

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ СИБИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ

На правах рукописи

Чернявская Галина Игоревна

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ
КОЛЬЦЕВИДНЫХ КЛЕММ, ОБЛАДАЮЩИХ ТЕРМОМЕХАНИЧЕСКОЙ
ПАМЯТЬЮ**

(экспериментально-клиническое исследование)

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

А.Ш. Махмутходжаев

Научный консультант:

доктор медицинских наук

А.В. Герасимов

Томск 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Роль контрацепции в профилактике аборта.....	11
1.2. Развитие методов хирургической контрацепции у женщин.....	13
1.3. Сравнительная характеристика механических способов окклюзии и электрокоагуляции маточных труб.....	17
1.4. Физико-химические свойства никелида титана и его взаимодействие с биологическими структурами.....	22
1.5. Применение устройств с эффектом памяти формы в медицине.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Кольцевидная клемма из никелида титана для проведения хирургической контрацепции.....	33
2.2. Методика хирургической стерилизации на животных.....	36
2.3. Объект и дизайн исследования.....	37
2.4. Методы исследования физиологических и лабораторных характеристик у экспериментальных животных в послеоперационном периоде.....	39
2.5. Методика рентгенологического контроля положения клемм в брюшной полости	41
2.6. кролика..... Макроскопическая оценка состояния органов брюшной	41
2.7. полости и яйцеводов после их облитерации испытуемыми методами.....	42
2.8. Оценка механической прочности участков окклюзии яйцеводов	43
2.9. методом пневмопрессии	43
2.10	44

Морфологическое исследование.....	
Статистическая обработка данных.....	
Добровольная хирургическая стерилизация женщин.....	
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	46
3.1. Экспериментальная часть.....	46
3.1.1. Клинические и лабораторные характеристики у экспериментальных животных после операции клеммирования и электрокоагуляции яйцеводов.....	46
3.1.2. Характеристика макроскопических изменений органов брюшной полости и яйцеводов у экспериментальных животных с использованием кольцевидных клемм и электрокоагуляции... ..	66
3.1.3. Оценка механической прочности участков окклюзии яйцеводов после их клеммирования и электрокоагуляции.....	72
3.1.4. Морфологические особенности участков окклюзии яйцеводов при использовании клемм и электрокоагуляции.....	83
3.2. Клиническая часть.....	91
3.2.1. Клинико-лабораторная характеристика пациенток, которым была проведена хирургическая стерилизация с использованием кольцевидных клемм.....	91
3.2.2. Динамика клинико-лабораторных показателей после операции ДХС кольцевидными клеммами с ЭПФ.....	96
3.2.3. Отдаленные результаты у пациенток, которым была проведена ДХС с использованием кольцевидных клемм.....	101
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	104
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116

Список использованных сокращений

ВМС – внутриматочная спираль

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ГПИ – гематологический показатель интоксикации

ДХС – добровольная хирургическая стерилизация

ИПФ - имплантаты с памятью формы

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

МПФ - металл с памятью формы

ООН – Организация Объединённых Наций

РАТН – Российская академия технических наук

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ЭПФ – эффект памяти формы

TiNi – никелид титана

Введение

Актуальность. В современном мире каждой женщине должны быть законодательно предоставлены гарантии на реализацию права свободного репродуктивного выбора и репродуктивной автономии. В то же время, проблема профилактики абортов в Российской Федерации продолжает занимать особое место, что находит свое отражение в принятом государственном проекте «Концепция демографической политики РФ на период до 2025 года» и «Программе мероприятий по охране здоровья матери и плода» [17, 25].

Несмотря на успехи в области контрацепции, уровень абортов в России остается высоким – до 42% всех беременностей заканчивается искусственным прерыванием [38]. В настоящее время на трех рожденных детей приходится два аборта [92]. Частота абортов в России является самой высокой в Европе и составляет 34 случая на 1000 женщин репродуктивного возраста [36, 105]. Для сравнения частота абортов в США составляет 22 случая на 1000 женщин репродуктивного возраста. В странах Европы этот показатель еще ниже, как, например, в Германии, где только 8 женщин из тысячи прибегают к аборту [62].

По данным ВОЗ, на долю абортов приходится 8% среди всех причин материнской смертности [86, 196], и только расширение сферы использования современных методов контрацепции способно существенно снизить этот показатель.

Учитывая достаточное высокое значение абортов в структуре материнской заболеваемости и смертности, принимаются различные государственные программы, направленные на их профилактику. Но до настоящего времени в

России отсутствует собственное производство гормональных контрацептивов, а импортные контрацептивные препараты отличаются высокой стоимостью и недоступны для многих женщин [87]. По данным Росстата, лишь 26% россиянок репродуктивного возраста используют эффективные методы регуляции фертильности [91, 111]. В этой связи следует отметить, что репродуктивная автономия женщины не исчерпывается только правом на аборт, она также включает в себя права на контрацепцию, беременность и стерилизацию [20, 43, 44, 59].

В соответствии со статьей 57 Федерального закона Российской Федерации об основах охраны здоровья граждан, медицинская стерилизация, как специальное медицинское вмешательство в целях лишения человека способности к воспроизводству потомства или как метод контрацепции, может быть проведена только по письменному заявлению гражданина в возрасте старше 35 лет или гражданина, имеющего не менее двух детей, а при наличии медицинских показаний и информированного добровольного согласия гражданина – независимо от возраста и наличия детей [93, 94, 118].

Добровольная хирургическая стерилизация женщин представляет собой высокоэффективный метод контрацепции, заключающийся в создании искусственной непроходимости маточных труб [21, 26, 41, 59, 95, 96, 177, 200]. Женская стерилизация является широко распространенным в мире методом контрацепции, востребованность в котором активно растет в развитых странах. В настоящее время этим методом пользуются более 166 млн женщин [25, 113]. В Великобритании только в 1999 г. было проведено более 50000 операций стерилизации маточных труб [200]. В США добровольная хирургическая стерилизация является самым популярным способом контрацепции у пар старше 30 лет, к стерилизации прибегают до 29% женщин репродуктивного возраста. Так, в 2002 г. 10,3 млн женщин в США использовали в качестве метода контрацепции хирургическую стерилизацию [177]. В КНР до 44% женщин фертильного возраста предпочитают хирургическую контрацепцию, в то время как в Бразилии этот показатель достигает 52% [162, 203].

Прогресс эндоскопической техники и широкое внедрение лапароскопии в практику акушеров-гинекологов положили начало использованию эндохирургических методов стерилизации маточных труб с применением электрокоагуляции и механических методов окклюзии путем наложения специальных клипс [148, 161] и колец [59]. Опыт 30-летнего использования клипс Фильше и Хулка показал их высокую контрацептивную эффективность [4, 172]. Эти конструкции, наряду с кольцами Юна, клипсами Хулка-Клеменса, получили достаточное распространение в мировой практике. Несмотря на это, указанные средства имеют ряд недостатков, в то же время аналогичные конструкции отечественных клемм отсутствуют, в связи с чем их разработка представляется актуальной.

В настоящее время широкое распространение в различных областях медицины находят конструкции и устройства из никелида титана, обладающие термомеханической памятью формы [34]. Надежность и простота изделий из TiNi достигаются отсутствием механических соединений, шарниров и пружин. Технические особенности, универсальность, биомеханическая совместимость с тканями создали предпосылки для изобретения TiNi клемм для хирургической стерилизации. Разработка и апробация такой клеммы легли в основу нашего научного исследования.

Цель исследования

Разработать метод хирургической стерилизации маточных труб с применением кольцевидных клемм, обладающих термомеханической памятью формы.

Задачи исследования

1. Разработать кольцевидную клемму из никелида титана с эффектом памяти формы для хирургической стерилизации и методику ее наложения на яйцеводы кроликов в эксперименте.
2. Оценить характер течения послеоперационного периода у экспериментальных животных путем наложения кольцевидных клемм и при электрокоагуляции яйцеводов.

3. Провести анализ механической прочности участков окклюзии яйцеводов после стерилизации кольцевидными клеммами и путем электрокоагуляции.
4. Изучить морфологические особенности участков окклюзии яйцеводов, полученных в результате механического сдавления кольцевидными клеммами и после электрокоагуляции.
5. Применить кольцевидные клеммы с ЭПФ в клинической практике.

Научная новизна

В настоящем исследовании впервые разработано и изучено в эксперименте устройство для хирургической стерилизации яйцеводов в виде кольцевидной клеммы из никелида титана с эффектом памяти формы (ЭПФ) (патент на изобретение РФ № 2211673 «Клипса для пережатия полых органов»). Получены новые данные об его эффективности, особенностях взаимодействия с окружающими тканями, влиянии на физиологические характеристики экспериментальных животных. Впервые изучена механическая прочность участков окклюзии яйцеводов после их механического клеммирования с помощью разработанного устройства в сравнении с электрокоагуляцией. Получены новые данные о морфологических изменениях в тканях яйцеводов кроликов при механическом воздействии кольцевидной клеммы с ЭПФ и после электрокоагуляции.

Практическое и теоретическое значение работы

В настоящем исследовании экспериментально доказано, что использование кольцевидных клемм из никелида титана с ЭПФ для хирургической стерилизации быстрее создает надежные участки окклюзии яйцеводов в сравнении с электрохирургическими методами, позволяет свести к минимуму воспалительную реакцию, не вызывает реакции отторжения благодаря биохимической совместимости, обеспечивает более благоприятное течение послеоперационного периода. В результате был разработан альтернативный метод добровольной хирургической стерилизации (ДХС), отличающийся простотой, надежностью, высокой эффективностью и малотравматичностью, что позволяет в дальнейшем рекомендовать его для использования в широкой практике, в том числе с

применением эндоскопической техники. В настоящем исследовании также получены новые теоретические знания, которые открывают перспективы развития по направлению биосовместимых материалов в акушерстве и гинекологии. На основании полученных данных была оформлена медицинская технология «Хирургическая контрацепция с применением кольцевидных клемм, обладающих термомеханической памятью» (Томск, 2014 г.).

Положения, выносимые на защиту:

1. Кольцевидная клемма с эффектом памяти формы позволяет выполнить операцию хирургической стерилизации маточных труб просто и безопасно. При этом вмешательство сопровождается минимальной реакцией окружающих тканей и более благоприятным течением послеоперационного периода в сравнении с электрокоагуляцией.
2. Участки окклюзии яйцеводов кроликов после наложения кольцевидных клемм обладают большей механической прочностью и герметичностью по сравнению с участками окклюзии, формирующимися после электрокоагуляции, что демонстрируется результатами пневмопрессии и морфологического исследования.

Апробация. Основные положения диссертационной работы докладывались, обсуждались и представлялись на всероссийской 64-ой итоговой научной студенческой конференции им. Н.И. Пирогова (Томск, 2005), международной конференции «Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине» (Томск, 2007), всероссийской научно-практической конференции «Здоровье девочки, девушки, женщины» (Томск, 2008), 16-ой международной научно-практической конференции «От предположения – к установлению истины» (Кемерово, 2012), межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье девочки, девушки, женщины» (Томск, 2012), международной научно-практической конференции «Тромбофилические аномалии и акушерские кровотечения» (Томск, 2012), международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы акушерства и перинатологии» (Томск, 2013), XVII межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии» (Томск, 2014),

международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Томск, 2014г.), XVIII межрегиональной научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии» (Томск, 2015), международной научно-практической конференции «Инновационные технологии научного развития» (Пермь, 2015), международной научно-практической конференции «Наука, образование и общество: проблемы и перспективы развития» (Тамбов, 2015), международной научно-практической конференции «Тенденции развития науки и образования» (Москва, 2015), XVI международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий» (Белгород, 2016), XIX межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Томск, 2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 работ, из которых 3 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Получен 1 патент на изобретение. Оформлена 1 медицинская технология «Хирургическая контрацепция с применением кольцевидных клемм, обладающих термомеханической памятью».

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 12 таблиц и иллюстрирована 52 рисунками. Библиографический указатель включает 203 источника, из которых 134 на русском и 69 на иностранных языках.

Личный вклад автора. Автор принял личное участие во всех этапах исследования, в частности, анализе научной литературы по теме диссертации, формировании технического задания для создания кольцевидной клеммы и разработке методики ее наложения на яйцеводы. Автором проведены все этапы операции, изучено течение пред- и послеоперационного периода у экспериментальных животных, забор и подготовка материала для морфологического исследования. Анализ и интерпретация результатов,

статистическая обработка и написание текста диссертации вместе с иллюстративным материалом выполнены лично автором.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Роль контрацепции в профилактике аборта

В современных демографических условиях проблема абортa, как в мире в целом, так и в Российской Федерации в частности, занимает особое место. Она тесным образом связана с материнской смертностью и является одной из наиболее актуальных в акушерстве и гинекологии [63, 122, 130, 134].

Проблема нежелательного зачатия в наши дни принимает серьезный характер. В среднем только половина беременностей в мире запланированы заранее, остальные заканчиваются рождением нежеланного ребенка, выкидышем или, в большинстве случаев, искусственными абортами [1]. При этом треть прерываний беременности выполняется в небезопасных условиях, сопряженных с высоким риском материнской заболеваемости и смертности. Более 100 тыс. женщин в мире ежегодно умирает вследствие причин, связанных с прерыванием беременности. При этом половина беременностей, которые приводили к материнской смертности, относились к категории нежелательных [1]. Количество абортa в нашей стране превышает в 2-3 раза аналогичный показатель в Европе и США [41, 56, 91]. Так, в 2013 г. в РФ было произведено 1 млн 120 тыс. искусственных медицинских прерываний беременности, причем, более чем у половины пациенток данный аборт был уже не первым [92].

В то же время крупные ретроспективные исследования позволяют

установить четкую взаимосвязь между здоровьем женщины и ее репродуктивным поведением [133]. По данным ВОЗ, искусственные аборты оказывают самое неблагоприятное влияние на дальнейшее репродуктивное здоровье женщины. Будучи ассоциированными с воспалительными заболеваниями матки и ее придатков, кровотечениями, травматическими осложнениями, в последующем аборты нередко становятся причиной нарушений менструального цикла, внематочной беременности и бесплодия [1, 58, 122, 134]. Три и более абортов в анамнезе у пациенток семикратно увеличивают вероятность развития аденомиоза [144, 154]. По данным научных исследований, искусственное прерывание беременности в 3,5 раза увеличивает риск нарушений психического состояния у женщин [116, 185, 189].

Опыт развитых стран показывает, что одним из действенных способов, позволяющим снизить частоту абортов и их последствий, является использование высокоэффективных методов контрацепции. Рассматривая соотношение различных методов предохранения от нежеланной беременности в современном мире, можно заключить, что на первом месте по распространенности стоит стерилизация женщин (19%), на втором - применение ВМС (14%), на третьем - использование гормональных таблетированных форм (9%). В странах с развитой экономикой наиболее популярны гормональные контрацептивы и барьерные методы, в развивающихся странах отмечается приверженность методам хирургической стерилизации и внутриматочным средствам [91]. В тех странах, где процент женщин, применяющих современные эффективные способы контрацепции, наиболее высок, наблюдается достаточно низкий уровень абортов [43, 56, 62, 92]. Любые методы контрацепции представляют некоторый риск для тех, кто ими пользуется, но по сравнению с осложнениями при прерывании нежеланной беременности, этот риск незначителен [56].

По данным Росстата, население Российской Федерации составляет 143 млн человек, в том числе 76,9 млн женщин, из которых 37,6 млн (48,9%) женщины репродуктивного возраста, нуждающиеся в контрацепции [91]. Среди развитых стран Российская Федерация занимает невысокое место в рейтинге по

распространенности современных методов контрацепции. Как следует из отчета Департамента экономических и социальных вопросов ООН (2011), при анонимном опросе до 86% россиянок фертильного возраста использовали какой-либо (зачастую малоэффективный) метод контрацепции, при этом до 10% женщин вообще не предохраняются от нежеланной беременности [91]. Анализ, проведенный Л.В. Гавриловой (2004), также показал, что около двух третей женщин детородного возраста в России пользуются малоэффективными методами профилактики нежеланной беременности. На протяжении многих лет одним из методов регуляции рождаемости в Российской Федерации продолжает оставаться искусственный аборт, который, согласно положению ООН, нельзя рассматривать как метод контрацепции [19, 62].

1.2. Развитие методов хирургической контрацепции у женщин

Впервые операции по стерилизации женщин были проведены в конце XIX века, но широкое распространение эта процедура получила только в тридцатых годах двадцатого столетия, благодаря методу R.H. Pomeroy [59, 97]. Внедрение новых технологий, разработка простых, безопасных и эффективных оперативных подходов позволило хирургической стерилизации занять в настоящее время значимое место среди других методов контрацепции во многих странах мира [28, 84].

Добровольная хирургическая стерилизация женщин относится к высокоэффективным методам контрацепции, при котором создается искусственная непроходимость маточных труб минолапаротомическим, лапароскопическим или гистероскопическим доступом [25, 28, 59, 113, 180]. В большинстве исследований этот метод оценивается как необратимый, и, следовательно, используется только в тех случаях, когда детородная функция реализована или имеются медицинские показания для проведения стерилизации. [25, 27, 28, 191].

К основным требованиям, предъявляемым к методам стерилизации

маточных труб, относятся: простота, безопасность, эффективность, экономичность, добровольность [59, 77].

Доступность хирургической стерилизации растет в большинстве стран мира, но ее распространению все еще препятствуют различные факторы, среди которых можно выделить законодательство, стоимость метода, недостаточную информированность населения [20, 76, 187]. В некоторых мусульманских странах нет такой услуги как ДХС, или она предоставляется крайне ограниченно вследствие особенностей национального менталитета и по религиозным соображениям. В развитых стран стерилизация наиболее популярна в США, занимая второе место после пероральных контрацептивов [28, 59, 177]. В странах Европы ДХС широко используется в Нидерландах (25% женщин детородного возраста, не планирующих беременность), Великобритании (23%), Дании (14%) [141]. В странах Западной Европы при относительно высоком коэффициенте фертильности нежелательные беременности почти исключены, благодаря эффективным методам обратимой контрацепции или хирургической стерилизации одного из партнеров, которые обеспечивают необходимую контрацептивную защиту населения [43, 136].

В настоящее время ДХС является одним из наиболее распространенных методов контрацепции как в развитых, так и в развивающихся странах [91, 164, 165, 203]. Добровольная хирургическая стерилизация представляет собой необратимый, эффективный метод предохранения от беременности, в то же время достаточно экономичный и безопасный [27, 59, 96].

В научных исследованиях проводилась оценка влияния хирургической стерилизации на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы человека. Ряд авторов указывали на возможность колебания уровня прогестерона в лютеиновую фазу после хирургической стерилизации по методу R.H. Romero или при коагуляции маточных труб, что связывали с выраженной деструкцией мезосальпинкса при этих способах стерилизации и, как следствие, с возникающей дисфункцией желтого тела. Допускалась возможность развития отсроченных во времени изменений менструального цикла после проведенной

стерилизации, объединенных термином «постокклюзионный синдром» [137, 155, 201]. В то же время, при использовании механических клипс указанных выше нарушений не наблюдалось [59]. Б. Дюран с соавт. (2003) оценивали гистологическое строение яичников и состояние фолликулярного аппарата после стерилизации и не обнаружили различий в сравнении с контрольной группой [138, 146]. В соответствии с руководством Королевского общества акушеров и гинекологов Великобритании, основанном на данных международных многоцентровых исследований, убедительные доказательства значимого влияния современных методов хирургической стерилизации на гормональную функцию яичников отсутствуют [138, 140, 156, 167, 181].

В существующих научных исследованиях не подтверждается связь стерилизации с возможностью развития рака молочной железы, эндометрия и шейки матки [139, 147, 153, 159, 192]. В то же время, выявлены положительные неконтрацептивные эффекты хирургической стерилизации, среди которых снижение риска развития рака яичников [142, 156, 158, 163, 168, 182, 188, 190].

Отсутствуют сведения о негативном влиянии стерилизации на плотность костной ткани в отдаленном периоде после операции [151]. У пациенток после хирургической стерилизации не было отмечено развития психозмоциональных проблем, в том числе связанных с сексуальной функцией. Более того, часть женщин указывала на улучшение качества половой жизни, обусловленное отсутствием опасений, связанных с нежеланной беременностью [135, 195, 196].

Добровольная хирургическая стерилизация относится к высокоэффективным современным методам контрацепции [171]. Риск развития беременности при использовании методов окклюзии маточных труб составляет менее 1%, индекс Перля (количество беременностей, наступивших у 100 женщин, использовавших в течение 1 года данный метод контрацепции) не более 0,2 [27, 66, 150, 152, 172, 186].

В настоящее время выделяют следующие способы хирургической стерилизации, выполняемые трансабдоминальным доступом: простая перевязка маточных труб; раздавливание маточных труб с их перевязкой; простое

рассечение маточных труб между двумя лигатурами; рассечение маточных труб между двумя лигатурами с последующей перитонизацией трубных концов; сегментарная резекция труб с различной обработкой оставшихся их концов; эксцизия труб из углов матки с их резекцией или удалением; погружение абдоминальных концов маточных труб; наложение колец или клемм на маточные трубы.

Предложенная еще в 1880 г. S.S. Lungren простая перевязка маточных труб заключается в прокалывании, прошивании мезосальпинкса и перевязывании маточной трубы на расстоянии примерно 1 см от маточного угла лигатурой из нерассасывающегося шовного материала. При таком подходе в 16-23% случаев наблюдалось восстановление проходимости маточной трубы из-за ослабления лигатуры, недостаточно прочной перевязки трубы или вследствие формирования трубно-перитонеальной фистулы, вследствие атрофии всех слоев стенки трубы. Из-за недостаточной надежности данный метод стерилизации не получил широкого распространения [59].

В дальнейшем были предложены разнообразные способы хирургической стерилизации и их модификации, среди которых можно отметить методы Дюцмана (1911 г.), Мадлендера (1919 г.), Ирвинга (1950 г.) и др. Некоторые из этих способов технически сложны, требуют достаточно высокой квалификации хирурга и увеличения продолжительности операции. Другие методы приводят к нарушению целостности маточной трубы на значительном протяжении или вызывают атрофию относительно большого фрагмента, что ведет к необратимым функциональным изменениям. Ряд методик сопряжен с риском повреждения матки и нарушением анатомических взаимоотношений органов малого таза. В случае необходимости реконструктивных операций эффективность их после указанных способов стерилизаций является очень низкой. Вследствие описанных недостатков данные методы хирургической стерилизации не получили достаточно большого распространения в мире [24, 26, 28, 41].

Предложенный в 30-е годы прошлого века метод стерилизации по R.H. Romero выдержал проверку временем и продолжает оставаться достаточно

популярным во многих странах. При этом способе стерилизации маточную трубу захватывают с формированием петли, основание которой перевязывают рассасывающимся шовным материалом, а дубликатуру трубы над лигатурой отсекают. Метод R.H. Pomeroy сводит к минимуму риск кровотечения, благодаря компрессии мезосальпинкса до рассечения трубы [28, 133]. Стерилизация по методу R.H. Pomeroy особенно предпочтительна в послеродовом периоде [170, 193, 194, 200]. Вероятность наступления беременности при такой стерилизации составляет 1-4 на 1000 женщин [28].

