – P. 229–236.

163. Lethaby, A. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids [Text] / A. Lethaby, L. Puscasiu, B. Vollenhoven // Cochrane Database Systematic Reviews. – 2017. – Vol. 11 – CD 000547.

164. Li, Y. Age-related epigenetic drift and phenotypic plasticity loss: implications in prevention of age related human diseases [Text] / Y. Li, T. Tollefsbol // Epigenomics. – 2016. – Vol. 8, N 12. – P. 1637–1651.

165. Lisiecki, M. Fertility impairment associated with uterine fibroids – a review of literature [Text] / M. Lisiecki, M. Paszkowski, S. Woźniak // Menopause Review. – 2017. – Vol. 16, N 4. – P. 137–140.

166. Long-term outcome of MR-guided focused ultrasound treatment and laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine fibroid tumors [Text] / A. Mohr-Sasson [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 219, N 4. – P. 375. e1–375.e7.

167. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate [Text] / J. Donnez [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2014. – Vol. 101, N 6. – P. 1565–1573.
168. Management of Asymptomatic Submucous Myomas in Women of Reproductive Age: A Consensus Statement from the Global Congress on Hysteroscopy Scientific Committee [Text] / A. S. Laganà [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2019. – Vol. 26, N 3. – P. 381–383.
169. Mifepristone inhibits extracellular matrix formation in uterine leiomyoma [Text] / A. Patel [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2016. – Vol. 105, N 4. – P. 1102–1110.
170. Myomectomy: technique and current indications [Text] / H. Rakotomahenina [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2017. – Vol. 69, N 4. – P. 357–369.
171. Naval, S. Tips for Safe Laparoscopic Multiple Myomectomy / S. Naval, R. Naval, J. Rane // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2017. – Vol. 24, N 2. – P. 193.
172. New Insights of Uterine Leiomyoma Pathogenesis: Endocannabinoid System [Text] / T. Ayakannu [et al.] // *Medical Science Monitor Basic Research*. – 2019. – Vol. 25. – P. 76–87.
173. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications [Text] / M. Moravek [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2014. – Vol. 21, N 1. – P. 1–12.
174. Predictors of reproductive outcomes following myomectomy for intramural fibroids [Text] / O. Lebovitz [et al.] // *Reproductive BioMedicine Online*. – 2019. – Vol. 39, N 3. – P. 484–491.
175. Progesterone is essential formaintenance and growth of uterine leiomyoma [Text] / H. Ishikawa [et al.]. // *Endocrinology*. – 2010. – Vol. 151, N 6. – P. 2433–2442.
176. Progesterone receptor antagonist provides palliative effects for uterine leiomyoma through a Bcl-2/Beclin1-dependent mechanism / L. Zhang [et al.] // *Bioscience Reports*. – 2019. – Vol. 39, N 7. – pii: BSR20190094.

177. RANKL/RANK Pathway and Its Inhibitor RANK-Fc in Uterine Leiomyoma Growth [Text] / D.E. Ikkena [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2018. – Vol. 103, N 5. – P. 1842–1849.

178. Ryzard, K. W. Progestins and uterine leiomyoma [Text] / K. W. Ryzard // Gynecological Endocrinology. – 2001. – Vol. 13, Suppl 4. – P. 21–24.

179. Selective Progesterone Receptor Modulators for the Treatment of Uterine Leiomyomas [Text] / M. Safrai [et al.] // Obstetrics & Gynecology. – 2017. – Vol. 130, N 2. – P. 315–318.

180. Sinai Talaulikar, V. Medical therapy for fibroids: An overview [Text] / V. Sinai Talaulikar // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2018. – Vol. 46. – P. 48–56.

181. Tal, R. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy [Text] / R. Tal, J. H. Segars // Human Reproduction Update. – 2014. – Vol. 20, N 2. – P. 194–216.

182. The antenatal assessment of utero-placental and feto-placental blood flow using Doppler ultrasound [Text] / S. Campbell [et al.] // Ultrasound in Medicine and Biology. – 1985. – Vol. 11, N 2. – P. 329–339.

183. The conservative and interventional treatment of fibroids [Text] / A. Boosz [et al.] // Deutsches Ärzteblatt International. – 2014. – Vol. 111, N 51–52. – P. 877–883.

184. The Effectiveness of Tranexamic Acid at Reducing Blood Loss and Transfusion Requirement for Women Undergoing Myomectomy: A Systematic Review and Meta-analysis [Text] / L. Fusca [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2019. – Vol. 41, N 8. – P. 1185–1192. e1.

185. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis [Text] / L. Manta [et al.] // Journal of Medicine and Life. – 2016. – Vol. 9, N 1. – P. 39–45.

186. The influence of uterine artery embolisation on ovarian reserve, fertility, and pregnancy outcomes – a review of literature [Text] / P. Czuczwar [et al.] // Menopause Review. – 2016. – Vol. 15, N 4. – P. 205–209.

187. The management of uterine leiomyomas [Text] / G. Vilos [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. – 2015. – Vol. 37, N 2. – P. 157–181.
188. The past, present, and future of selective progesterone receptor modulators in the management of uterine fibroids [Text] / S. S. Singh [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 218, N 6. – P. 563–572.
189. The Rising Phoenix-Progesterone as the Main Target of the Medical Therapy for Leiomyoma / H. H. Chill [et al.] // BioMed Research International. – 2017. – P. 4705164. – режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29312996>
190. TNF- α serum levels are elevated in women with clinically symptomatic uterine fibroids [Text] / M. Ciebiera [et al.] // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2018. – Vol. 32. – e 2058738418779461.
191. Torok, P. Diagnosis and treatment of uterine myoma [Text] / P. Torok, R. Poka // Orv. Hetil. – 2016. – Vol. 157, N 21. – P. 813–819.
192. Uterine Leiomyoma [Text] / J. K Schoolmeester [et al.] // Mayo Clinic Proceedings. – 2019. – Vol. 94, N 10. – P. 2150-2151.
193. Update on medical treatment of uterine fibroids [Text] / F. Faustino [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2017. – Vol. 216. – P. 61–68.
194. Updated approaches for management of uterine fibroids [Text] / A. Mas [et al.] // International Journal Womens Health. – 2017. – Vol. 9. – P. 607–617.
195. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids / J.K. Gupta [et al.] // Cochrane Database Systematic Reviews. – 2014. – N 12. – CD005073.
196. Uterine Fibroids – Current Trends and Strategies / M. Grube [et al.] // Surgical Technology International. – 2019. – Vol. 34. – P. 257–263.
197. Uterine stem cells: from basic research to advanced cell therapies [Text] / X. Santamaria [et al.] // Human Reproduction Update. – 2018. – Vol. 24, N 6. – P. 673–693.

198. Vaginal mifepristone for the treatment of symptomatic uterine leiomyomata: an open-label study [Text] / G. M. Yerushalmi [et al.] // Fertility and Sterility. – 2014. – Vol. 101, N 2. – P. 496–500.

199. Zepiridis, L.I. Infertility and uterine fibroids [Text] / L. I. Zepiridis, G. F. Grimbizis, B. C. Tarlatzis // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2016. – Vol. 34. – P. 66–73.