Из методов стерилизации, представляющих исторический интерес и не получивших широкого распространения, можно отметить метод фимбриоэктомии по Кренеру, заключающийся в удалении и перевязке фимбриального конца маточной трубы. При этом возможно использование как лапаротомного, так и влагалищного доступа. Данный способ не получил широкого распространения из-за существенных недостатков, среди которых большая вероятность реканализации маточных труб, риск формирования свищей культи трубы, невозможность реконструктивных операций в последующем [59].

Все указанные выше способы стерилизации наиболее часто выполняются в процессе лапаротомии как дополнительные вмешательства. Как самостоятельное вмешательство ДХС может быть выполнена при минилапаротомии [27, 38, 59, 173].

Таким образом, имеющиеся методы хирургической стерилизации женщин ни лишены определенных недостатков, что создало предпосылки в конце 20 века для дальнейшего развития и совершенствования методов ДХС.

1.3. Сравнительная характеристика механических способов окклюзии и электрокоагуляции маточных труб

Быстрое развитие эндоскопической техники позволило выполнять стерилизацию маточных труб с помощью лапароскопической коагуляции или путем их механической окклюзии с помощью специальных клемм [28, 59, 109].

К методам хирургической стерилизации с применением электрокоагуляции относятся монополярная каутеризация, биполярная диатермия, терминальная коагуляция, фотокоагуляция и выпаривание лазером [2].

Монополярная электрокоагуляция для проведения ДХС имеет в настоящее время ограниченное применение, поскольку связана с высокой локальной температурой коагулируемой маточной трубы (до 400° С), представляющей серьезную опасность возникновения ожогов кишечника, мочевого пузыря, брюшины [35, 129]. Большинство авторов отдают предпочтение биполярной коагуляции, использование которой в сравнении с монополярной диатермией, сопряжено с меньшим риском осложнений [59, 88, 97, 113].

Впервые предложенный в 1974 г. J.E. Rioux и D. Cloutier метод биполярной коагуляции маточных труб до настоящего времени остается широко распространенным способом хирургической стерилизации. Это объясняется четко локализованной и отграниченной зоной коагуляции маточной трубы и минимальным риском возникновения ожогов окружающих тканей [101]. По данным литературы частота осложнений при биполярной коагуляции маточных труб сравнительно низкая. Так, ожоговые повреждения наблюдаются в 0,04-0,1% случаев, кровотечение из мезосальпинкса в 0,16-0,5% случаев. Частота наступления беременности после стерилизации методом биполярной электрокоагуляции не превышает 0,1-0,4%, что свидетельствует о высокой эффективности метода [59].

В то же время у метода биполярной диатермии имеются определенные недостатки при проведении операции стерилизации маточных труб. При лапароскопическом доступе для проведения электрокоагуляции необходимо отсутствие выраженного спаечного процесса в брюшной полости, в противном случае высок риск повреждения смежных органов [39]. Диатермия фаллопиевых труб ведет к значительным морфологическим изменениям в них, что может стать источником болевого синдрома, развития спаечного процесса, формирования трубно-перитонеальных фистул и реканализации маточных труб [72]. Изменения в стенке маточной трубы после электрокоагуляции часто настолько выражены, что в

дальнейшем служат препятствием для проведения реконструктивных операций, если в этом возникает необходимость [59]. Риск возникновения эктопической беременности после электрокоагуляции с целью хирургической стерилизации выше, чем при механических способах окклюзии маточных труб [28, 184]. Проведение таких операций требует не только специального оборудования для лапароскопии, но и большого опыта хирурга, обладающего теоретическими знаниями и практическими навыками электрохирургии [59, 117].

В настоящее время механические методы хирургической стерилизации являются наиболее простыми и надежными. Королевское общество акушеров-гинекологов Великобритании рекомендует их для преимущественного использования при лапароскопической стерилизации у женщин [179]. Также операции требуют минимального количества персонала, относительно небольших расходов медицинских средств и материалов. Существующие механические методы хирургической стерилизации обладают достаточно высокой эффективностью, низкой заболеваемостью, коротким периодом выздоровления и экономически выгодны.

Для лапароскопической стерилизации с помощью силиконовых колец Юна требуется наличие специального аппликатора, имеющего бранши для захвата маточной трубы и эластического кольца, одеваемого на нее. При выполнении данной процедуры маточную трубу захватывают в средних, наиболее подвижных отделах, затягивают в просвет инструмента, надевают на петлю трубы кольцо и пережимают ее. Кольцо, одеваемое на трубу, состоит из диметилполипсона и имеет внутренний диаметр 1 мм, который в процессе работы увеличивается до 4 мм. Кольцо вызывает локальную ишемию в двух отделах трубы на протяжении 2-3 см [28, 59]. Метод механической окклюзии с помощью колец Юна нецелесообразно использовать при гипертрофии и отеке маточной трубы, так как это может привести к ее рассечению, отрыву трубы и кровотечению. Возможны и другие осложнения при наложении колец Юна, в частности ранение трубы или мезосальпинкса аппликатором. При этом требуется наложение дополнительных колец на проксимальный и дистальный концы рассеченной трубы для

профилактики формирования свища и остановки кровотечения. Опасным является ошибочное наложение колец Юна на стенку кишечника, что может произойти при выраженном спаечном процессе в брюшной полости [59]. При использовании методики Юна чаще возникали технические трудности и болевые ощущения, чем при электрокоагуляции, несмотря на отсутствие риска электрокоагуляционных осложнений [59, 174, 175]. По данным литературы, частота беременностей после наложения колец составляет 0,08-0,4%. При этом эффективность реконструктивных операций ниже, чем при использовании других механических устройств для стерилизации из-за ишемических повреждений маточной трубы на большом протяжении [59].

Механическая стерилизация клеммами Фильше является одной из самых распространенных в мире. Согласно данным опроса акушеров-гинекологов Великобритании, 82 % из них в своей практике использовали для хирургической женщин клеммы Фильше [152] (Рисунок 1).

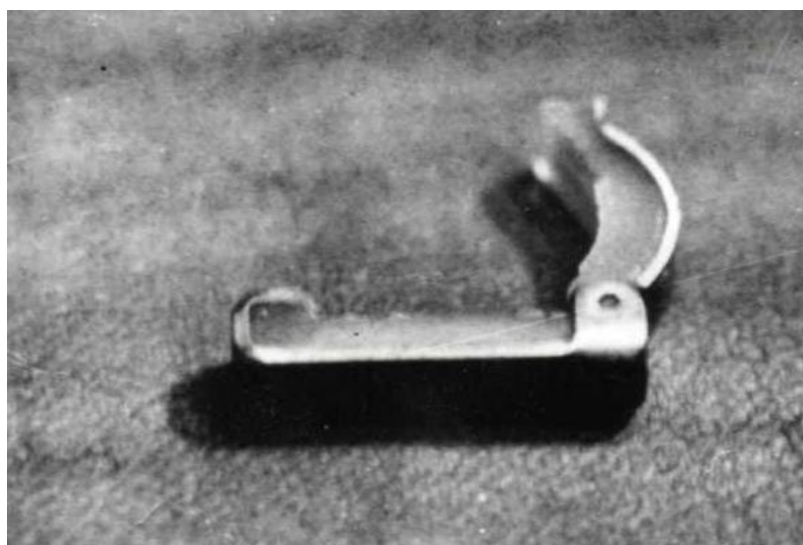


Рисунок 1. Клемма Фильше

Этот метод характеризуется простотой, безопасностью, эффективностью и достаточно низкой степенью неудач. Клемма Фильше представляет собой титановую скобку, покрытую с внутренней стороны силиконом. При использовании клеммы Фильше происходит меньшее по протяжению повреждение маточных труб, по сравнению с электрокоагуляцией, что важно в

случае необходимости проведения реконструктивных операций. Минимальное повреждение тканей маточной трубы (около 4 мм) является основным преимуществом клеммы. Благодаря этому эффективность реконструктивных операций может достигать 50-90% при использовании микрохирургической техники [59].

Важнейшим условием при использовании клемм Фильше является их правильная аппликация, в частности строго перпендикулярное расположение по отношению к маточным трубам. В случае неправильного наложения клемма может сместиться и даже мигрировать по брюшной полости [197]. В то же время, вследствие неправильной установки просвет маточной трубы может быть не полностью перекрыт, что приводит к неэффективности процедуры. Частота наступления беременности при стерилизации по методу Фильше составляет 0,5-1,2 % и неудачи чаще отмечались при их аппликации после родов, вероятно, из-за большего размера маточных труб вследствие их кровенаполнения, поэтому послеродовом периоде предпочтение отдается методу Помероя [145, 183].

В некоторых странах распространена ДХС женщин с использованием клемм Хулка-Клеменса. Эта клемма изготавливается из рентгеноконтрастных пластиковых материалов (например, полиамида), имеет специальную металлическую пружину и требует для установки при лапароскопическом доступе специального технически сложного аппликатора (Рисунок 2).



Рисунок 2. Клемма Фильше и Хулка-Клеменса (в сравнении)

Данные клеммы также можно накладывать при минилапаротомии. Рентгеноконтрастность позволяет осуществлять рентгенологический контроль за расположением клеммы. Метод характеризуется простотой, эффективностью, достаточно большой потенциальной обратимостью операции при использовании микрохирургической техники [59].

В литературе описаны некоторые отдаленные осложнения применения клемм Хулка-Клеменса, среди которых экспульсия и переплетение клемм, формирование гидросальпинкса как причины тазовых болей, аллергия на золото, входящее в состав покрытия замыкающей пружины. Для того чтобы избежать аллергических осложнений требуется предварительное обследование пациенток. Не рекомендуется проводить ДХС с использованием клемм Хулка-Клеменса у пациенток с обширным спаечным процессом в малом тазу, отечными, малоподвижными, склерозированными маточными трубами, а также в послеродовом периоде [59, 193, 194].

Проведение хирургической стерилизации с применением клемм Фильше и Хулка-Клеменса может выполняться только в специализированных гинекологических стационарах врачами высокой квалификации при наличии специального оборудования. Отсутствие опыта таких операций может послужить причиной технических ошибок и послеоперационных осложнений (повреждение целостности трубы, внутрибрюшное кровотечение, соскальзывание клемм с последующей их миграцией, беременность).

Таким образом, несмотря на совершенствование технических средств и разнообразие способов стерилизации маточных труб, до настоящего времени не существует простых, безопасных и надежных способов стерилизации, которые можно было бы широко использовать повсеместно при небольших финансовых затратах и минимальном риске осложнений.

Новым направлением в решении поставленных вопросов хирургической стерилизации является разработка клемм, изготовленных из сплава никелида титана, обладающего ЭПФ. Особые физические характеристики этого сплава позволяют создавать биосовместимые устройства, отличающиеся простой

конструкцией, имеющие минимальную массу при заданных размерах и способные обеспечивать высокую эффективность при их применении.

1.4. Физико-химические свойства никелида титана и его взаимодействие с биологическими структурами

При изготовлении устройства для стерилизации маточных труб был использован сплав на основе никелида титана с эффектом памяти формы, что объясняется его уникальными физико-химическими свойствами.

Установлено, что эффект памяти формы $TiNi$ связан с термоупругими мартенситными превращениями, характеризующимися полиморфным превращением металла при охлаждении. Явление обратимого неупругого формоизменения (или ЭПФ) заключается в том, что охлажденная конструкция из никелида титана при определенной температуре становится пластичной и легко деформируется при небольшом усилии, а при нагревании становится упругой и восстанавливает самостоятельно исходную форму [33, 34]. В отличие от свойства сверхэластичности, когда восстановление формы происходит после снятия нагрузки, ЭПФ характеризуется восстановлением формы при изменении температуры.

Причиной сверхэластичности и формовосстановления при эффектах памяти формы является мартенситный механизм фазовых переходов в твердом теле, который заключается в макроскопическом сдвиге с переходами сходной высокотемпературной фазы в низкотемпературную фазу более низкой симметрии. В это время возможно несколько ориентационных вариантов системы мартенситного сдвига. Однако при обратном переходе в ходе снятия нагрузки или при нагреве наблюдается обратимый характер движения межфазных границ раздела со строго обратным направлением мартенситного сдвига, что приводит к возврату накопленной макроскопической деформации и восстановлению морфологии сходной структуры. Таким образом, перестройка кристаллической решетки при свободном охлаждении, приводящая к изменению внутреннего

строения сплава, объясняет эффект памяти формы [33, 34].

Если при высоких температурах взаимное расположение ближайших атомов соответствует местонахождению типа А (Рисунок 3), то при охлаждении происходит согласованное кооперативное перемещение атомов в положение М. Характерной особенностью данной перестройки является сохранение атомами одних и тех же соседей до и после фазового перехода. Соответственно при таком расположении атомов оказываемое силовое влияние на материал (изгибание, сжатие или растяжение) приведет к тому, что в областях А и М атомы расположатся идентично. Причем сдвиг атомов произойдет в направлении действия приложенной силы, а перемещение каждого отдельного атома не превысит расстояние между ними, что вызовет изменение формы материала. При нагреве материала происходит восстановление исходной формы за счет обратного смещения атомов в положение А. Также исключительно важной особенностью является способность материалов с памятью формы к сверхэластичному поведению при деформации [23].

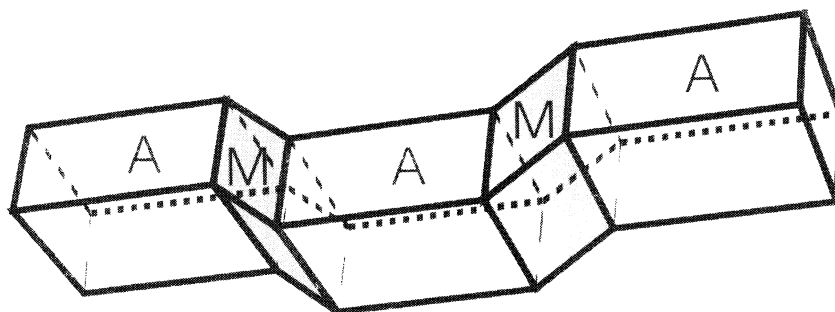


Рисунок 3. Перестройка кристаллической решетки материала, обладающего ЭПФ (А – при высоких температурах, М – при охлаждении)

Проявление эффекта памяти формы иллюстрирует поведение произвольного элемента из сплава на основе никелида титана в виде проволоки, которой при температуре 400°C придают омегаобразную форму (Рисунок 4). При нагреве от 10°C до $36,6^{\circ}\text{C}$ металл самопроизвольно восстанавливается до первоначальной формы.

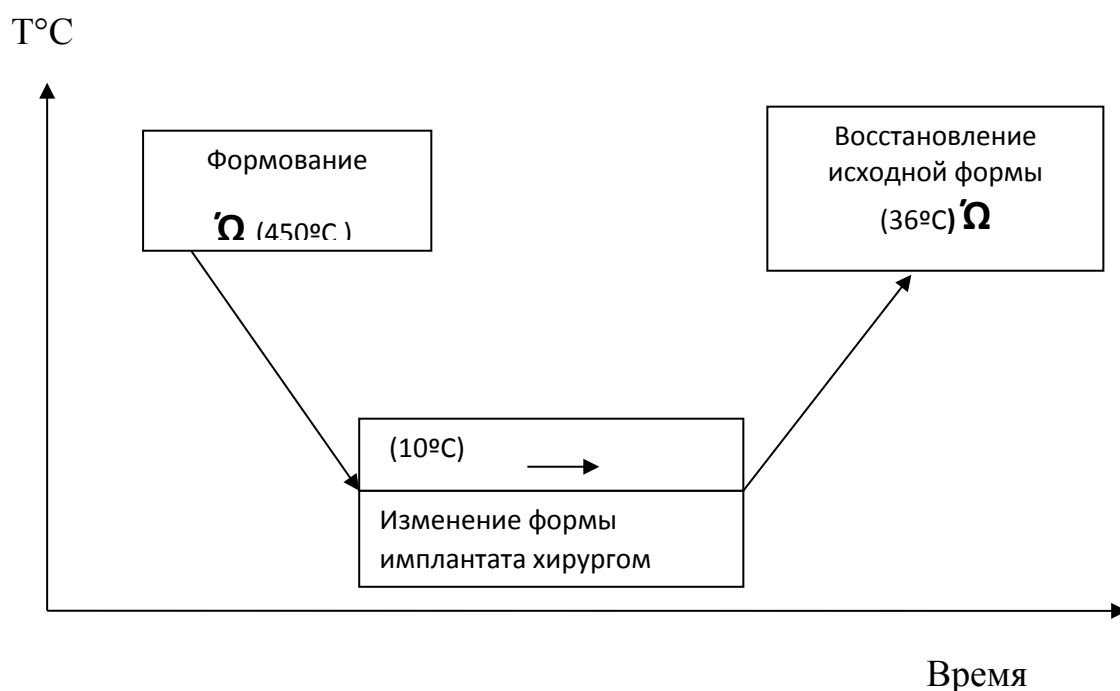


Рисунок 4. Эффект «памяти» формы на примере металлической Ω - образной скобки.

Таким образом, из проволоки возможно изготовить необходимую форму изделия, которую затем выпрямляют при 10°C. После введения в организм проволока вновь восстанавливает свой первоначальный вид [23].

Имплантаты из сплава с памятью формы отвечают описанным выше медико-техническим требованиям и, кроме этого, характеризуются оптимальным сочетанием удельного веса, прочности и пластичности, износо- и циклостойкости, значительным сопротивлением усталости. Сплавы на основе никелида титана обладают рядом уникальных свойств. Эффект однократной памяти формы характеризуется возвратом предварительно накопленной макроскопической деформации при нагреве до температуры тела (36°C). Под эффектом многократной памяти формы понимают изменение формы конструкции, которое повторяется многократно при последующих циклах «нагревание – охлаждение».

Явление восстановления исходной формы материала после прекращения воздействия внешнего напряжения объясняет эффект сверхэластичности. Эффект деформационной циклостойкости характеризует способность материала сохранять исходные свойства после знакопеременной деформации (число циклов может быть более 1 млн). Пластичность, прочность, пористость и смачиваемость имеют

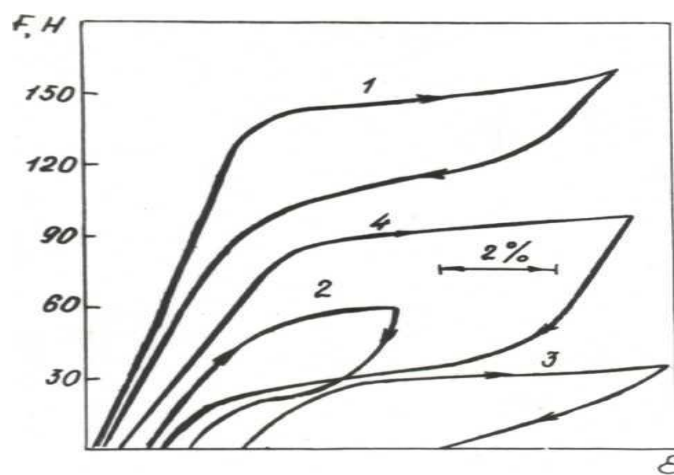
значение при использовании пористых имплантатов для замещения живых тканей организма. Релаксационная стойкость, упругость и сопротивляемость износу объясняют способность имплантата к сохранению его размеров и формы в длительно существующих конструкциях [33, 34].

Особое значение при применении имплантата уделяется его биохимической и биомеханической совместимости с тканями. Биомеханическая совместимость предполагает отсутствие иммунных реакций и воспалительных процессов и отсутствие отторжения имплантата. В настоящее время требования к биологической совместимости материала предполагают: отсутствие токсичности, коррозионной реакции, канцерогенных свойств, наличие физической и химической стойкости.

В ответ на введение имплантата в тканях развивается сложный каскадный процесс, который начинается со связывания белков с имплантатом и заканчивается на последних стадиях прорастанием кровеносных сосудов, образованием и дифференцировкой тканей [33, 34].

Также была разработана кинетическая модель поверхностных реакций между металлическими имплантатами и органическими молекулами тканей организма. Установлено, что для титановых имплантатов на границе раздела характерно образование достаточно толстого пассивирующего окисного слоя, обеспечивающего инертность по отношению к окружающим биологическим средам. Таким образом, имплантат является биотолерантным и биосовместимым, благодаря наличию разделяющих окисных слоев между материалом имплантата и биологической средой, а также из-за слабых ионных взаимодействий на границе этого раздела.

Известно, что оптимальный имплантат должен по своему поведению быть



подобен живой ткани, а именно проявлять высокие эластические свойства, иметь заданный гистерезис на деформационной диаграмме нагрузка-разгрузка, степень и величина восстановления формы должны соответствовать необходимой величине и степени восстановления формы тканей. Также он должен обладать биомеханической и биохимической совместимостью. Сплав из никелида титана с памятью формы отвечает всем указанными требованиями, что создало предпосылки для его использования в настоящем исследовании (Рисунок 5).

Рисунок 5. Деформационная зависимость металлического сплава и различных биологических тканей: 1 – волос; 2 – живая костная ткань; 3 – коллаген; 4 – сверхэластичный сплав никелида титана

Антикоррозионные свойства имплантата являются важнейшими показателями биохимической совместимости. Известно, что никелид титана обладает достаточно высокими антикоррозионными свойствами в растворах щелочей, солей и кислот (за исключением азотной и плавиковой кислот). Например, при испытаниях в морской воде в течение 60 суток потери веса образца никелида титана составляли тысячные доли грамма. Никелид титана в значительной степени устойчивее к коррозии, чем нержавеющая сталь в обычных условиях [23, 33, 34].

И.А. Кастлеман и соавт. (1975) провели серию опытов для изучения токсикологических свойств при имплантации никелида титана в ткани собак. В результате эксперимента (через 3-17 месяцев после имплантации) было установлено, что никелид титана не проявляет негативных воздействий на ткани. В печени, селезенке, мозге и почках подопытных животных не было выявлено признаков загрязнения никелидом титана или никелем. В дальнейшем подобные исследования в период 1981-1986 гг. были проведены на базе Сибирского физико-технического института, Новокузнецкого института усовершенствования врачей и Новокузнецкого химико-фармацевтического института. В хроническом эксперименте продолжительностью 7,5 месяцев на серии белых крыс оценивались токсические свойства, тканевая совместимость и наличие канцерогенного воздействия имплантатов из никелида титана. При помощи рентгенологических,

морфологических и клинических методов была подтверждена инертность и отсутствие канцерогенного воздействия никелида титана на ткани животных. При статистическом анализе полученных результатов было установлено, что по таким показателям, как число животных с опухолями, количество опухолей, в том числе приходящихся на одно животное, числу злокачественных и доброкачественных опухолей крысы опытной группы достоверно не отличались от контрольных животных. При гистологическом изучении участков ткани из мест имплантации штифтов из никелида титана не было найдено признаков онкогенной реакции. Комитет по канцерогенным веществам при Министерстве здравоохранения РФ вынес заключение о возможности использования сплавов никелида титана в качестве имплантатов (№ К-96/89 от 3.12.1987 г.)

1.5. Применение устройств с эффектом памяти формы в медицине

Имплантация в ткани организма человека искусственных материалов-имплантатов относится к числу актуальных направлений современной медицины. Применение в медицине металлов и сплавов в качестве имплантатов имеет давнюю историю. С глубокой древности и вплоть до 18 века в качестве имплантатов применялись драгоценные металлы, в основном золото, серебро, платина. Широкое распространение металлические имплантаты получили в период с конца 19-го и начала 20-го столетия, когда в медицинских клиниках появились имплантаты из высококачественных сталей. Позднее им на смену пришли высокопрочные кобальтовые, легкие титановые и высокопластичные танталовые сплавы. Однако тантал постепенно стали ограничивать в применении, после обнаружения его отрицательных особенностей, среди которых высокий удельный вес, низкий предел текучести при высоком модуле сдвига. Что касается титана, то интенсивность его использования в медицине постепенно увеличивалась благодаря его физико-химическим свойствам, среди которых низкий удельный вес, высокая коррозионная стойкость [33].

С 50-х годов XX века в медицине появились композиционные материалы и полимеры, механически совместимые с живой тканью [33, 34]. В развитых

странах в течение одного года используется от 5 до 10 имплантатов на 100 человек населения. Широкое применение металлических имплантатов обусловлено их прочностью, жесткостью, износо- и коррозионной стойкостью [34]. С точки зрения биомеханики, оптимальный имплантат по своим свойствам должен быть подобен живым тканям. Ткани организма человека обладают свехэластичными свойствами, способны не разрушаться при значительных (до нескольких процентов) деформациях в условиях многократных нагружений и вибрации, восстанавливать исходную структуру и проявлять эффект памяти формы. Именно такой механизм поведения тканей организма объясняет причину разрушения имплантатов, изготовленных из традиционных металлов и сплавов, несмотря на их многократный запас прочности, что ограничивает их применение [23].

В семидесятых годах XX века в медицине появился новый класс функциональных имплантатов с ЭПФ, открытым в 1949 году Г.В. Курдюмовым и Л.Г. Хондросом. Это свойство обнаружено у большого числа сплавов, в том числе на основе меди, железа и сплавах системы TiNi. Сохраняя все преимущества металлических материалов, указанные сплавы отличаются механическим поведением подобным живым тканям, что создает условия для их применения в качестве имплантатов.

Новые материалы послужили основой для создания уникальных медицинских технологий с использованием нового поколения биосовместимых имплантатов, способных проявлять аналогичные с тканями организма свойства. Устройства из никелида титана нашли широкое применение в травматологии, ортопедии, стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, нейрохирургии, оториноларингологии, общей хирургии [34].

Большой цикл исследований по применению имплантатов с памятью формы был выполнен в травматологии и ортопедии. Одним из основных достоинств сплавов на основе соединения никелида титана является возможность создавать с их помощью устройства, помогающие решать сложные задачи фиксации костных и мягких тканей с постоянной и равномерной компрессией соединяемых тканей. Разработаны методы оперативного лечения плечевого пояса имплантатами с

памятью формы, остеосинтеза при различных суставных переломах и при переломах трубчатых костей [33, 64, 69]. Перспективным направлением использования нитинола в медицине являлось создание на его основе коррегирующих устройств для лечения деформации позвоночника и костно-пластических операций [33, 80]. Существуют щадящие методы лечения с помощью миниатюрных имплантатов при повреждениях плюсневых костей и костей кисти [33, 49]. К настоящему времени разработано более 200 конструкций из никелида титана для травматологии.

Новые технологии с использованием TiNi нашли место в челюстно-лицевой хирургии. В нашей стране первые костные фиксаторы были предложены В.К. Поленичкиным с соавт. в 1979 г. В настоящее время широкий спектр разработок включает новые уникальные методы остеосинтеза фиксаторами с памятью формы при повреждениях и заболеваниях лицевого черепа, среди которых остеосинтез при переломах, остеотомиях, осложненных остеомиелитах [71, 108]. Стабильность и прочность фиксации изделиями из TiNi в два раза выше по сравнению с применением традиционного проволочного шва. Благодаря более быстрому формированию костного вещества значительно сокращаются сроки временной нетрудоспособности и реабилитации больных с челюстно-лицевой травмой. Одним из крупных результатов в разработке и внедрении новых биосовместимых сверхэластичных материалов являются методы эндопротезирования костей лицевого скелета (эндопротезирование орбиты, верхней и нижней челюсти, височно-челюстного сустава) [33, 52, 89]. В данных случаях имплантаты выполняют функцию замещенных костных тканей в течение всей последующей жизни пациента.

Важным разделом в стоматологии, где используют материалы с памятью формы являются ортодонтия и дентальная имплантология. Представлены разработки новых методов протезирования зубов с применением сверхэластичных имплантатов, структура которых способна адаптироваться к тканевой системе и нести значительные функциональные нагрузки [33]. Существующие сегодня методы протезирования позволяют значительно расширить показания к

дентальной имплантации. В стоматологии используются новые ортодонтические аппараты из никелида титана для лечения аномального положения зубов, специальные шины для лечения аномалий прикуса и болезней пародонта [33, 34].

Изделия из никелида титана нашли применение в сосудистой хирургии. Впервые методика использования эндоваскулярного ограничителя просвета сосудов из нитинола, который вводился через катетер в просвет сосуда, была предложена М. Симоном с соавт. в 1977 г. В 1983 г. С. Доттер с сотрудниками разработал нитиноловые спирали для эндоваскулярного протезирования. В нашей стране разработки в области сосудистой хирургии с применением материалов с памятью формы были продолжены И.Х. Рябкиным с соавт. (1984), создавшими внутрисосудистый протез для восстановления кровотока. Профессором О.А. Ивченко (1990) предложены новые конструкции из никелида титана для реконструкции аортобедерного сегмента, кавапликации при остром флеботромбозе с риском развития тромбоэмболии легочной артерии. Также разработан метод хирургической коррекции недостаточности клапанов и эктазий глубоких вен нижних конечностей специальной меандровой спиралью из нитинола [37, 46]. В сердечно-сосудистой хирургии Севьер с сотрудниками (1971) использовали нитиноловую нить в качестве искусственной мышцы в сердце. Коллектив японских кардиохирургов под руководством Н. Нитта (1980) разработал аппаратуру для искусственного сердца с использованием нитиноловой пружины.

Широкий спектр разработок новых оперативных технологий с применением металлов с эффектом памяти формы представлен в оториноларингологии. В 1983 г. Эмацу и Фудзиока впервые предложили использовать тонкую нитиноловую проволоку для формирования цепи слуховых косточек. Авторы модифицировали риноскоп специальной расширяющей пружиной из никелида титана и предложили новую конструкцию петли из нитинола для удаления полипов и миндалин. В настоящее время созданы специальные эластические протезы наковальни и среднего уха, эндопротезы барабанной перепонки и ушной раковины [33, 125].

В офтальмологии разработаны методы лечения тяжелых отслоек сетчатки с

использованием эластичной циркляжной нити с памятью формы, способ формирования культи глазного яблока и новые проницаемые самофиксирующиеся кератопротезы с использованием металла с памятью формы [14, 33].

Приоритет использования никелида титана в желудочно-кишечной хирургии принадлежит профессору Р.В. Зиганьшину (1983), который первым предложил формировать компрессионные анастомозы кишечника с помощью устройств из нитинола. В дальнейшем были разработаны методы формирования компрессионного желудочно-кишечного, межкишечного и билиодигестивного анастомозов с помощью сверхэластичных имплантатов с памятью формы. Успешно применяются способы формирования терминального толстокишечного и тонкотолстокишечного клапанного анастомозов [33, 82]. Стенты из никелида титана используются для расширения сужений пищевода, желудка, кишечных стом и желчных протоков [124, 132]. Устройства из нитинола для пережатия различных структур применяются для остановки кровотечения и резекции паренхиматозных органов, клиппирования протоков и сосудов [18, 33, 124]. Создание тонких нитей из никелида титана, позволило использовать этот материал для плетения сеток, пригодных для пластики различных грыжевых дефектов [5, 57].

В торакальной хирургии предложено специальное компрессионное устройство с памятью формы для герметизации культи главного бронха [33, 110].

Сравнительно недавно появились работы, сообщающие об успешном использовании устройств из нитинола в урологии и гинекологии. Предложена методика оперативной коррекции поликистоза почек с применением пористого никелида титана, а также создана модель искусственного клапана уретры и устройства для консервативного лечения недержания мочи [34, 119, 131].

В гинекологической практике используют методы реконструкции пузырно-влагалищной и ректовагинальной перегородок при пролапсе гениталий у женщин с применением сверхэластичной нити из никелида титана, а также пластики дефектов ректовагинальной перегородки пористым никелидом титана [9, 10, 11, 12, 61]. Для прерывания беременности в поздних сроках сконструирована модель

интрацервикального дилататора из нитинола [3, 127]. Также в онкогинекологии проводятся разработки по формированию запирающего аппарата матки после трахелэктомии [90, 126].

Таким образом, новые материалы и созданные на их основе имплантаты способствовали появлению высокоэффективных технологий хирургического лечения в различных областях медицины, включая гинекологию. Учитывая возможность использования имплантатов для гинекологических операций и тот факт, что существующие методы окклюзии маточных труб не лишены недостатков, представляется актуальным создание и применение устройства из металла с памятью формы (МПФ), обладающего хорошей биомеханической совместимостью с тканями организма, для проведения стерилизации маточных труб, чему посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Кольцевидная клемма из никелида титана для проведения хирургической контрацепции

Определение наилучшего способа окклюзии маточных труб при стерилизации продолжает оставаться довольно трудной задачей. Наиболее важными факторами для успешности операции являются квалификация хирурга, характер хирургического доступа, продолжительность операции и методика вмешательства. Механические методы стерилизации в настоящее время являются наиболее простыми и надежными. Новым направлением в решении поставленных проблем является разработка устройств, изготовленных из сплава никелида титана с эффектом памяти формы. Уникальные физические характеристики данного сплава позволяют создать конструктивно простые и биосовместимые устройства с высокой степенью надежности при их применении.

Конструкция кольцевидной клеммы для проведения хирургической стерилизации была создана совместно с НИИ медицинских материалов и

имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института при Томском государственном университете (директор – академик РАН В.Э. Гюнтер).

Материалом для кольцевидной клеммы послужил никелид титана, получаемый методом индукционной плавки в вакууме и защитной атмосфере или иногда дуговой плавки [33, 34]. За основу конструкции клеммы для хирургической стерилизации была взята проволока ТН-10, сформированная посредством горячей прокатки прессованной заготовки с последующей ротационной ковкой и волочением до проволоки заданного диаметра с финальным отжигом. В соответствии с техническим заданием, которое было создано с учетом целей по применению данного изделия, из полученной проволочной заготовки в дальнейшем изготавливалась кольцевидная клемма.

При разработке модели клеммы и технического задания мы исходили из следующих задач: клемма должна обеспечивать надежную окклюзию маточной трубы; конструкция клеммы должна быть удобной для практического применения (простое строение, малые размеры и минимальная масса); устанавливаемая клемма не должна оказывать неблагоприятного воздействия на окружающие органы; при установке клеммы (смыкании ее бранш) повреждение маточной трубы должно быть минимальным и не приводить к формированию трубно-перитонеальных фистул.

Вышеуказанные задачи нам удалось решить, создав кольцевидную клемму из никелида титана (патент на изобретение № 2211673) (Рисунок 6, 7)



Рисунок 6. Кольцевидная клемма для хирургической стерилизации

Для производства кольцевидной клеммы была использована проволока марки ТН-10 диаметра 0,5 мм. Клемма представляет собой представляет трехвитковую спираль из никелида титана цилиндрической формы, концы которой подогнуты внутрь контура спирали оппозиционно друг другу. Внешний диаметр спирали можно варьировать от 8 до 15 мм, что позволяет выбирать варианты клеммы с учетом размеров маточной трубы. Использование проволоки круглого сечения является дополнительным преимуществом из-за отсутствия режущих кромок, что способствует более равномерному распределению компрессии вдоль бранш. Клемма имеет компактные размеры и массу меньше «шарнирных» аналогов (230мг) при отсутствии второстепенных деталей. Ранее в предшествующих экспериментальных хирургических работах было доказано, что приемлемое давление клемм на мягкие ткани, не приводящее к их воспалению и разрушению, составляет 0,001-0,0025 Н/мм². В разработанной клемме этот результат достигается тем, что конструкция, представляющая собой отрезок сомкнутой проволочной спирали из сверхэластичного никелида титана с ЭПФ, имеет цилиндрическую форму трехвитковой спирали, в которой концы подогнуты внутрь контура спирали, параллельно ее оси, касательно прилегающих витков оппозиционно друг другу (Рисунок 7).

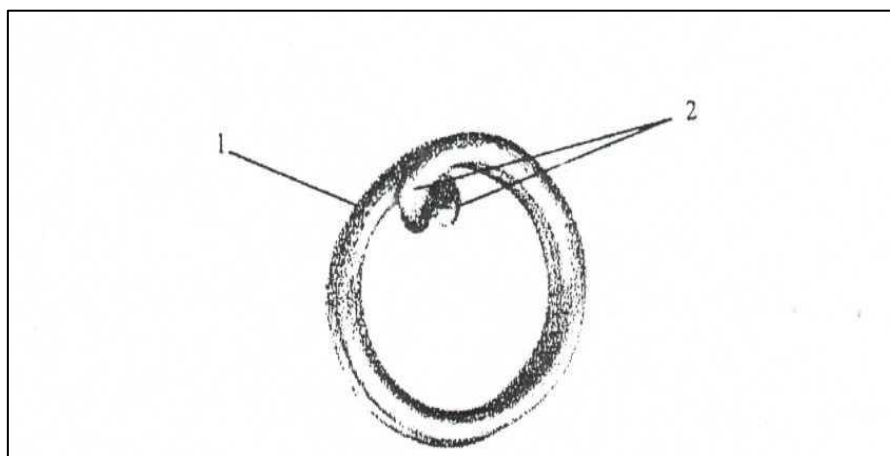


Рисунок 7. Схема цилиндрической клеммы:

1 – витки проволочной трехвитковой спирали;

2 – подогнутые концы

Достижимость технического результата обусловлена формой клипсы. Круглая, не имеющая выступающих участков, компактная по размерам (диаметр витка спирали соразмерен поперечному размеру пережимаемого органа), клемма при необходимости легко размещается в просвете цилиндрического троакара и не требует точной ориентации при наложении на маточную трубу. Два смежных витка середины спирали служат браншами устройства и, стремясь к сомкнутому («холодному») состоянию под действием сил термомеханической памяти формы и сверхэластичности, пережимают размещенную между ними маточную трубу. Свободные концы проволоки спирали подогнуты внутри просвета спирали навстречу друг другу с касанием ее витков. В сомкнутом состоянии концы спирали служат ограничителем выдавливания ткани сжимаемого органа и фиксатором клипсы на нем. Длина подогнутых концов ограничена их соотношением 2,5–3,0 с диаметром проволоки для исключения возможности травматизации окружающих тканей.

Для выполнения проверки теоретических расчетов и подтверждения возможности клинического использования клемм, была разработана экспериментальная методика операции хирургической стерилизации на животных.

2.2. Методика хирургической стерилизации на животных

После фиксации животного на операционном столе в положении лежа на спине и стандартной подготовки операционного поля, в асептических условиях производили вскрытие брюшной полости в гипогастральной области мирилапаротомным доступом. Для приведения кольцевидной клеммы в рабочее положение бранши устройства разводили пинцетом в охлажденном состоянии.

Инструментально осуществляли мобилизацию яйцевода, затем клемма с разведенными браншами подводили к заданному участку яйцевода и накладывали на него (Рисунок 8).

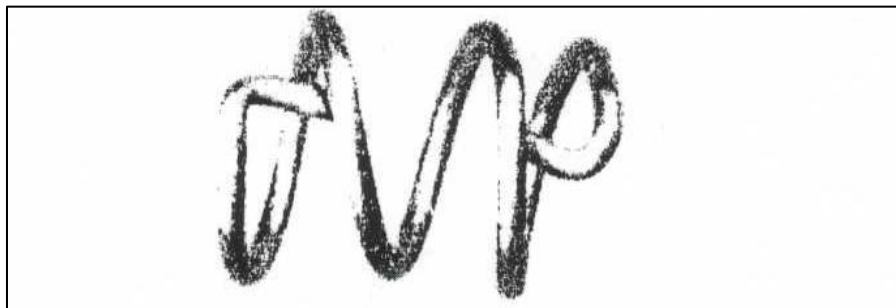


Рисунок 8. Кольцевидная клемма, подготовленная для установки

Клемма, нагреваясь за счет тканей до температуры тела, спонтанно смыкала бранши, восстанавливая свою первоначальную форму. Вследствие этого происходило плавное сжатие яйцевода в двух локальных участках. Аналогичным образом производили клеммирование яйцевода с противоположной стороны, после чего брюшную полость ушивали послойно наглухо (Рисунок 9).

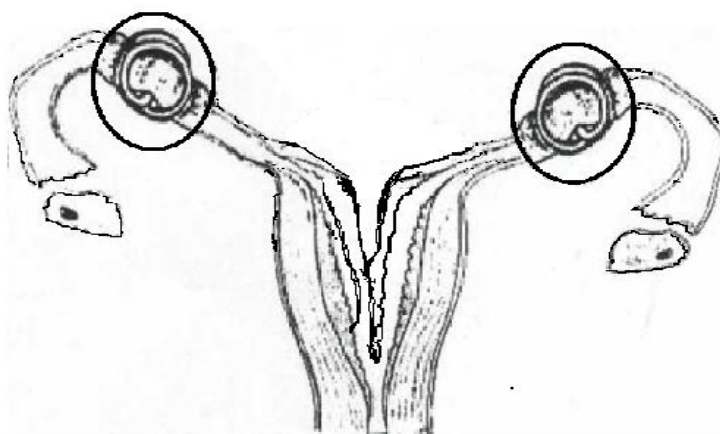


Рисунок 9. Схема операции стерилизации маточных труб с применением цилиндрических клемм

2.3. Объект и дизайн исследования

Экспериментальный раздел работы на животных выполнен в отделе нормальной физиологии и экспериментальной хирургии Центральной научно-исследовательской лаборатории при ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» (СибГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации (руководитель – доктор медицинских наук, профессор А.Н. Байков). Для решения поставленных задач по применению созданной кольцевидной клеммы в качестве подопытных животных были выбраны самки кроликов породы Шиншилла. Данные животные по анатомическому строению, функции и физиологии репродуктивной системы близки к человеку, что позволяет моделировать на них различные оперативные вмешательства, в том числе стерилизацию маточных труб [53]. Критериями исключения животных перед проведением настоящего исследования являлись отсутствие половой зрелости особей, беременность, сопутствующие заболевания, возрастные крольчихи (старше 3 лет).

Исследования проводили согласно этическим принципам, изложенным в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (1986), а также руководствовались Принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) (Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53434-2009) [51]. Хирургическое вмешательство, содержание и выведение животных из опыта осуществляли в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от № 708н от 23.08.2010 г. "Об утверждении Правил лабораторной практики". Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

В работе использовали 60 половозрелых крольчих породы Шиншилла, разделенных на две экспериментальные группы. Подготовка к операции, анестезиологическое обеспечение и ведение послеоперационного периода были одинаковыми у всех животных. В I группу вошли 30 самок кролика, которым осуществляли двустороннее клеммирование яйцеводов с помощью разработанной

модели кольцевидной клеммы. Во II группе 30 животным проводили двустороннюю биполярную электрокоагуляцию яйцеводов.

Перед оперативным вмешательством производили взвешивание животного измерение температуры, забор анализов крови. Операции проводили с применением местной анестезии с предшествующей премедикацией (0,25% раствором дроперидола (0,5 мг/кг) и 0,1 % раствор атропина (0,1 мг/кг). В первой группе осуществляли двухстороннее клеммирование яйцеводов по описанной выше разработанной методике.

Для сравнительного анализа во второй группе осуществляли стерилизацию яйцеводов методом биполярной коагуляции по стандартной методике: для чего яйцевод захватывался зажимом-коагулятором и осуществляли его коагуляцию двумя захватами щипцов по 5 с каждый при температуре 120°C [59].

В послеоперационном периоде ежедневно анализировали общее состояние и поведение животных (отношение к пище, динамика массы тела), производили ректальную термометрию и оценку лабораторных показателей клинического и биохимического анализов крови. С 7-ых суток послеоперационного периода экспериментальных животных подсаживали в клетки к половозрелым кроликам-самцам для последующей оценки контрацептивного эффекта проведенных вмешательств.

Прооперированных животных выводили из опыта на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е, 60-е сутки после операции, выбрав их случайным образом по шесть особей из каждой группы. Проводили вскрытие животных с макроскопической оценкой состояния органов брюшной полости, наличия и характера выпота, локализации клемм, выраженности спаечного процесса. Затем внутренние половые органы извлекали единым органомкомплексом для оценки степени окклюзии яйцеводов методом пневмопрессии и гистологического исследования экспериментальных фрагментов яйцеводов, подвергавшихся механическому воздействию и электрокоагуляции. У всех крольчих после выведения их из опыта оценивали состояние органов репродуктивной системы на отсутствие эмбрионов и

признаков беременности для дальнейшего прогнозирования контрацептивной эффективности.

2.4. Методы исследования физиологических и лабораторных характеристик у экспериментальных животных в послеоперационном периоде

У экспериментальных животных ежедневно производили оценку их общего состояния, выполняли взвешивание каждого животного до кормления, измеряли ректальную температуру.

В процессе исследований осуществляли оценку показателей клинического и биохимического анализов крови в динамике. Забор крови производили из краевой вены уха крольчихи. По стандартной методике в клиническом анализе крови оценивали скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень лейкоцитов, подсчитывали значения лейкоцитарной формулы. С целью комплексной оценки течения послеоперационного периода у экспериментальных животных из-за недостаточной информативности рутинных гематологических показателей использовали дополнительное определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и гематологического показателя интоксикации (ГПИ) [13, 40, 79, 106].

ЛИИ вычисляли по стандартной формуле, предложенной Я.Я. Кальф-Калифом [50].

$$\text{ЛИИ} = (4\text{Ми} + 3\text{Юн} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1) / ((\text{Л} + \text{М}) \times (\text{Э} + 1)), \quad (1)$$

где 1, 2, 3, 4 – коэффициенты, Ми - миелоциты, Юн - юные миелоциты, П - палочкоядерные нейтрофилы, С - сегментоядерные нейтрофилы, Пл - плазматические клетки, Л - лимфоциты, М - моноциты, Э - эозинофилы (содержание клеток белой крови выражалось в процентах, соответствующих величинам в лейкоцитарной формуле).

Учитывая, что комплексный показатель ЛИИ не отражает изменения общего числа лейкоцитов и СОЭ, для уточнения изменений гемограммы в работе

использовали также ГПИ, предложенный В.С. Васильевым и В.И. Комаром (1984), по формуле:

$$\text{ГПИ} = \text{ЛИИ} \times \text{Кл} \times \text{Ксоэ}, \quad (2)$$

где К и К соэ – специальные табличные данные поправочных коэффициентов на СОЭ и лейкоцитоз.

Для автоматизации расчетов по формулам ГПИ и ЛИИ использовалась программа Microsoft Excel.

Из биохимических показателей крови оценивались С-реактивный белок (СРБ) и содержание общего белка. Общий белок определяли с помощью унифицированной фотометрического метода по биуретовой реакции, СРБ – методом кольцепреципитации [7, 29, 166].

2.5. Методика рентгенологического контроля положения клемм в брюшной полости кролика

Экспериментальным животным I группы, которым было проведено клеммирование яйцеводов, осуществляли обзорную рентгенографию брюшной полости в одной проекции на рентгенодиагностическом аппарате TUR D 800-3 после выведения крольчих из опыта. Снимки выполняли на пленке «Retina» формата 13x18 см и 18x24 см с чувствительностью 600 обратных рентген. Условия работы аппарата во время рентгенографии: 40 kv, 16 mAs. Для проведения исследования животное укладывали в положение лежа на спине. Обзорную рентгенографию брюшной полости выполняли с целью выявления возможных осложнений и определения локализации клемм. Данный метод также позволил исключить соскальзывание клемм с яйцеводов и их миграцию в брюшной полости.

2.6. Макроскопическая оценка состояния органов брюшной полости и яйцеводов после их облитерации испытываемыми методами

Визуальную оценку состояния органов брюшной полости и экспериментальных участков яйцеводов проводили после выведения животных из опыта на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е и 60-е сутки после операции. Перед вскрытием экспериментальное животное укладывали в положение на спине, затем брюшную полость вскрывали путем проведения продольного разреза правее от белой линии живота, начиная от мечевидного хряща грудной кости до лонного сращения тазовых костей. Перед извлечением органов брюшной полости единым органокомплексом визуально оценивали их состояние. Наличие и степень выраженности спаечного процесса в брюшной полости и малом тазу у крольчих оценивалось с использованием стандартизованной 5-бальной шкалы Blauer K.L. и Collins R.L. [160].

2.7. Оценка механической прочности участков окклюзии яйцеводов методом пневмопрессии

После операции стерилизации в местах окклюзии яйцеводов у экспериментальных животных I и II групп оценивали механическую прочность и герметичность по модифицированной методике В.П. Матешука [73] (Рисунок 10). После извлечения из брюшной полости органокомплекс внутренних половых органов помещали в лоток с водой. Через дистальный отдел рога матки нагнетали воздух компрессором под контролем регулятора подачи воздуха с манометром низкого давления и фиксировали давление при появлении пузырьков воздуха над зоной окклюзии яйцевода. Участок окклюзии оценивали как состоятельный при значении внутрипросветного давления 50 мбар. Выше данного значения давление не повышали в связи с необходимостью сохранения препаратов для дальнейшего морфологического исследования.

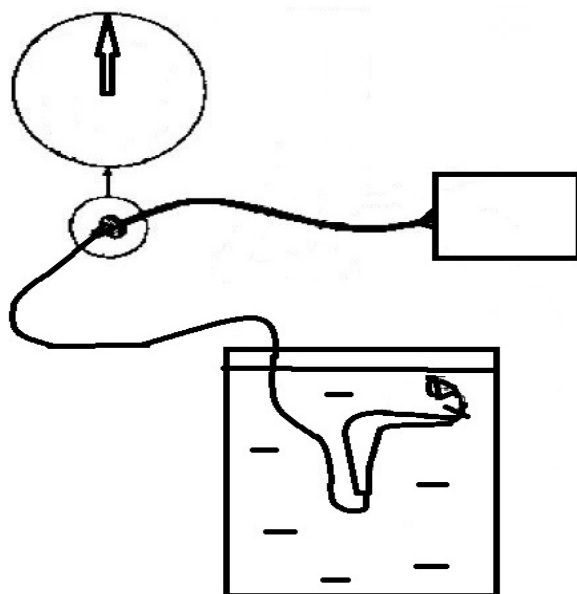


Рисунок 10. Оценка механической прочности и герметичности участков окклюзии яйцеводов методом пневмопрессии по модифицированной методике Матешука В.П.

2.8. Морфологическое исследование

Гистологическому исследованию подвергали придатки матки экспериментальных животных [100]. Участки маточных труб в непосредственной близости от мест наложения клемм или зон коагуляции извлекали на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е и 60-е сутки, фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоживали и заливали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, гематоксилином и пикрофуксином по методу ван Гизона. Препараты исследовали под микроскопом «PrimoStar» с программным обеспечением «AxioVision 4.8.2» («CarlZeiss», Германия) и цифровой фотокамерой G-10 («Canon», Япония). В извлечённых участках маточных труб оценивали морфологические изменения и численную плотность клеток соединительной ткани в срезе площадью 0,016 мм² (Об. ×40, ок. ×10).

2.9. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартных программных продуктов «MS Excel 2010» и «Statistica 8.0». Проверка на нормальность распределения выполнялась методом Шапиро-Уилка. Для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, рассчитывали медиану (Me), характеризующую центральную тенденцию, и интерквартильный интервал (Q_1 - Q_3) [81]. Статистическую значимость равенства выборочных средних, имеющих ненормальный закон распределения, проверяли с помощью U-критерия Манна-Уитни и H-критерия Краскела-Уолиса. Различия сравниваемых результатов считали достоверными при $p < 0,05$ [30, 70, 74, 121].

2.10 Добровольная хирургическая стерилизация женщин

Применение разработанной модели кольцевидной клеммы с ЭПФ в клинической практике являлось предпосылкой к проведению данной части научной работы.

На первом этапе был составлен план научного исследования: анкетирование и включение пациенток в настоящее клиническое испытание в соответствии с критериям включения/исключения на дооперационном этапе; оформление информированного согласия установленной формы; проведение операции ДХС; обработка полученных результатов. Информация на каждую пациентку заносилась в индивидуальную регистрационную карту испытуемого. В качестве дизайна исследования было выбрано исследование в одной группе (single group design) с применением строгих критериев включения/исключения [31, 85, 121]. В данную группу были отобраны 10 пациенток в возрасте от 30 до 40 лет без выраженной гинекологической и экстрагенитальной патологии.

На следующем этапе настоящего исследования оценивался анамнез, проводилось общее и гинекологическое исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза. Параклиническое обследование и консультации специалистов перед планируемым оперативным вмешательством в объеме ДХС выполнялись в соответствии с требованиями существующих нормативных документов: общий и биохимический анализ крови, гемостазиограмма, определение группы крови и резус-фактора, общий анализ мочи, анализ крови на RW, ВИЧ, гепатиты В и С, анализ мазка на степень чистоты влагалищного содержимого, ЭКГ, флюорография органов грудной клетки, консультация терапевта. Эхографическое исследование органов малого таза проводилось на аппарате «Sonoscape S8» в реальном масштабе времени с использованием конвексного датчика 3,5 МГц и трансвагинального датчика 5,0 МГц. При ультразвуковом сканировании в соответствии со стандартным протоколом оценивали расположение, форму и размеры органов малого таза, наличие «свободной» жидкости в позадиматочном пространстве [6, 16, 113].

На третьем этапе исследования проводилась лапароскопия по стандартной методике со стерилизацией маточных труб путем наложения на них кольцевидных клемм [55].

На заключительной стадии исследования производилась оценка отдаленных результатов операции ДХС в контрольных точках наблюдения через 3, 6, 12 месяцев после оперативного вмешательства.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Экспериментальная часть

3.1.1. Клинические и лабораторные характеристики экспериментальных животных после операции клеммирования и электрокоагуляции яйцеводов

Для сравнительной оценки течения послеоперационного периода и эффективности окклюзии яйцеводов у животных исследуемых групп определялась масса тела, проводилось измерение ректальной температуры, клинических и биохимических показателей крови, осуществлялась обзорная рентгенография брюшной полости. После выведения кроликов из опыта у экспериментальных животных выполняли визуальную оценку состояния органов брюшной полости, определяли механическую прочность и герметичность

участков окклюзии яйцеводов с последующим их морфологическим изучением (Таблица 1).

В первые трое суток после операции состояние кроликов в обеих группах соответствовало перенесенному оперативному вмешательству. Для оценки клинического течения послеоперационного периода в динамике проводилось измерение массы тела, характеризующее общее состояние и пищевую активность животного. Отмечалось снижение двигательной и пищевой активности, что было связано, по-видимому, с травматизацией передней брюшной стенки и послеоперационной раной. Это обусловило отсутствие прибавки массы тела в данный период наблюдения. При этом у животных II группы, которым выполнялась электрокоагуляция яйцеводов, в дальнейшем отмечался небольшой дефицит прироста массы тела. Снижение медианы массы тела в I и II группах продолжалось до третьих суток послеоперационного периода и достигало максимума к третьим суткам после операции (3223 (3010;3436) и 3230 (2959;3401)) г в I и II группах соответственно ($p=0,025$)).

При дальнейшем наблюдении отмечалась постепенная нормализация пищевой активности животных, сопровождающаяся восстановлением массы тела, которая к 7 суткам не отличалась в обеих группах. При последующих измерениях вес крольчих колебался незначительно, что позволило характеризовать их состояние как удовлетворительное (Таблица 2).

Схема эксперимента

Таблица 1

Группы	Сутки наблюдения						
	До операции	После операции					
		1 сут	3 сут	7 сут	14 сут	30 сут	60 сут
I	Измерение массы и температуры тела, анализы крови (n=30)	Операция наложения клемм на яйцеводы, термометрия, анализы крови (n=30)	Измерение массы и температуры тела, анализы крови (n=30) Выведение из эксперимента части животных (n=6)	Измерение массы и температуры тела, анализы крови (5;7сут) (n=24) Выведение из эксперимента части животных (n=6)	Измерение массы и температуры тела, анализы крови (n=18) Выведение из эксперимента части животных (n=6)	Измерение массы и температуры тела, анализы крови (n=12) Выведение из эксперимента части животных (n=6)	Измерение массы и температуры тела, анализы крови (n=6) Выведение из эксперимента (n=6)
II	Измерение массы и температуры тела, анализы крови (n=30)	Операция коагуляции яйцеводов, термометрия, анализы крови (n=30)	Измерение массы и температуры тела, анализы крови (n=30) Выведение из эксперимента части животных (n=6)	Измерение массы и температуры тела, анализы крови (5;7сут) (n=24) Выведение из эксперимента части животных (n=6)	Измерение массы и температуры тела, анализы крови (n=18) Выведение из эксперимента части животных (n=6)	Измерение массы и температуры тела, анализы крови (n=12) Выведение из эксперимента части животных (n=6)	Измерение массы и температуры тела, анализы крови (n=6) Выведение из эксперимента (n=6)

Таблица 2

Масса тела экспериментальных животных I и II группы в динамике наблюдения, г

Группа	До операции	3 сут	7 сут	14 сут	30 сут	60 сут
I	3420(3132;3708)	3223(3010;3436)*	3445(3264;3644)	3415(3236;3594)	3486(3243;3729)	3530(3286;3774)
	(n=30) p=0,06	(n=30) p=0,08	(n=24) p=0,07	(n=18) p=0,1	(n=12) p=0,06	(n=6) p=0,2
p ₁ =0,04						
II	3539(3166;3912)	3230(2959 ;3401) *	3334(3080;3588)	3350(3144;3604)	3527(3282;3769)	3551(3322;3780)
	(n=30)	(n=30)	(n=24)	(n=18)	(n=12)	(n=6)
p ₂ =0,03						

Примечание: p- значимость различий между I и II группами

p₁- значимость различий между показателями в I группе в динамике наблюдения

p₂- значимость различий между показателями во II группе в динамике наблюдения

* - p<0,05 при сравнении с массой до операции

Начиная с 7-х и в последующие сутки послеоперационного периода, состояние крольчих и их активность соответствовали дооперационному периоду, и они переводились в клетки к половозрелым кроликам-самцам. В процессе эксперимента ни один кролик не был потерян по иным причинам, кроме планового выведения из опыта. Выведение проводилось по 6 особей, случайно отобранных из каждой группы на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е и 60-е сутки после операции стерилизации яйцеводов. Заживление послеоперационного шва у животных в обеих группах происходило первичным натяжением. Ни в одном случае не было отмечено наступления беременности.

В послеоперационном периоде экспериментальным животным ежедневно производилось измерение температуры тела, согласно методике, изложенной в главе 2. Как и следовало ожидать, после оперативного вмешательства у большинства животных (54 из 60; 90%) было отмечено повышение температуры, что, по-видимому, являлось реакцией на операционную травму. Учитывая данные исходной температуры тела кроликов на дооперационном этапе, для дальнейшей оценки и статистического сравнения в послеоперационном периоде выделяли долю животных с температурой тела, превышающей $39,5^{\circ}\text{C}$, которая соответствовала 75 квантилю показателей термометрии до операции (Рисунок 11).

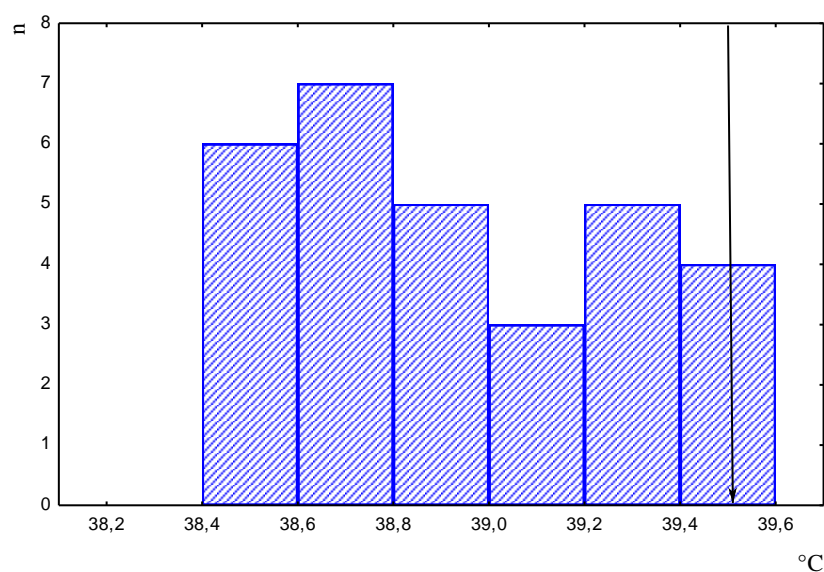


Рисунок 11. Распределение экспериментальных животных I и II группы по температуре тела до операции

Число особей, у которых отмечалась относительно выраженная температурная реакция в 1 сутки после операции в обеих группах было примерно одинаковым (6 из 30; 20% и 8 из 30; 27% в I и II группах, соответственно ($p=0,768$)). В дальнейшем при сравнении между группами были отмечены статистически значимые различия по величине температуры тела. Согласно полученным данным, температурная реакция у крольчих, перенесших электрокоагуляцию яйцеводов на 3 сутки после операции, была выше, чем у животных, которым проводилось клеммирование. В I группе после наложения клемм на яйцеводы только у 2 из 30 (6,7%) экспериментальных животных отмечена умеренная температурная реакция. В то же время, на 3 сутки послеоперационного периода, у 7 из 30 (23,3%) кроликов II группы после коагуляции яйцеводов отмечалось повышение температуры тела более $39,5^{\circ}\text{C}$.

В период с 3 по 5 сутки послеоперационного периода происходило постепенное возвращение температурных показателей к значениям, отмеченным до операции. Однако при сравнении между группами обнаружены различия в скорости возвращения температуры к исходному уровню и количестве животных с повышенной температурой в последующие дни наблюдения (Рисунок 12, 13 и 14).

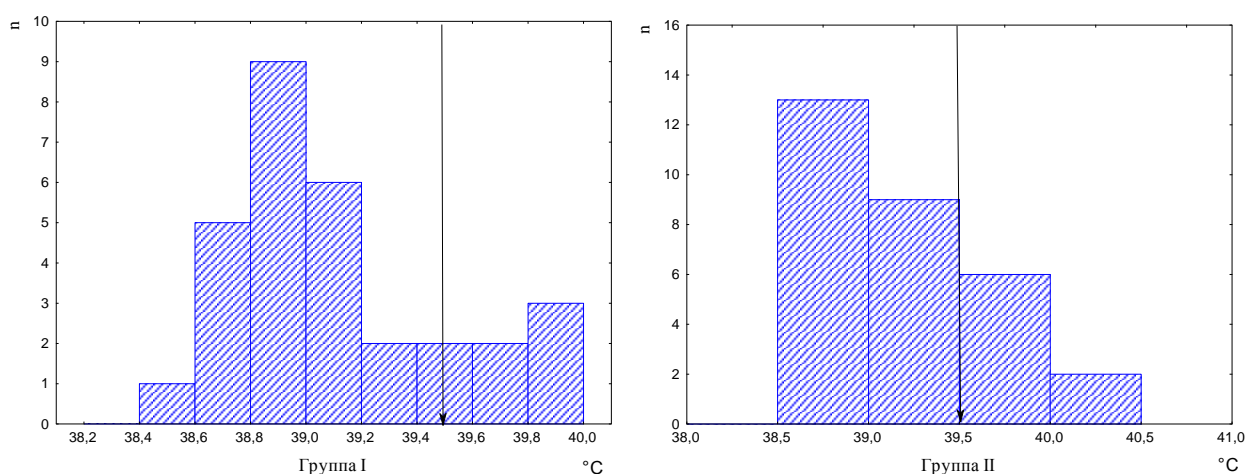


Рисунок 12. Распределение экспериментальных животных I и II групп по температуре тела на 1 сутки после операции

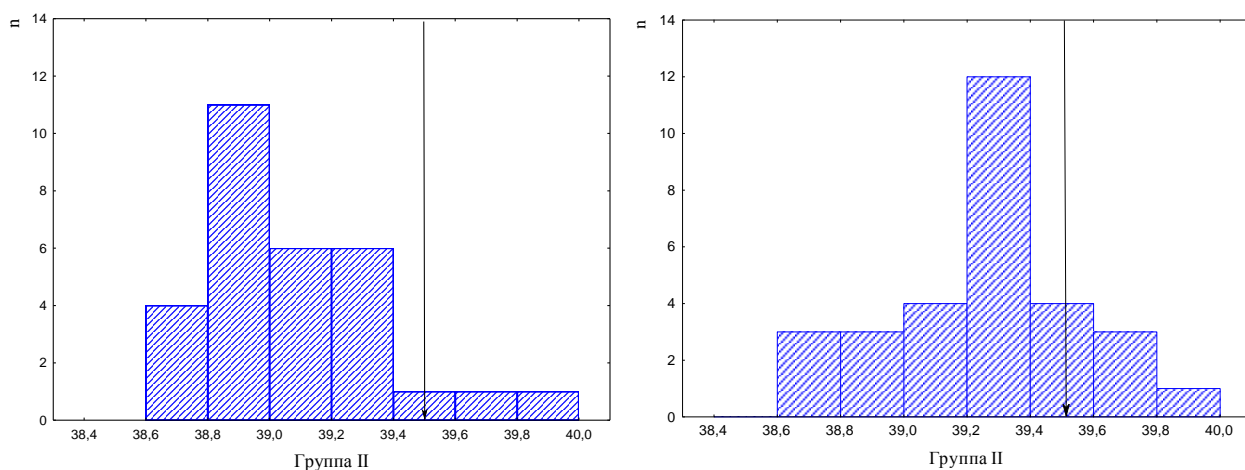


Рисунок 13. Распределение экспериментальных животных I и II групп по температуре тела на 3 сутки после операции

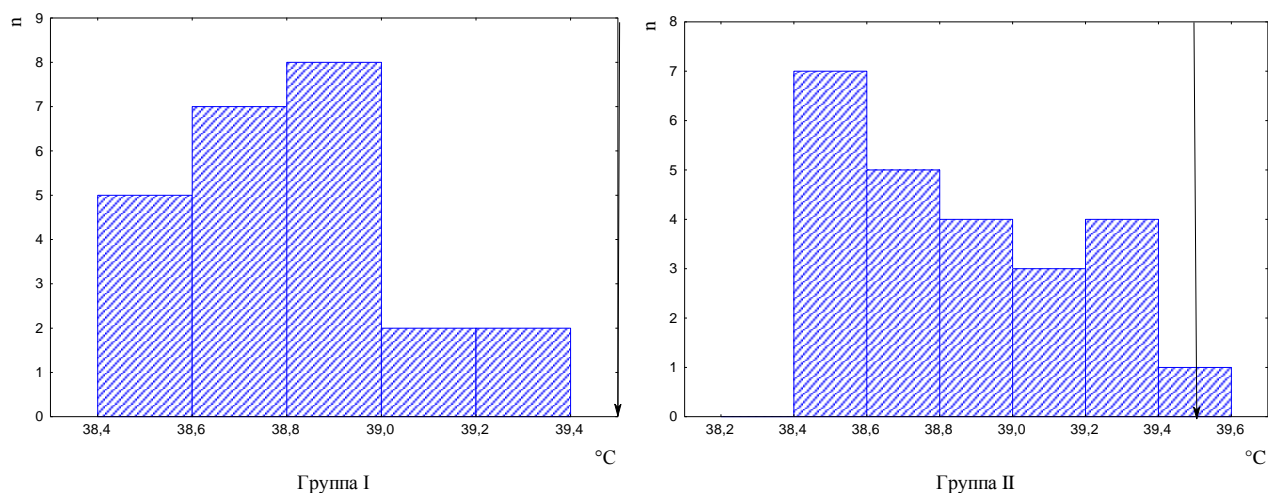


Рисунок 14. Распределение экспериментальных животных I и II группы по температуре тела на 5 сутки после операции

До пятых суток послеоперационного периода имело место различие в динамике ректальной температуры между животными исследуемых групп. В то время как у большинства животных I группы показатели температуры тела достигали нормальных величин уже к 3 суткам наблюдения, во II группе у крольчих после электрокоагуляции яйцеводов нормализация температуры тела наблюдалась к 5 суткам (23 из 24 особей (96%)). На 7 сутки послеоперационного периода средняя температура тела у экспериментальных животных статистически значимо не различалась, составляя 38,7 (38,5;38,9) и 38,8 (38,6;38,9)°С в I и II группах соответственно ($p=0,605$) (Таблица 3).

Таблица 3

Динамика разницы медиан температур на 1-7 сутки послеоперационного периода с показателями до операции у экспериментальных животных I и II группы, °С

Группа	1 сут	3 сут	5 сут	7 сут
I	0,18 [- 0,3;0,6]	0,15 [- 0,2;0,5]	0,04 [-0,1;0,3]	-0,025 [-0,25;0,2]
II	0,38 [-0,1;0,8]	0,46 [0,1;0,8]	0,14 [-0,1;0,35]	0,09 [-0,1;0,35]

В дальнейшем у животных продолжали измерять температуру тела для диагностики возможных поздних послеоперационных осложнений. При этом не было отмечено значимых колебаний температуры в пределах каждой группы и различий при сравнении между группами.

Таким образом, оперативное вмешательство на яйцеводах сопровождалось температурной реакцией у части животных в обеих группах. При этом выраженность данной реакции была выше среди крольчих, подвергшихся электрокоагуляции яйцеводов.

Оперативное вмешательство вызывало у экспериментальных животных сдвиги в показателях периферической крови, что также использовалось для оценки течения послеоперационного периода. После операции у кроликов наблюдалось увеличение количества лейкоцитов периферической крови. Для анализа данного показателя в настоящем исследовании выявляли количество особей и процент животных с уровнем лейкоцитов крови, превышающим 75 квартиль исходных значений дооперационного периода (т.е. выше 8,0 Г/л в данном исследовании) (Рисунок 15).

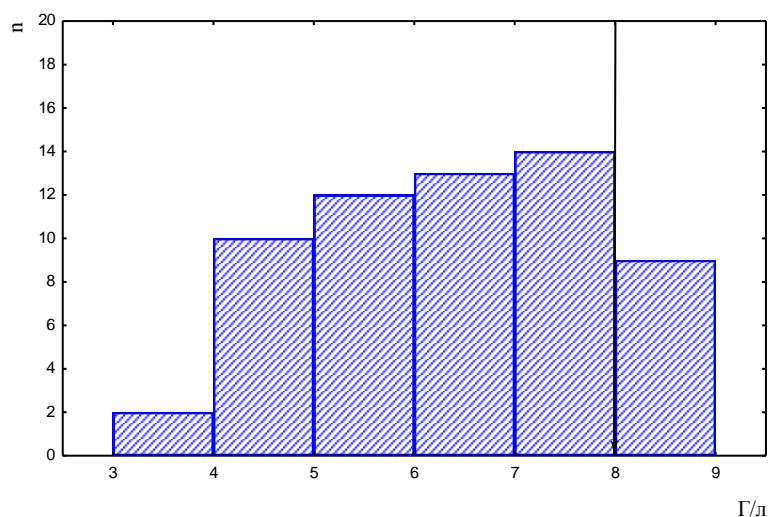


Рисунок 15. Распределение экспериментальных животных I и II групп по уровню лейкоцитов периферической крови до операции

В 1 сутки после операции у 34 % животных I группы и 40 % животных II группы уровень лейкоцитов превысил значение 75 квартиля. К 3 суткам наблюдения уровень лейкоцитов периферической крови в обеих группах постепенно снижался (26,7% животных I группы и 33,3% животных II группы с умеренным лейкоцитозом), при этом нормализация числа лейкоцитов была более заметной у животных I группы (Таблица 4). Эти различия между группами сохранялись на 5 сутки после операции. В этой точке наблюдения уровень клеток белой крови у животных, подвергавшихся электрокоагуляции, был выше, чем у крольчих, которым выполнялось клеммирование яйцеводов (8,3% животных I группы и 16,7% животных II группы с уровнем лейкоцитоза, превышающим 75 квартиль) (Рисунок 16, 17 и 18).

Уровень лейкоцитов у экспериментальных животных I и II группы в динамике наблюдения, Г/л

Таблица 4

Группа	До операции	1 сут	3 сут	5 сут	7 сут	14 сут	30 сут	60 сут
I	6,3(5,6;7,7)	8,1(7,5;8,9)	7,6(7,1;8,0)	6,2(5,7;7,6)	6,4 (6,0;7,4)	6,5 (6,3;7,1)	6,0 (5,8;6,9)	5,8 (5,5;7,4)
	(n=30) p=0,060	(n=30) p=0,020	(n=30) p=0,030	(n=24) p=0,040	(n=24) p=0,080	(n=18) p=0,976	(n=12) p=0,06	(n=6) p=0,3
p ₁ =0,01								
II	6,5 (5,2;7,8)	8,5(7,7;9,5)	8,0 (7,0;8,9)	7,1(6,7;8,5)	6,29(6,0;7,8)	6,4(5,3;7,7)	6,3(5,6;7,5)	6,5(5,3;7,6)
	(n=30)	(n=30)	(n=30)	(n=24)	(n=24)	(n=18)	(n=12)	(n=6)
p ₂ =0,04								

Примечание: p- значимость различий между I и II группами
 p₁- значимость различий по уровню лейкоцитов в I группе в динамике наблюдения
 p₂- значимость различий по уровню лейкоцитов во II группе в динамике наблюдения

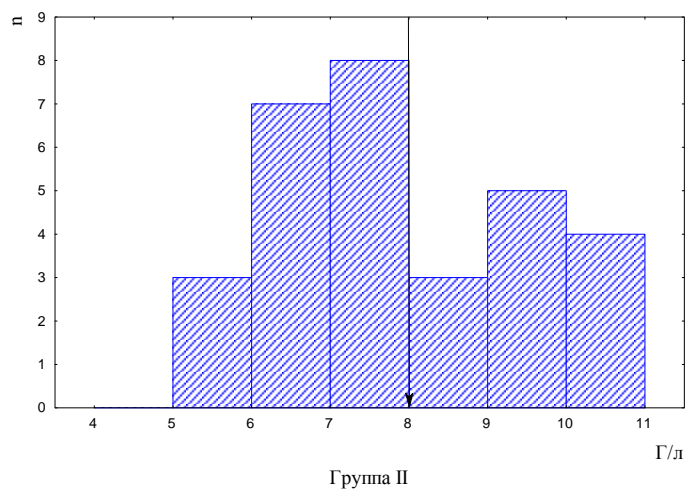
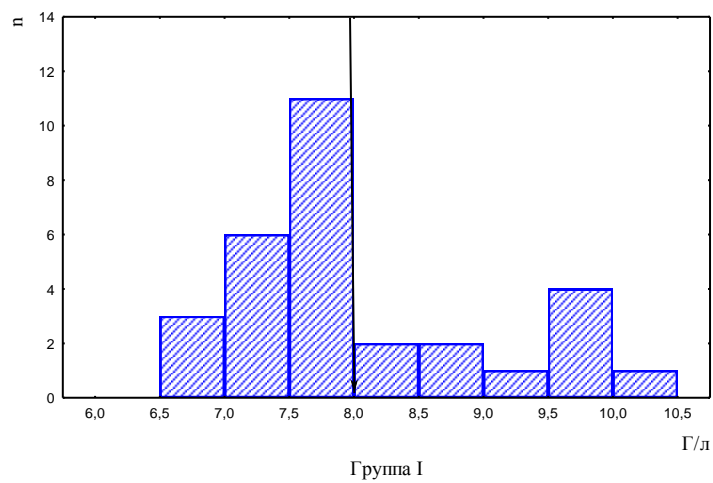
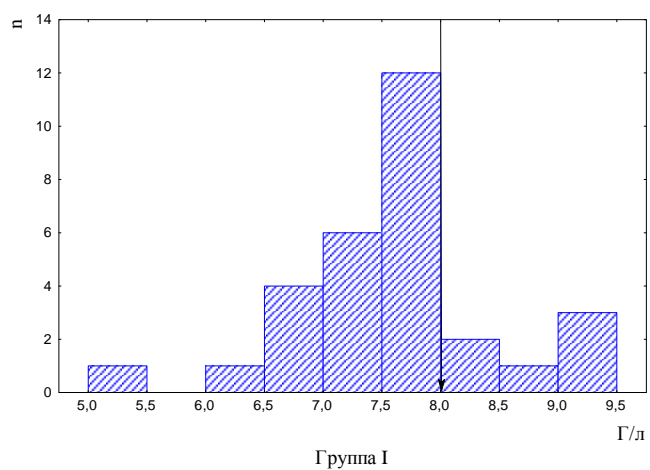


Рисунок 16. Распределение экспериментальных животных I и II групп по уровню лейкоцитов периферической крови на 1 сутки после операции



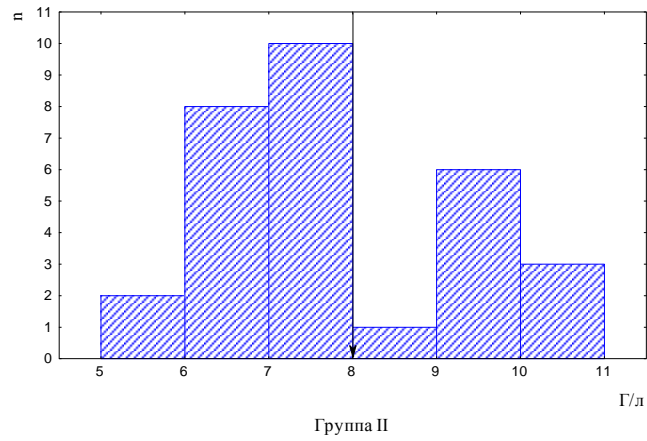


Рисунок 17. Распределение экспериментальных животных I и II групп по уровню лейкоцитов периферической крови на 3 сутки после операции

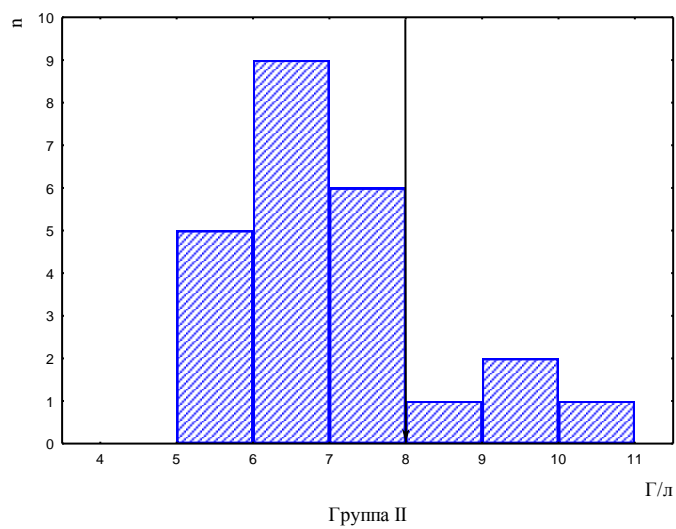
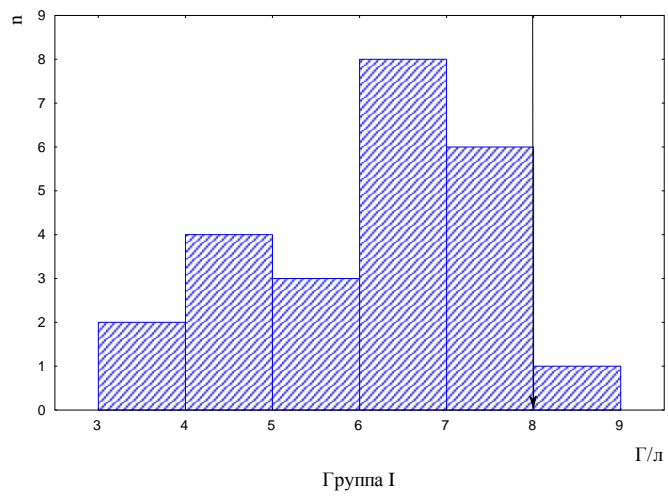


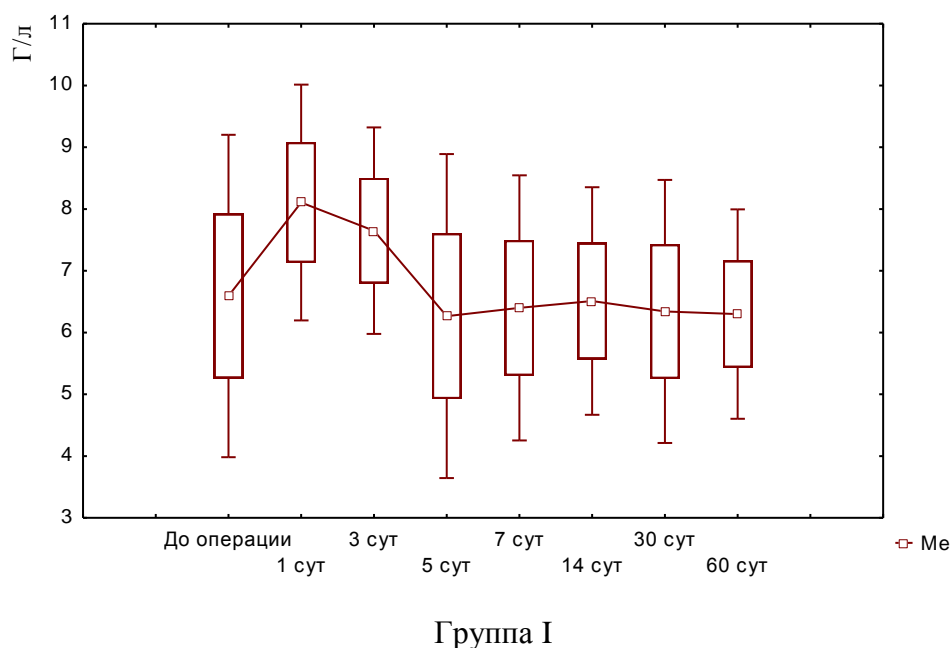
Рисунок 18. Распределение экспериментальных животных I и II групп по уровню лейкоцитов периферической крови на 5 сутки после операции

При оценке динамики изменения уровня лейкоцитов периферической крови у экспериментальных животных в послеоперационном периоде в обеих группах отмечена постепенная нормализация показателей (Таблица 5). В то же время при сравнении между группами обнаружены различия в динамике снижения количества лейкоцитов до исходного уровня (Рисунок 19).

Таблица 5

Динамика разницы медиан уровня лейкоцитов на 1-7 сутки послеоперационного периода с показателями до операции у экспериментальных животных I и II группы, Г/л

Группа	1 сут	3 сут	5 сут	7 сут
I	1,55 [1;2,2]	1,06 [0,1;2,1]	-0,32 [-2;1,6]	-0,16 [-1,6;1,55]
II	1,55±1,53 [0,5;2,9]	1,57±1,66 [0,6;2,6]	0,58±1,67 [-0,75;1,35]	-0,26±1,79 [-1,2;0,85]



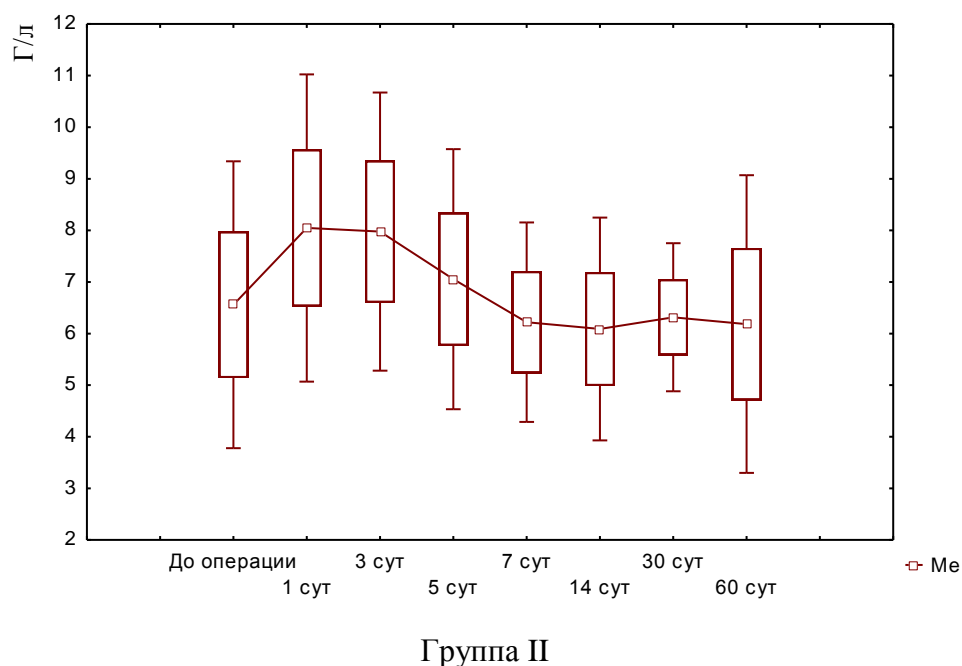


Рисунок 19. Динамика изменений уровня лейкоцитов периферической крови у животных I и II групп после операции

В дооперационном периоде скорость оседания эритроцитов (СОЭ) у экспериментальных животных составляла 3,2 (2,3; 4,1) и 3,4 (2,4; 4,4) мм/ч в I и II группах соответственно ($p=0,842$) и незначительно колебалась от особи к особи (от 1 до 5 мм/ч). На 1-е сутки после оперативного вмешательства СОЭ у большинства животных возрастала, достигая максимума к 3 суткам наблюдения и составляла в 15,9 (14,5; 17,3) мм/ч ($p<0,001$) и 22,4 (21,5; 23,3) мм/ч ($p<0,001$) в I и II группах соответственно (Рисунок 20). На 3 сутки после операции значения СОЭ превышали 75 квартиль показателей дооперационного периода (4 мм/ч). При этом отмечено более существенное возрастание СОЭ во II группе животных, подвергшихся электрокоагуляции яйцеводов, в сравнении с I группой, сохранявшееся вплоть до 14 суток наблюдения (Рисунок 21 и 22).

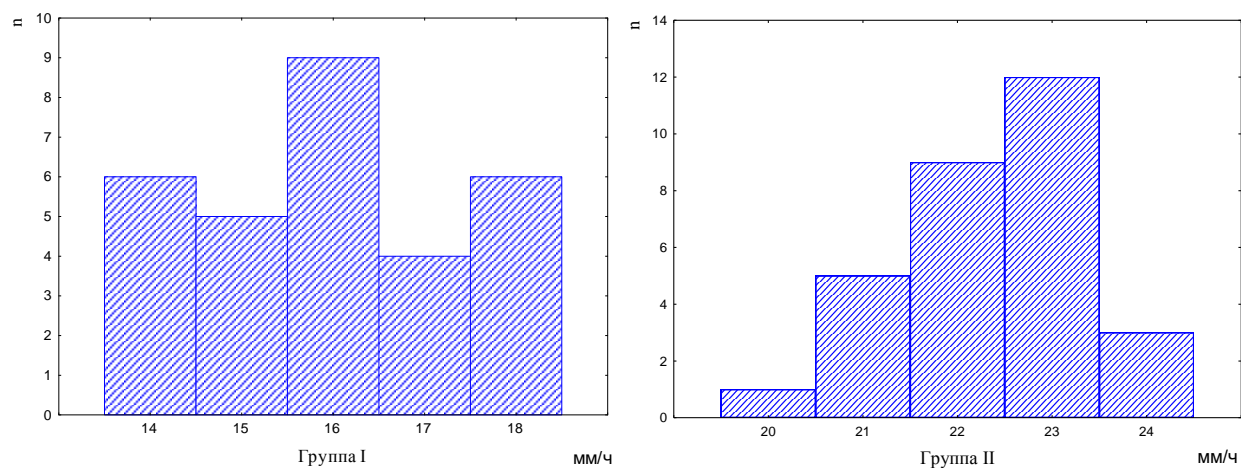


Рисунок 20. Распределение экспериментальных животных I и II групп по уровню CO₂ на 3 сутки после операции

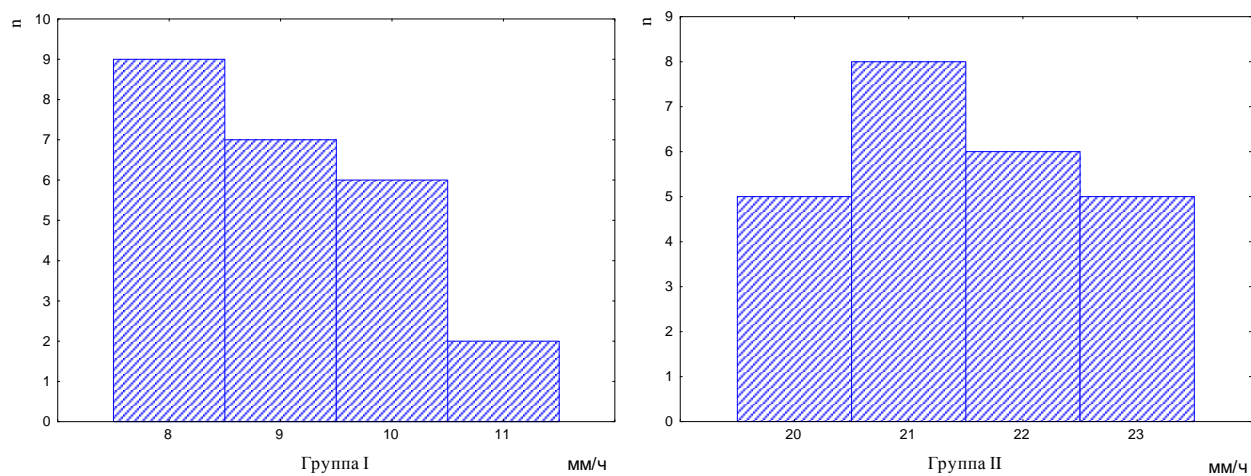


Рисунок 21. Распределение экспериментальных животных I и II группы по уровню CO₂ на 7 сутки после операции

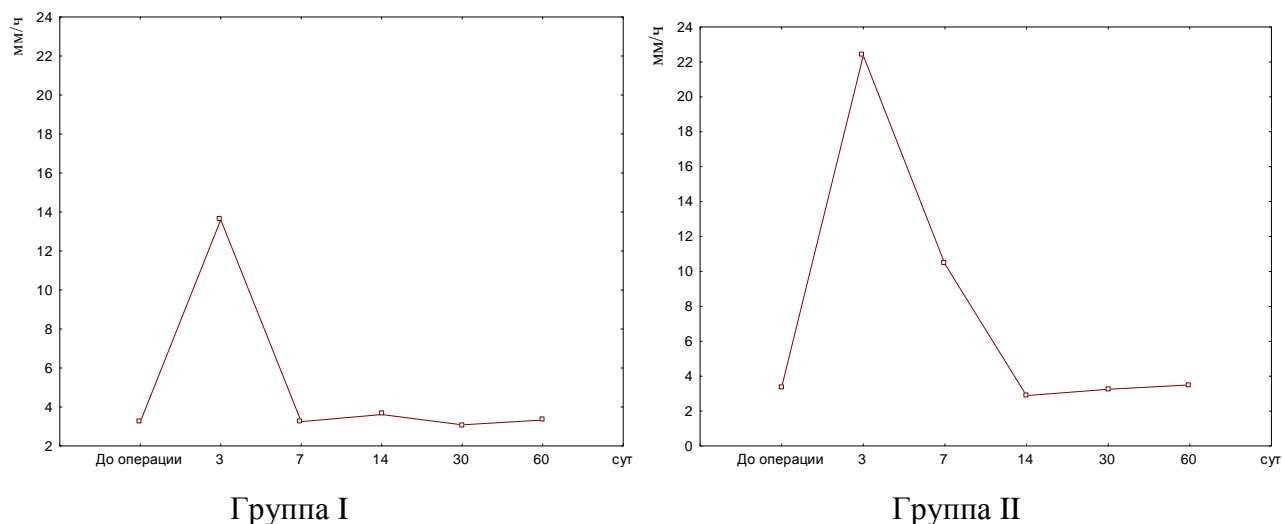


Рисунок 22. Динамика изменения медиан уровня СОЭ периферической крови у животных I и II групп после операции

При оценке динамики изменения уровня СОЭ периферической крови у экспериментальных животных в послеоперационном периоде в обеих группах отмечена постепенное возвращение показателей к дооперационному уровню. В то же время, при сравнении между группами обнаружены различия в скорости нормализации СОЭ к исходному уровню. В частности, среди крольчих, подвергшихся электрокоагуляции яйцеводов, медиана показателя скорости оседания эритроцитов на 7 сутки статистически значимо опережала значения СОЭ в группе кроликов, которым выполнялось клеммирование (3 и 11 мм/ч в I и II группах соответственно ($p=0,03$)) (Рисунок 22).

В качестве дополнительных критериев оценки течения послеоперационного периода в работе рассчитывали интегративные гематологические показатели, среди которых - лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) и гематологический показатель интоксикации (ГПИ), позволяющие связать между собой характеристики лейкоцитоза и скорости оседания эритроцитов.

Сразу после операции уровень ЛИИ у животных заметно возрастал. В группе I в 1 сутки после вмешательства индекс вырос с 0,87 до 1,46 ($p=0,001$). Аналогичные изменения происходили и во II группе, где ЛИИ увеличился более, чем вдвое с 0,81 до 1,94 ($p=0,845$ при сравнении с показателями до вмешательства). К 3-м суткам после операции значения ЛИИ в обеих группах

оставались повышенными при сопоставлении с дооперационным периодом. При этом сравнение между группами показало, что медианы ЛИИ у животных в группе II на 3 сутки опережали аналогичные показатели в группе кроликов после клеммирования яйцеводов и составляли 1,4 и 2,0 в I и II группах соответственно. При дальнейшей оценке динамики изменения ЛИИ в обеих группах отмечено его постепенное снижение до исходных величин, завершающееся 7 суткам (Рисунок 23).

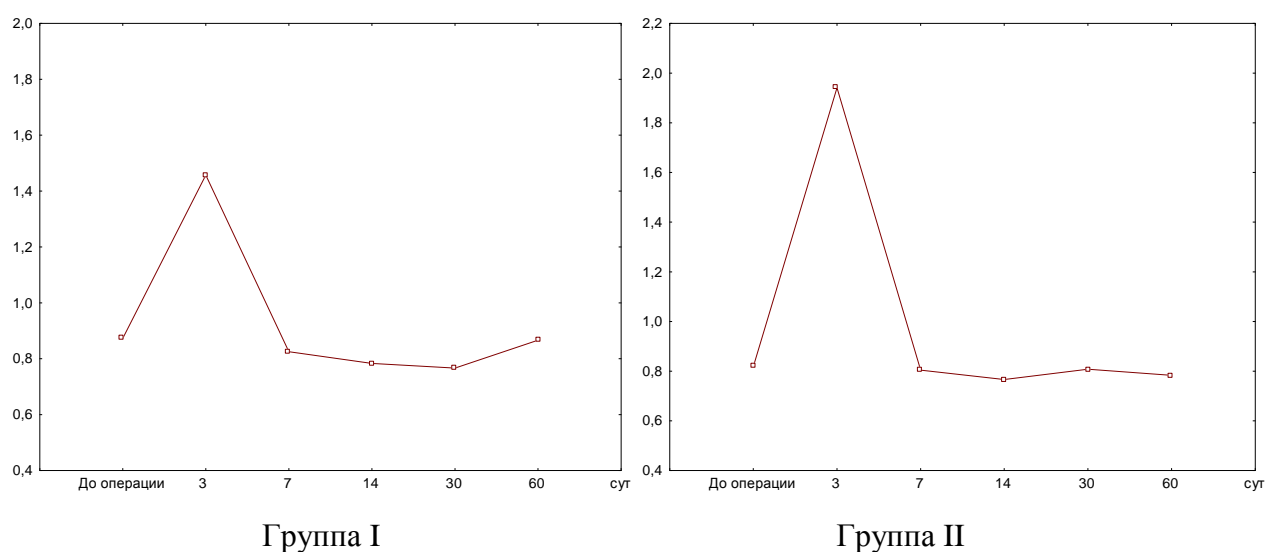
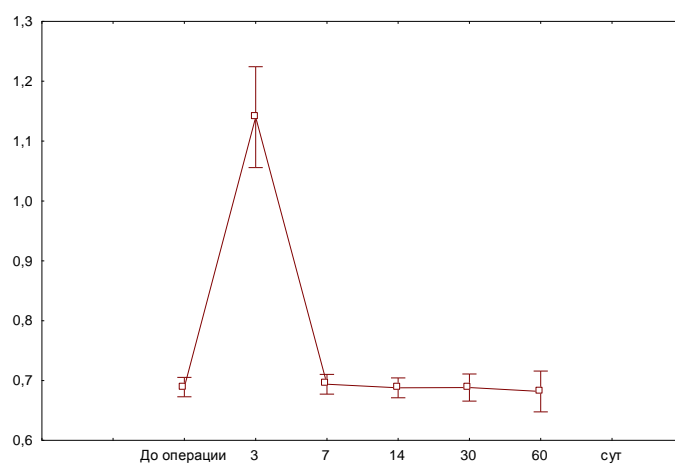
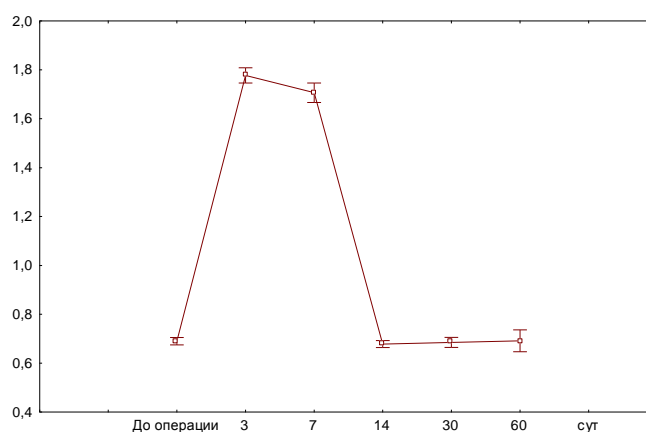


Рисунок 23. Динамика изменения медиан ЛИИ у животных I и II групп после операции на яйцеводах

При оценке уровней гематологического показателя интоксикациями отмечалось его постепенное увеличение к 3 суткам после оперативного вмешательства, когда он составил 1,1 (0,9; 1,3) и 1,8 (1,7;1,9) в I и II группах соответственно ($p=0,01$). Сравнительный анализ показал, что во II группе после электрокоагуляции яйцеводов отмечалось более значимое увеличение ГПИ, чем в группе животных после клеммирования яйцеводов. При оценке динамики изменения уровня ГПИ периферической крови у экспериментальных животных в послеоперационном периоде в обеих группах отмечена ее постепенная нормализация. Однако при сравнении между группами обнаружены различия в скорости возвращения ГПИ к исходному уровню. Динамическое снижение ГПИ было более быстрым в I группе животных (Рисунок 24).



Группа I



Группа II

Рисунок 24. Динамика изменений уровня ГПИ периферической крови у животных I и II групп после операции

Одним из важных острофазовых показателей, характеризующих степень воспаления и интоксикации, является С-реактивный белок. При оценке качественной реакции на С-реактивный белок у исследуемых крольчих на 3 сутки после операции выявлены статистически значимые различия между группами. Среди животных, подвергшихся электрокоагуляции яйцеводов, число особей с положительной реакцией почти в 3 раза превышало число кроликов, которым выполнялось наложение клемм (76% и 26% соответственно, $p < 0,001$). На 7 сутки после вмешательства при дальнейшем динамическом наблюдении у животных I группы не было выявлено особей с положительной реакцией на СРБ. В то же время у 15 % животных во II группе эта реакция сохранялась (Рисунок 25).

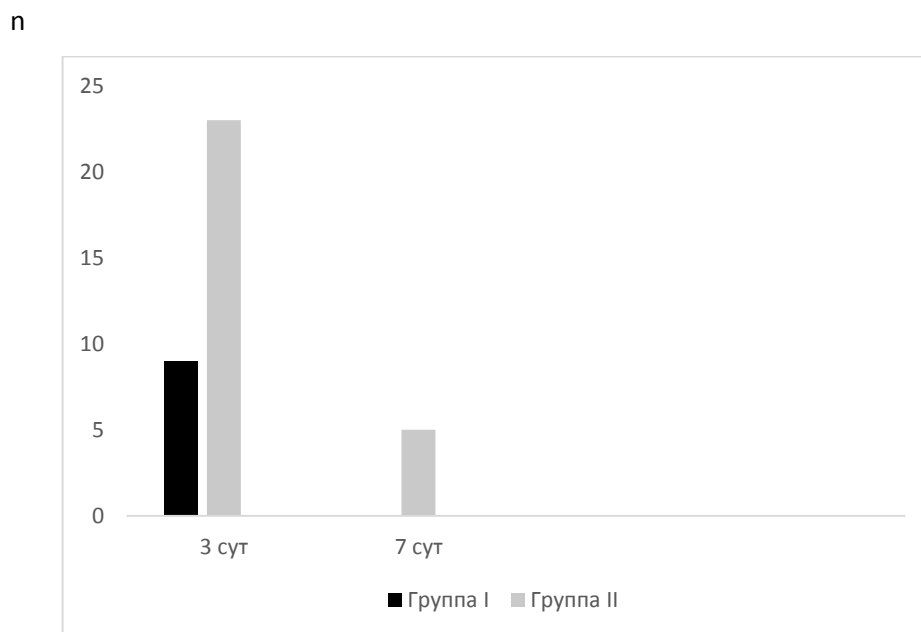


Рисунок 25. Распределение экспериментальных животных I и II группы с положительной реакцией на СРБ после операции

Среди биохимических показателей в работе изучено содержание общего белка, по которому судили о течении послеоперационного периода и общем состоянии экспериментальных животных. Как показало исследование уровня общего белка сыворотки крови животных в послеоперационном периоде, он оставался относительно постоянным и статистически значимо не отличался от величин до операции (Таблица 6).

Показатели содержания общего белка в сыворотке крови у животных I и II группы в динамике наблюдения, г/л

Группа	До операции	3 сутки	7 сутки	14 сутки	30 сутки	60 сутки
I	65 (61;69) (n=30) P=0,090	65 (62;68) (n=30) P=0,080	66 (63;69) (n=24) P=0,100	65(62;68) (n=18) P=0,090	64(60;68) (n=12) P=0,060	65(61;69) (n=6) P=0,070
$p_1 = 0,08$						
II	66(63;69) (n=30)	66(62;69) (n=30)	66(61;68) (n=24)	65(62;68) (n=18)	67(64;70) (n=12)	65(61;68) (n=6)
$p_2 = 0,06$						

Примечание: p – значимость различий между I и II группами

p_1 - значимость различий между показателями в I группе в динамике

p_2 - значимость различий между показателями во II группе в динамике

Таким образом, сравнение общеклинических и лабораторных показателей у экспериментальных животных, подвергшихся разным видам оперативного вмешательства с целью стерилизации, позволяет сделать заключение, что при наложении кольцевидных клемм на яйцеводы в большинстве случаев наблюдается только кратковременное изменение острофазовых показателей в раннем послеоперационном периоде с возвращением к исходному уровню к 3-5-м суткам после вмешательства. В то же время, электрокоагуляция яйцеводов сопровождается более длительной воспалительной реакцией, что, возможно, обусловлено достаточно выраженной реакцией тканей на их травматизацию при данном типе воздействия.

3.1.2. Характеристика макроскопических изменений органов брюшной полости и яйцеводов экспериментальных животных после стерилизации испытываемыми методами

Визуальная оценка состояния органов брюшной полости и экспериментальных участков яйцеводов проводилась после выведения животных из опыта на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е и 60-е сутки после операции согласно разработанному дизайну исследования (глава 2). Наличие и степень выраженности спаечного процесса в брюшной полости и малом тазу у крольчих оценивалось с использованием стандартизованной 5-бальной шкалы Blauer K.L. и Collins R.L. (1998) [158].

На 3-и сутки после стерилизации яйцеводов кольцевидными клеммами патологических изменений в брюшной полости обнаружено не было (0 баллов). Кольцевидные клеммы были надежно фиксированы на яйцеводах, ни в одном случае не наблюдалось их миграции (Рисунок 27).



Рисунок 27. Кольцевидная клемма на яйцеводе 3-и сутки после операции (указаны стрелками)

На 3-и сутки после стерилизации яйцеводов методом электрокоагуляции в брюшной полости присутствовал серозный выпот, экспериментальные фрагменты

яйцеводов были деструктивно изменены, в окружающих тканях наблюдался умеренно выраженный отек (0 баллов).

На 7-е сутки послеоперационного периода у 5 из 6 животных I группы по-прежнему не отмечалось значимых изменений в брюшной полости. Только у 1 крольчихи был выявлен незначительный спаечный процесс в виде единичных тонких плоскостных спаек (1 балл). При этом наблюдался процесс спонтанной перитонизации кольцевидных клемм без признаков воспалительной реакции за счет окружающей их брюшины (Рисунок 28).

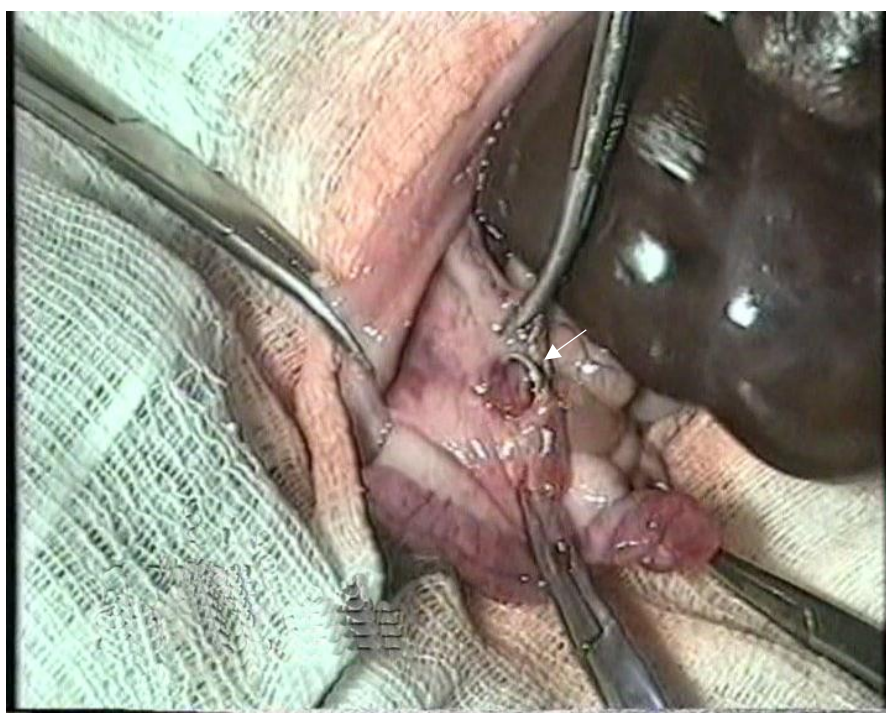


Рисунок 28. Кольцевидная клемма на правом яйцеводе на 7-е сутки после операции (указана стрелкой)

У животных II группы на 7-е сутки после электрокоагуляции яйцеводов участки воздействия были окрашены в бледно-розовый цвет с белесоватым оттенком и покрыты тусклой брюшиной. У 2 крольчих из 6 отмечался умеренно выраженный спаечный процесс в виде сращений между яйцеводами и париетальной брюшиной (1-2 балла).

На 14-е сутки после стерилизации яйцеводов кольцевидными клеммами в брюшной полости животных не обнаруживали макроскопических признаков

воспаления. При этом был более выраженным процесс перитонизации клемм (Рисунок 29).



Рисунок 29. Кольцевидная клемма на левом яйцеводе на 14-е сутки после операции (указана стрелкой)

У животных II группы после электрокоагуляции экспериментальные фрагменты яйцеводов выглядели как бессосудистые, грубые соединительнотканые тяжи (1-2 балла). В брюшной полости у большинства животных имел место спаечный процесс между петлями кишечника, париетальной брюшиной, мочевым пузырем и яйцеводами.

На 30-е сутки послеоперационного периода в I экспериментальной группе патологических изменений в брюшной полости выявлено не было, наблюдалась полная перитонизация клемм (Рисунок 30). Кольцевидные клеммы были надежно фиксированы на яйцеводах, ни в одном случае не наблюдалось их миграции, что подтверждено данными рентгенологического исследования (Рисунок 31).

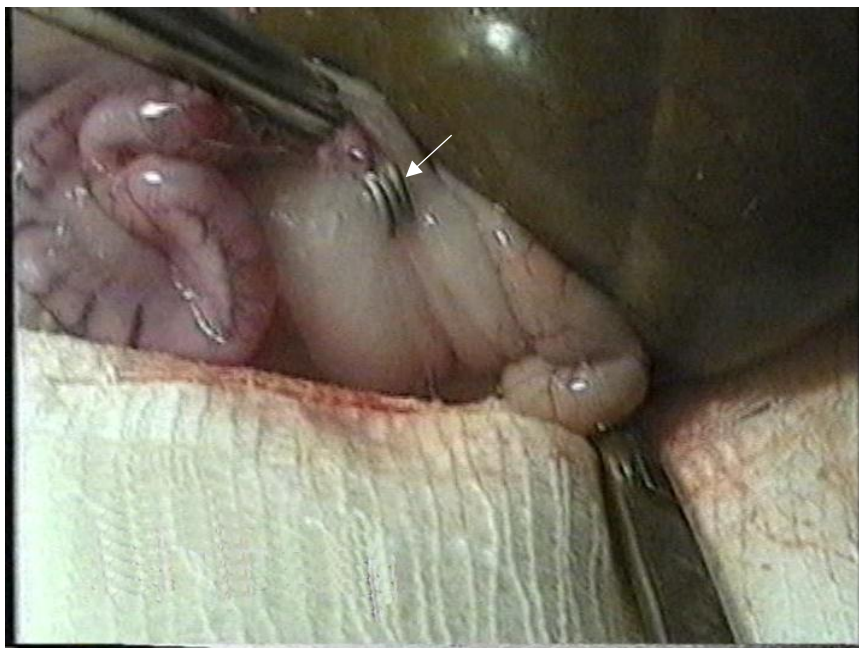


Рисунок 30. Кольцевидная клемма на левом яйцеводе на 30-е сутки после операции (указана стрелкой)



Рисунок 31. Обзорная рентгенограмма органов брюшной полости кролика на 30-е сутки после операции

Во II экспериментальной группе животных в брюшной полости наблюдался спаечный процесс между экспериментальными участками яйцеводов и

окружающими их тканями. Яйцеводы были представлены белесоватыми плотными тяжами.

Через 60 суток из опыта были выведены последние 12 животных: по 6 из каждой группы для заключительной оценки отдаленных результатов вмешательств на яйцеводах.

Как и в более ранние сроки, у животных I группы на 60-е сутки после операции в брюшной полости не было выявлено патологических изменений, в частности признаков спаечного процесса. Кольцевидные клеммы у всех животных были равномерно покрыты блестящей прозрачной брюшиной (Рисунок 32).



Рисунок 32. Кольцевидная клемма на яйцеводе на 60-е сутки после операции (указана стрелкой)

Результаты макроскопического исследования у животных II группы в очередной раз свидетельствовали о более выраженной реакции в ответ на электрокоагуляцию: во всех случаях отмечен спаечный процесс, в том числе затрудняющий в 2 случаях выделение органокомплекса внутренних половых органов.

Таблица 7

Степень выраженности спаечного процесса в брюшной полости у животных I и II группы в динамике наблюдения
(балльная оценка)

Баллы Группа	3 сутки		7 сутки		14 сутки		30 сутки		60 сутки		Всего		P
	I n=6	II n=6	I n=6	II n=6	I n=6	II n=6	I n=6	II n=6	I n=6	II n=6	I n=30	II n=30	
0	6 100%	0	5 84%	0	5 84%	0	5 84%	0	5 84%	0	26 87%	0	
1	0	6 100%	1 17%	4 67%	1 17%	2 34%	1 17%	2 34%	1 17%	2 34%	4 13%	16 53%	p<0,001
2	0	0	0	2 34%	0	4 67%	0	4 67%	0	4 67%	0	14 47%	

Примечание: p – уровень статистической значимости различий при сравнении между I и II группами

Таким образом, динамическая оценка степени выраженности спаечного процесса у экспериментальных животных I и II групп свидетельствует об отсутствии или минимальных признаках его развития после наложения кольцевидных клемм на яйцеводы. В то же время после электрокоагуляции у всех животных на 3 сутки наблюдения выявляются признаки спаечного процесса. В отдаленный период наблюдения данная тенденция сохраняется (на 60-е сутки у 67% животных отмечен умеренно выраженный спаечный процесс в брюшной полости), что обусловлено достаточно выраженной реакцией тканей на их травматизацию при данном типе воздействия (Таблица 7).

3.1.3. Результаты оценки механической прочности участков окклюзии яйцеводов после операции наложения клемм и электрокоагуляции

После извлечения органокомплекса яйцеводов из брюшной полости и соответствующей подготовки была выполнена оценка механической прочности участков окклюзии яйцеводов модифицированным методом пневмопрессии.

Первое испытание было проведено на 3-и сутки послеоперационного периода на 24 яйцеводах, изъятых у 12 животных (по 6 животных из каждой группы). Как показали результаты исследования, у животных, которым выполнялось наложение клемм, на 3-и сутки послеоперационного периода не наблюдалось случаев нарушения целостности участков окклюзии яйцеводов на протяжении всей процедуры пневмопрессии при повышении давления до 50 мб (Рисунок 33).

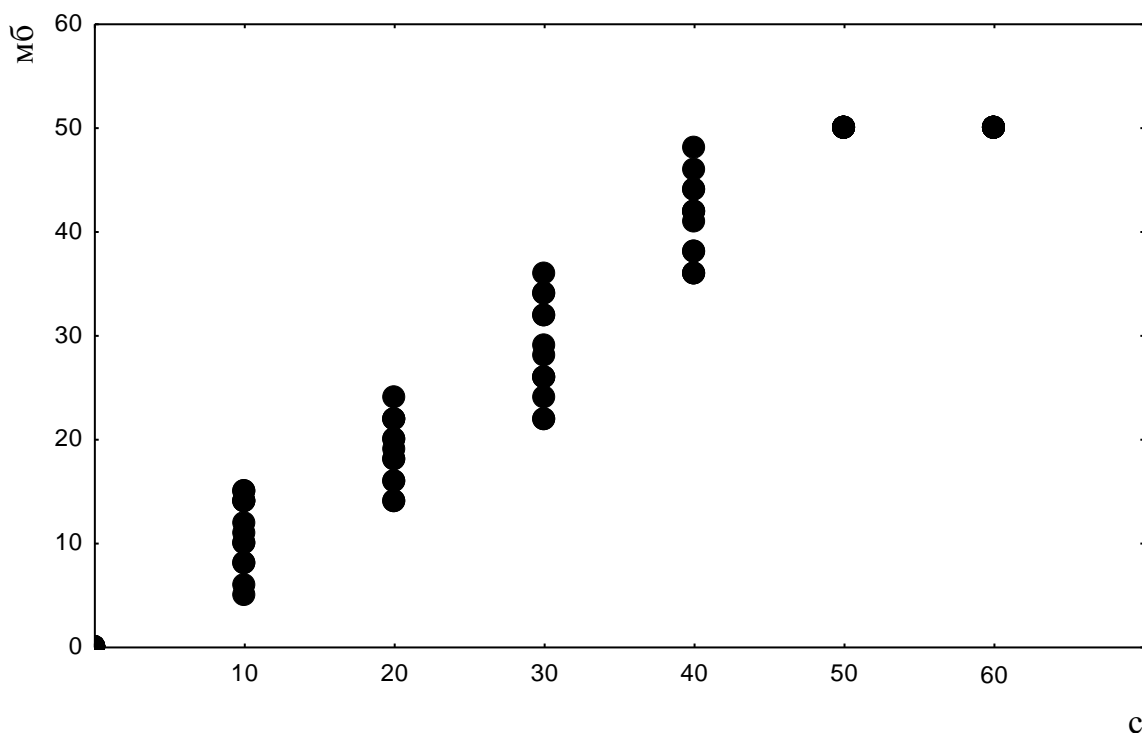


Рисунок 33. Результаты пневмопрессии яйцеводов у экспериментальных животных I группы на 3 сутки после стерилизации

В то же время после электрокоагуляции во всех яйцеводах отмечалось нарушение герметичности в месте обструкции. Медиана давления, при которой происходило нарушение целостности яйцевода, составляла 22 (14;30) мб (от 8 до 36 мб). При этом дефект всегда возникал в зоне коагуляции в виде линейного разрыва перпендикулярно оси яйцевода (Рисунок 34).

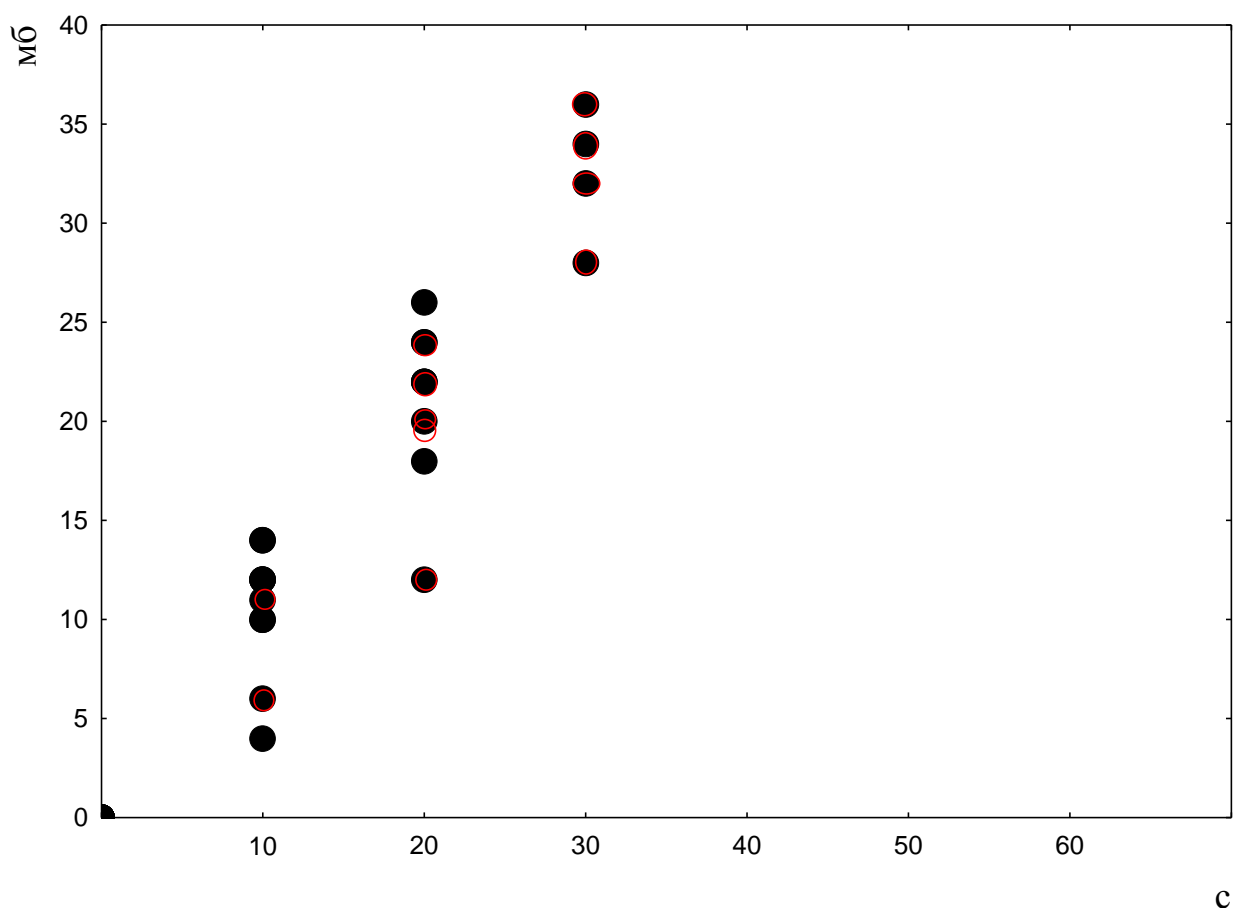


Рисунок 34. Результаты пневмопрессии яйцеводов у экспериментальных животных II группы на 3 сутки после стерилизации

Спустя четыре дня, на 7-е сутки после оперативного вмешательства была выполнена следующая оценка механической прочности участков обструкции. При этом получены схожие результаты в сравнении с опытами на 3-и сутки.

На 7-е сутки после операции стерилизации с применением кольцевидных клемм пневмопрессия продемонстрировала состоятельность участков окклюзии у всех животных, в то время как в яйцеводах, подвергшихся электрокоагуляции, во всех случаях наблюдалась недостаточная герметичность при медиане давления 29 (16; 42) мб (от 6 до 46 мб) (Рисунки 35-36)

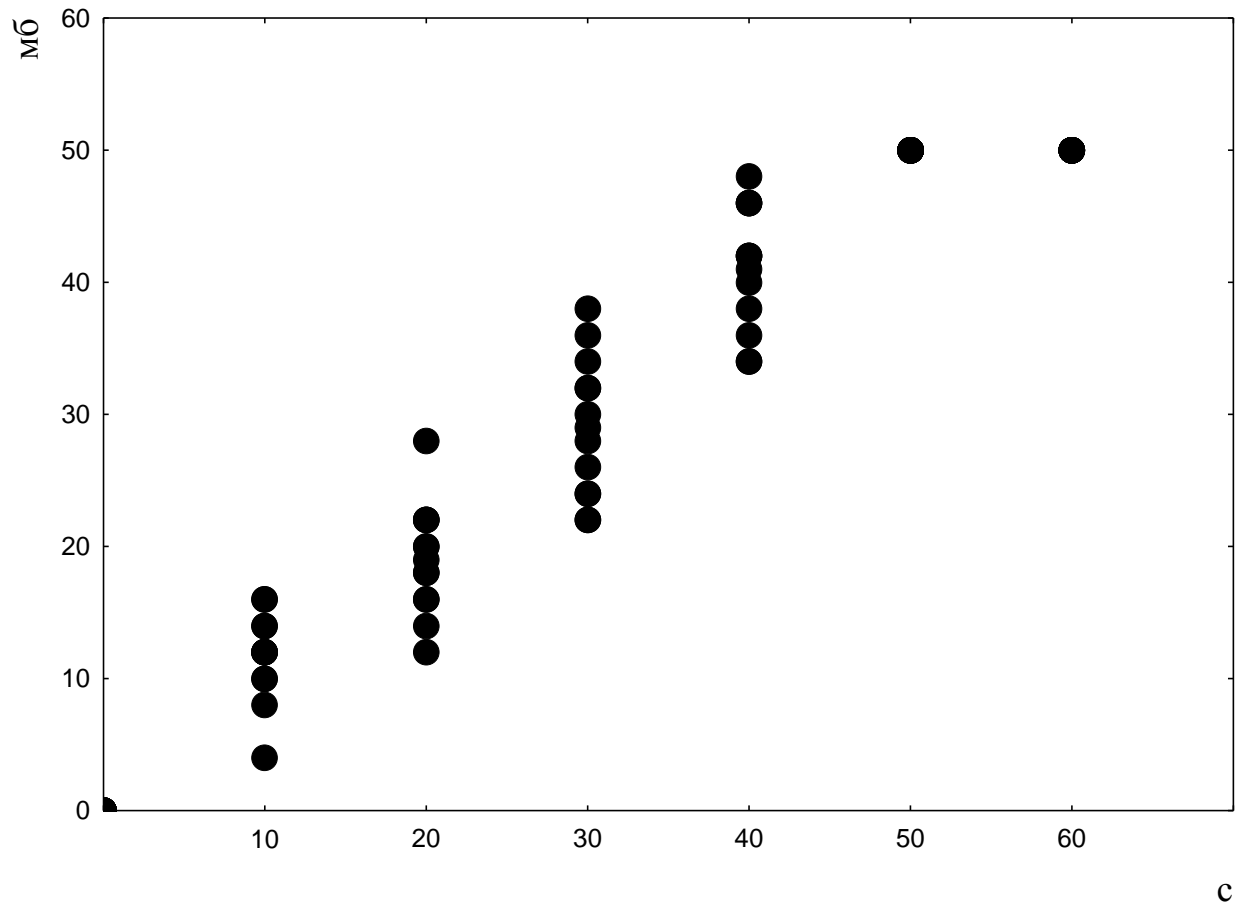
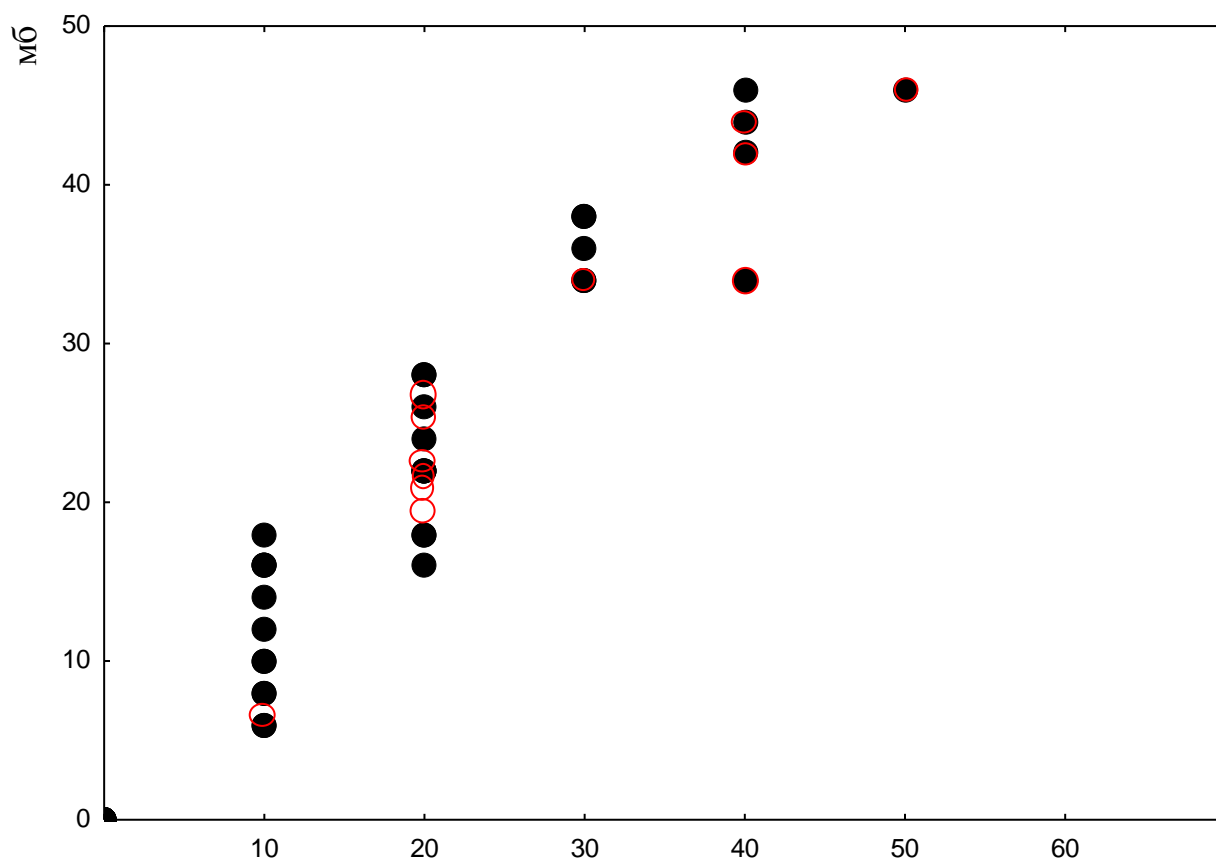


Рисунок 35. Результаты пневмопрессии яйцеводов у экспериментальных животных I группы на 7 сутки после стерилизации



с

Рисунок 36. Результаты пневмопрессии яйцеводов у экспериментальных животных II группы на 7 сутки после стерилизации

Таким образом, процесс облитерации просвета яйцеводов в первую неделю после операции стерилизации зависел от характеристик воздействия. Электрокоагуляция не приводила к надежной окклюзии, в то время как яйцеводы с наложенными клеммами выдерживали испытание заданным давлением во всех случаях. Объяснение полученных различий, возможно, связано с происходящими в стенках яйцеводов изменениями, вследствие действия испытываемых факторов. В частности, электрокоагуляция, по-видимому, приводит к глубоким и широким некротизирующим процессам, требующим значительного времени для восстановления, в отличие от механического сжатия клеммами. Дальнейшие испытания методом пневмопрессии подтвердили данное предположение.

На 14-е сутки послеоперационного периода у всех животных I группы по-прежнему определялась надежная герметичность участков окклюзии яйцеводов (Рисунок 37).

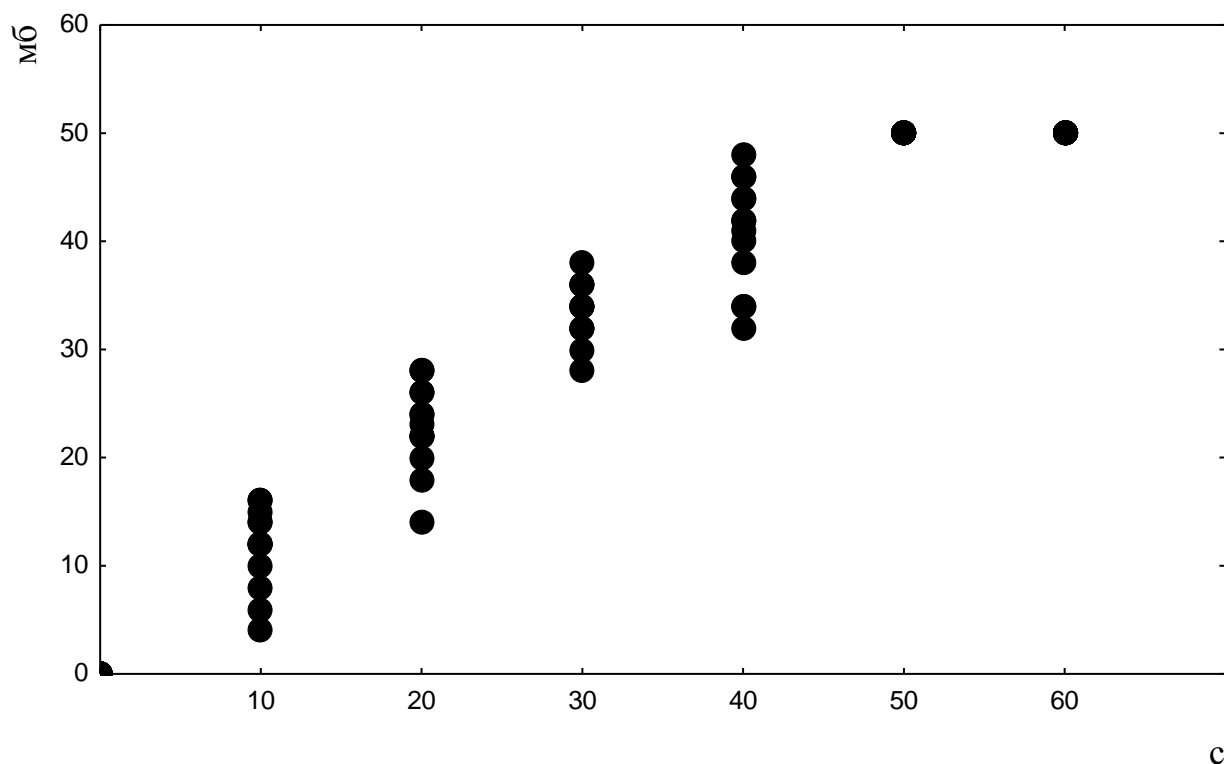
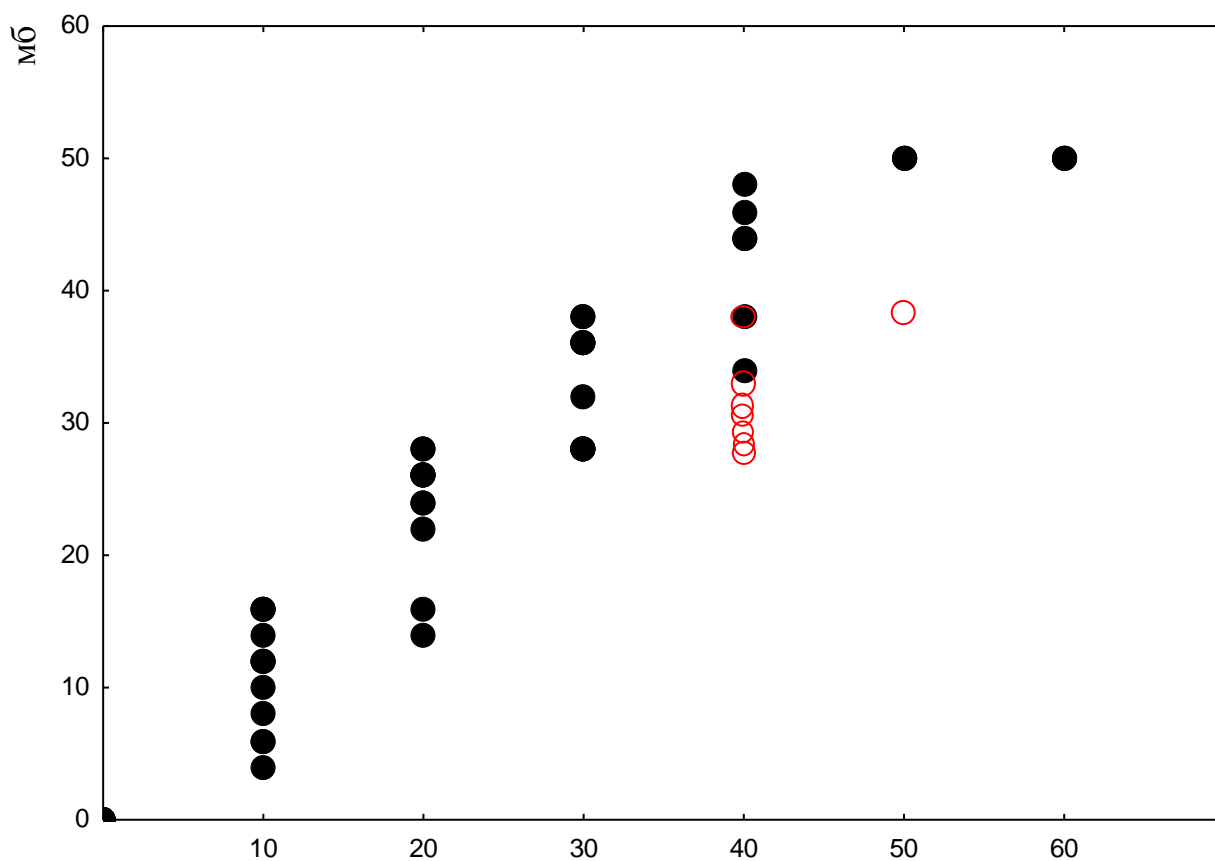


Рисунок 37. Результаты пневмопрессии яйцеводов у экспериментальных животных I группы на 14 сутки после стерилизации

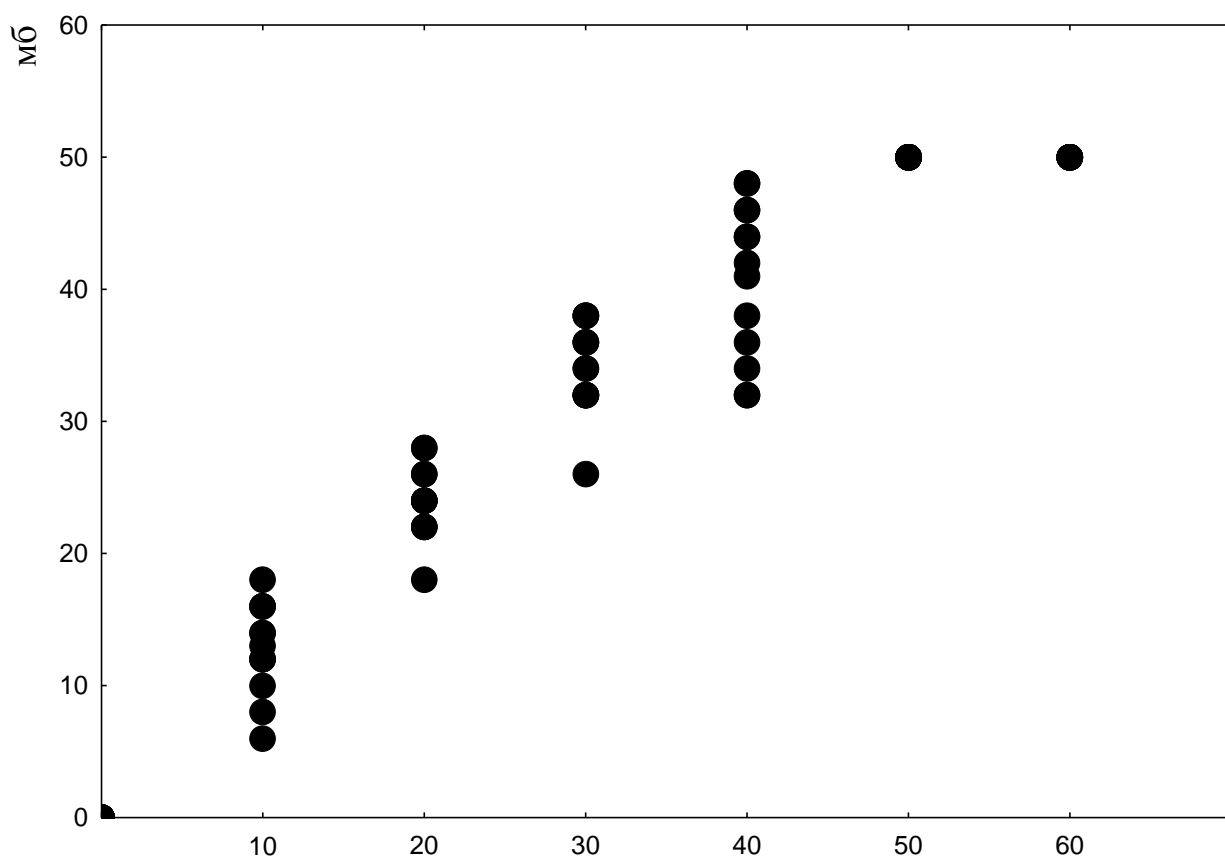
Во II группе прослеживалась динамика в сторону постепенного формирования более прочной ткани, что демонстрировалось уменьшением числа случаев повреждения яйцеводов при пневмопрессии и более высокими значениями достигнутого давления. В указанный период наблюдения пневмопрессия приводила к нарушению герметичности экспериментальных фрагментов яйцеводов после электрокоагуляции в 8 случаях из 12. Самое низкое давление, при котором возникало повреждение, составило 28 мб, самое высокое – 40 мб. Медиана величины давления, при которой происходило нарушение целостности яйцеводов, составила 32 (28; 36) мб (Рисунок 38).



с

Рисунок 38. Результаты пневмопрессии яйцеводов на 14 сутки у экспериментальных животных II группы после стерилизации яйцеводов

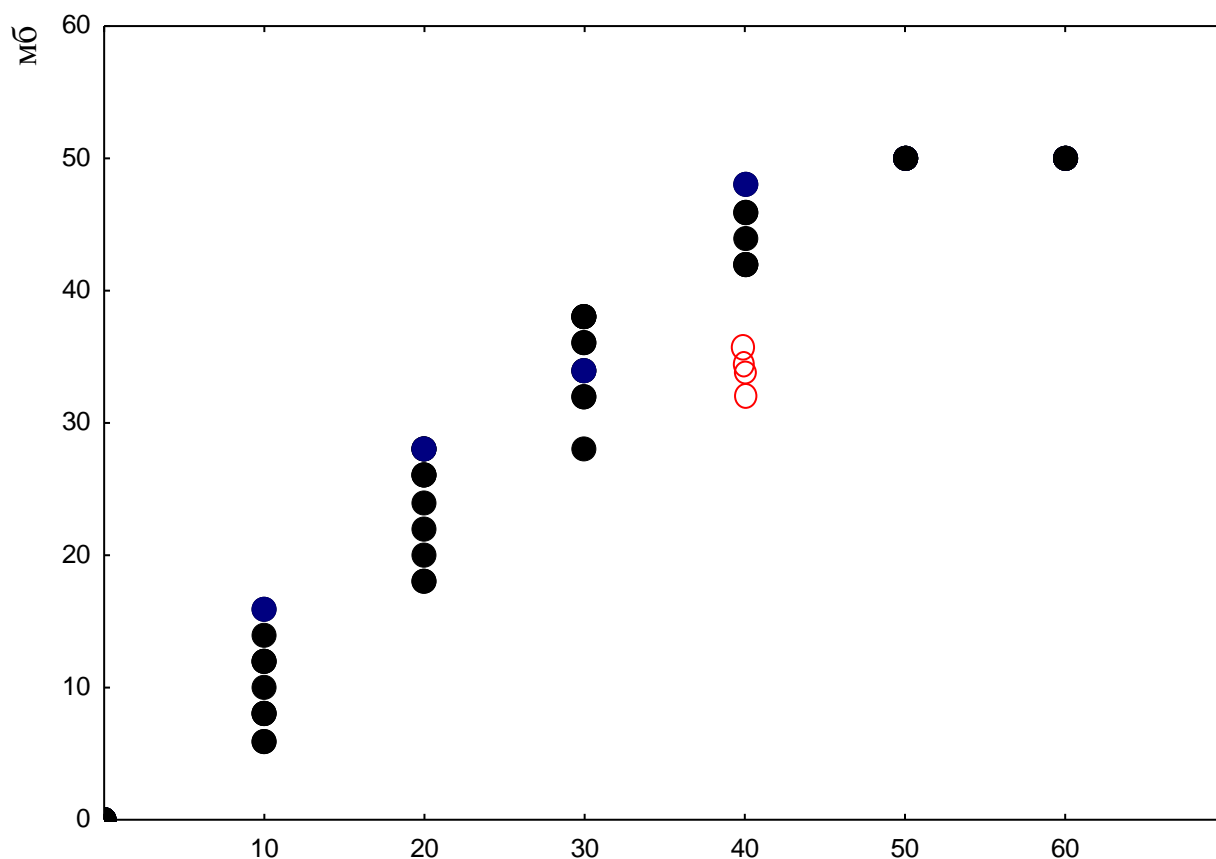
Как показали результаты исследования, у животных, которым выполнялось наложение клемм, на 30-е сутки послеоперационного периода не наблюдалось случаев нарушения участков окклюзии яйцеводов на протяжении всей процедуры пневмопрессии при повышении давления до 50 мб (Рисунок 39).



с

Рисунок 39. Результаты пневмопрессии яйцеводов у экспериментальных животных I группы на 30 сутки после стерилизации

Оценка результатов стерилизации в более отдаленный период времени, через 30 и 60 суток после операции, показала, что в случае воздействия методом электрокоагуляции также происходило постепенное восстановление прочности стенки яйцевода. Так, через 30 дней после стерилизации 8 из 12 образцов, изъятых у кроликов II группы (67% животных), выдержали испытание заданным давлением. Во то же время в 4 случаях из 12 (34 % животных) наблюдается нарушение герметичности экспериментальных фрагментов яйцеводов при пневмопрессии с медианой давления 32 (30; 34) мб (Рисунок 40).



с

Рисунок 40. Результаты пневмопрессии яйцеводов у экспериментальных животных II группы на 30 сутки после стерилизации

На 60-е сутки послеоперационного периода у всех животных I группы по-прежнему определялась надежная герметичность участков окклюзии яйцеводов. К 60-м суткам после операции электрокоагуляции яйцеводов механическая прочность участков окклюзии по-прежнему остается недостаточной в 2 случаях из 12 (17% животных) при пневмопрессии с медианой давления 42 (39; 45) мб (Рисунки 41-42).

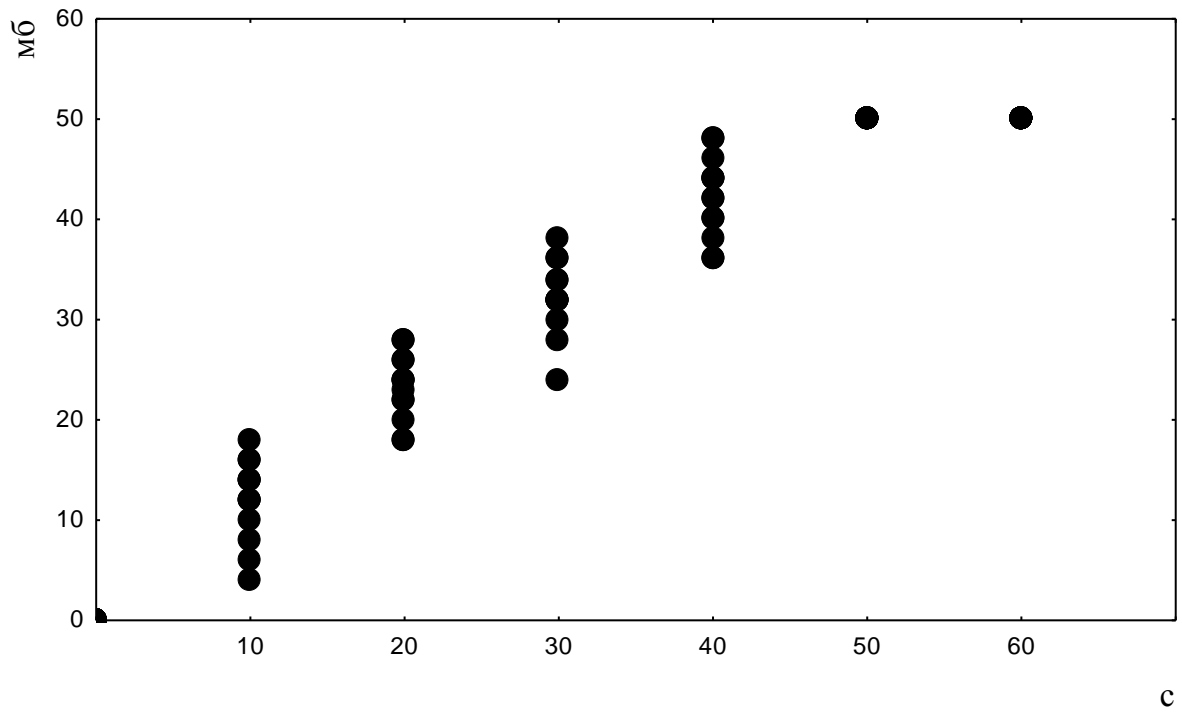
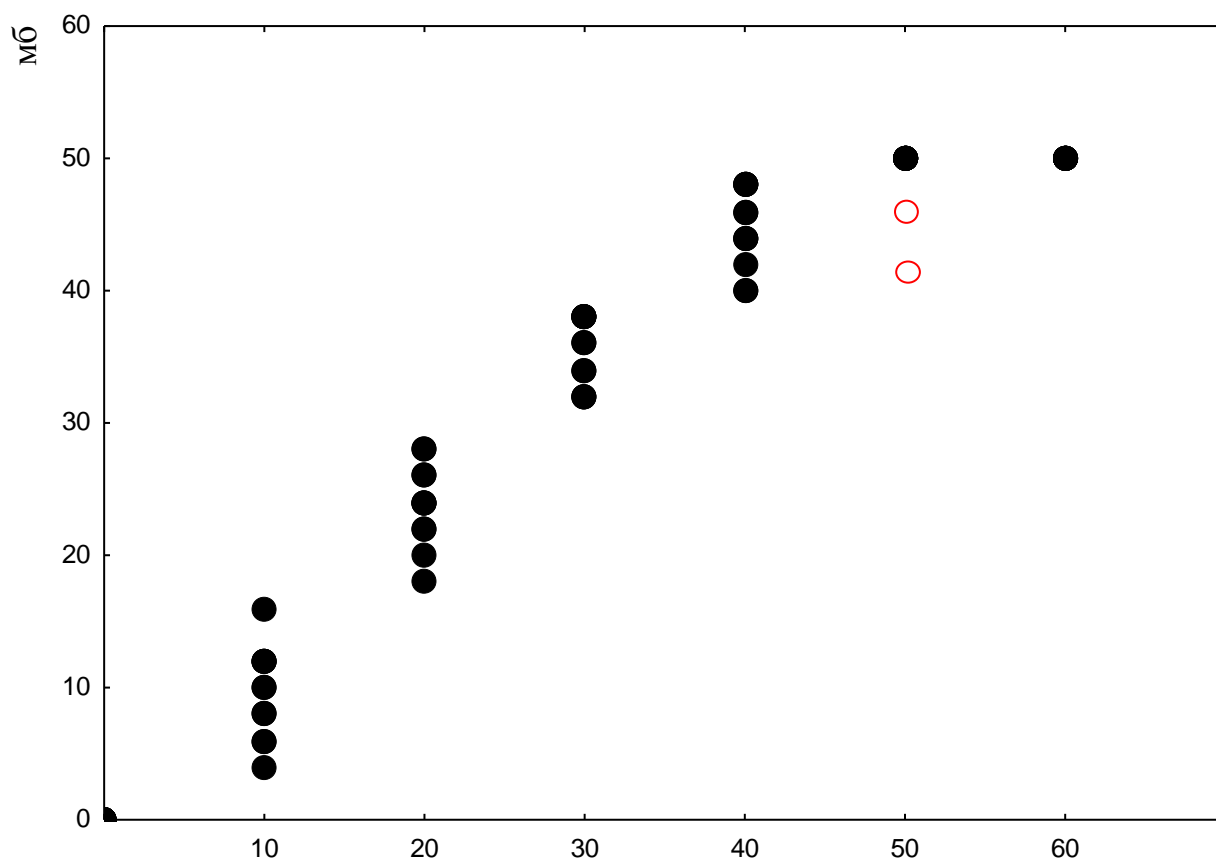


Рисунок 41. Результаты пневмопрессии яйцеводов у экспериментальных животных I группы на 60 сутки после стерилизации



с

Рисунок 42. Результаты пневмопрессии яйцеводов у экспериментальных животных II группы на 60 сутки после стерилизации

Таким образом, в I экспериментальной группе, начиная с 3-х суток послеоперационного периода, отмечается надежная окклюзия яйцеводов, которая остается полноценной в последующие сутки наблюдения. Во II группе после биполярной коагуляции яйцеводов наблюдается постепенное нарастание механической прочности экспериментальных участков яйцеводов. Однако даже на 60-е сутки послеоперационного периода во II группе имеются случаи недостаточно надежной окклюзии.

3.1.4. Морфологические особенности участков окклюзии яйцеводов при использовании клемм и электрокоагуляции

Для оценки структурных преобразований в участках окклюзии яйцеводов, оказывающих влияние на обеспечение их герметичности, данные фрагменты органов у животных группы I и II забирали в различные сроки после операции: через 3, 7, 14, 30 и 60 суток.

У животных группы I на 3-и сутки в ответ на механическое сжатие стенки яйцеводов сосуды в собственной пластинке слизистой оболочки, мышечной оболочке, серозной оболочке и подсерозной основе становятся полнокровными. Нарушение микроциркуляции сопровождается стазом форменных элементов крови в капиллярах, диапедезными кровоизлияниями, лейкоцитарной инфильтрацией и накоплением жидкости во внеклеточном матриксе между волокнами окружающей соединительной ткани. Дистрофические изменения в виде мелких вакуолей выявляются в цитоплазме и ядре гладких миоцитов мышечной оболочки. Внутриклеточные вакуоли обнаруживаются в однослойном столбчатом эпителии слизистой оболочки, который сохраняет способность к обновлению за счёт деления базальных эпителиоцитов. Реснитчатые и секреторные эпителиоциты увеличиваются в размерах, толщина эпителиального пласта уменьшается, ядра в эпителиоцитах приобретают извилистые контуры (Рисунок 43).

У животных группы II на 3-и сутки после электрокоагуляции в выделенных фрагментах маточных труб проявляются более выраженные признаки неспецифического воспаления. Венозное полнокровие, лейкоцитарная инфильтрация, явления отёка внеклеточного матрикса и гидropической дистрофии клеток соединительной и гладкой мышечной тканей осложняются деструктивными изменениями, десквамацией однослойного столбчатого эпителия в просвет органа, что не наблюдалось в случаях применения клемм (Рисунок 44).



Рисунок 43. Фрагмент складки слизистой оболочки маточной трубы на 3-и сут клеммирования. Об. $\times 100$, ок. $\times 10$.

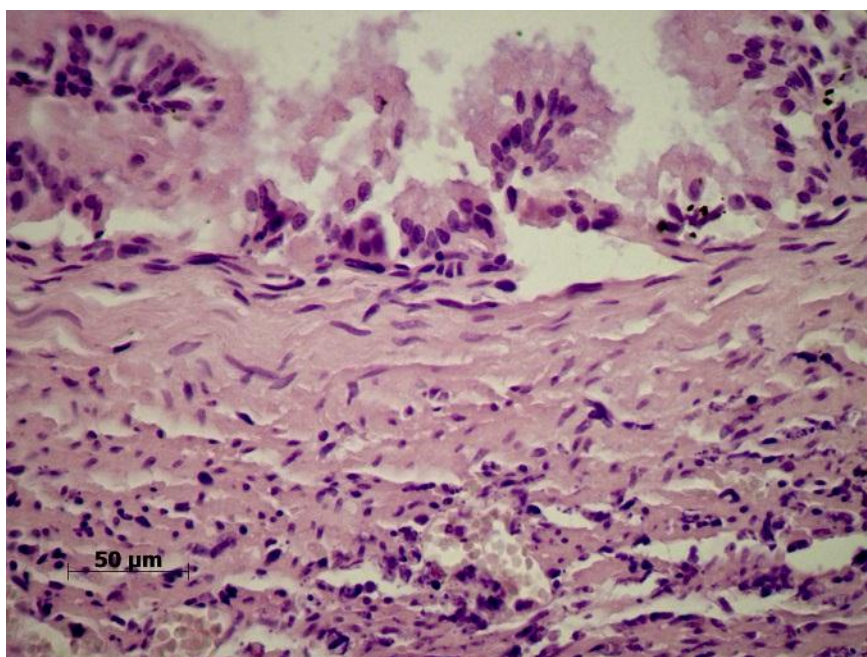


Рисунок 44. Десквамация однослойного столбчатого эпителия слизистой оболочки маточной трубы на 3-и сут после электрокоагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Об. $\times 40$, ок. $\times 10$.

Более выражена в группе животных, которым выполнялась коагуляция, лейкоцитарная инфильтрация рыхлой соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки, серозной оболочки и подсерозной основы. Численная плотность нейтрофилов в срезе площадью $0,016 \text{ мм}^2$ фрагмента органа в области наложения клемм на 3-и сутки наблюдения составляет

4,1±1,2 клеток, после электрокоагуляции – 8,1±4,0 ($p<0,05$), лимфоцитов – 3,4±1 и 5,8±1,5 ($p<0,05$) соответственно. Численная плотность макрофагов и фибробластов в группах сравнения на 3-и сут наблюдения не различается (Рисунок 45).

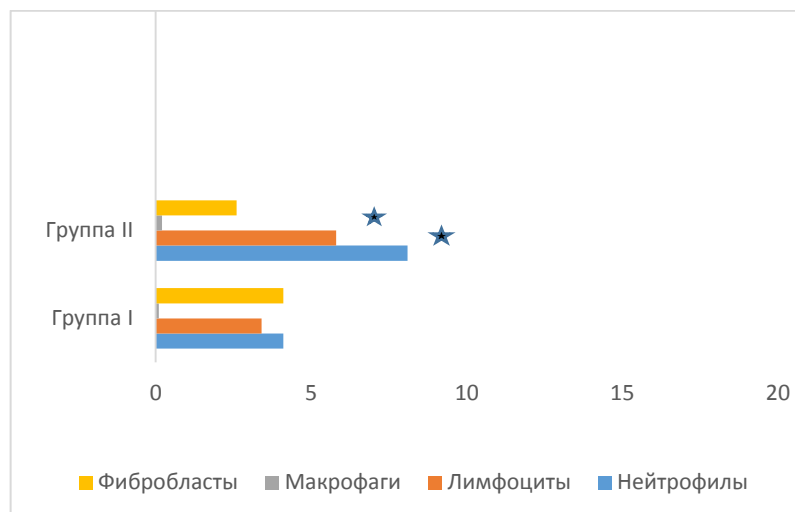


Рисунок 45. Численная плотность клеток в рыхлой соединительной ткани собственной пластинке слизистой оболочки, серозной оболочке и подсерозной основе яйцеводов в срезе площадью 0,016 мм² на 3-и сутки после операции стерилизации путем наложения клемм (группа I) и электрокоагуляции (группа II). * – статистически значимые различия при $p<0,05$.

На 7-е сут после электрокоагуляции в рыхлой соединительной ткани стенки яйцеводов в участках окклюзии численная плотность нейтрофилов снижается и значимо не отличается от клеммирования. Численная плотность лимфоцитов после коагуляции составляет 8,4±4,9 клеток в срезе площадью 0,016 мм², у клеммированных животных – 1,4±1,0 ($p<0,05$). Возрастает по сравнению с предыдущим сроком наблюдения численная плотность фибробластов и макрофагов. У животных группы I численная плотность фибробластов на 7-е сут составляет 13,4±4,2 клеток, в группе II – 3,2±0,8 ($p<0,05$) (Рисунок 46).

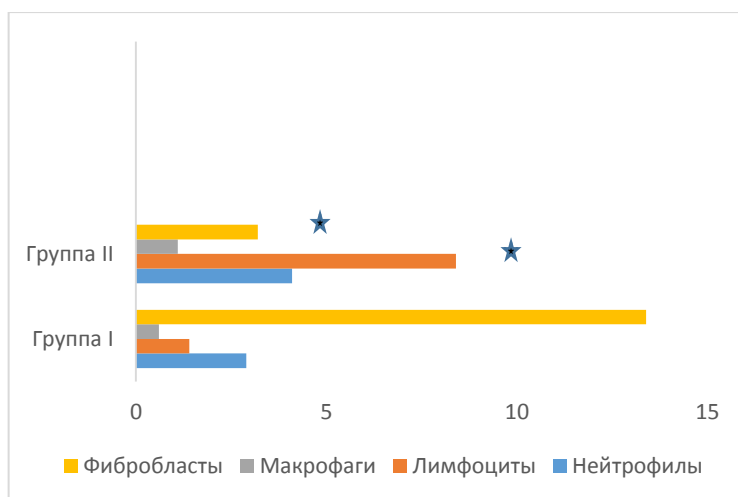


Рисунок 46. Численная плотность клеток в собственной пластинке слизистой оболочки, серозной оболочке и подсерозной основе яйцевода в срезе площадью 0,016 мм² на 7-е сутки после операции стерилизации путем наложения клемм (группа I) и электрокоагуляции (группа II) - статистически значимые различия при $p < 0,05$.

В складках слизистой оболочки на 7-е сут после электрокоагуляции выявляются очаги некроза. Лишённые на участке воздействия сплошной эпителиальной выстилки, они не обеспечивают полной окклюзии просвета органа (Рисунок 47).

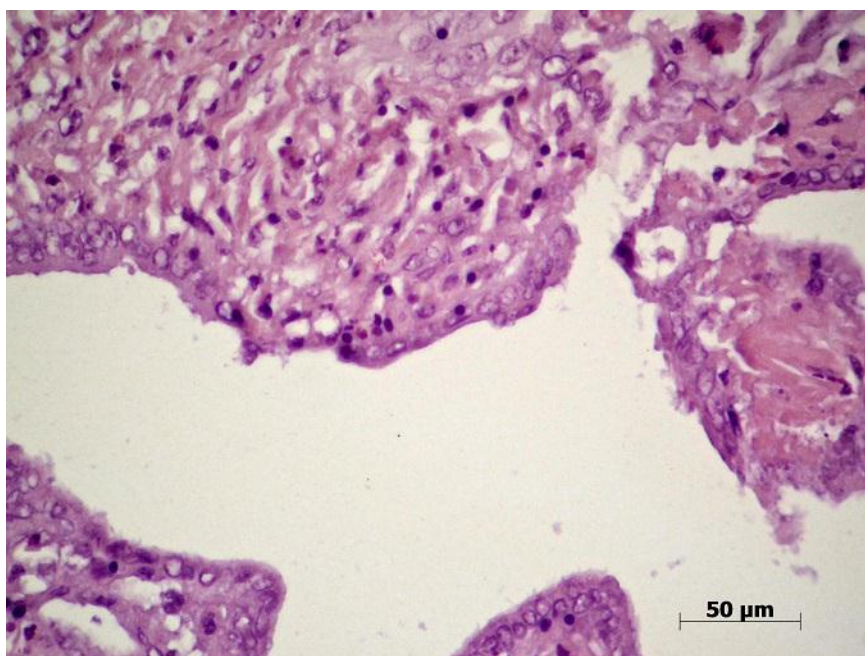


Рисунок 47. Складки слизистой оболочки маточной трубы на 7-е сут после электрокоагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Об. $\times 40$, ок. $\times 10$.

У клеммированных животных, наоборот, окклюзия просвета маточных труб за счёт деформации и плотного прилегания складок слизистой оболочки на 7-е сутки после воздействия достаточно постоянна. Изменения однослойного столбчатого эпителия на отдельных участках характеризуются проявлением атрофии и гибелью лишь отдельных клеток. Умеренно выраженная атрофия гладкой мышечной ткани имеет место в мышечной оболочке. Восстанавливается целостность мезотелия серозной оболочки. Более выражено, чем у животных, стерилизованных методом коагуляции, проявляются репаративные изменения в соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки. Чаще обнаруживаются кровеносные сосуды в окружении гипертрофированных фибробластов и коллагеновых волокон (рисунок 48).

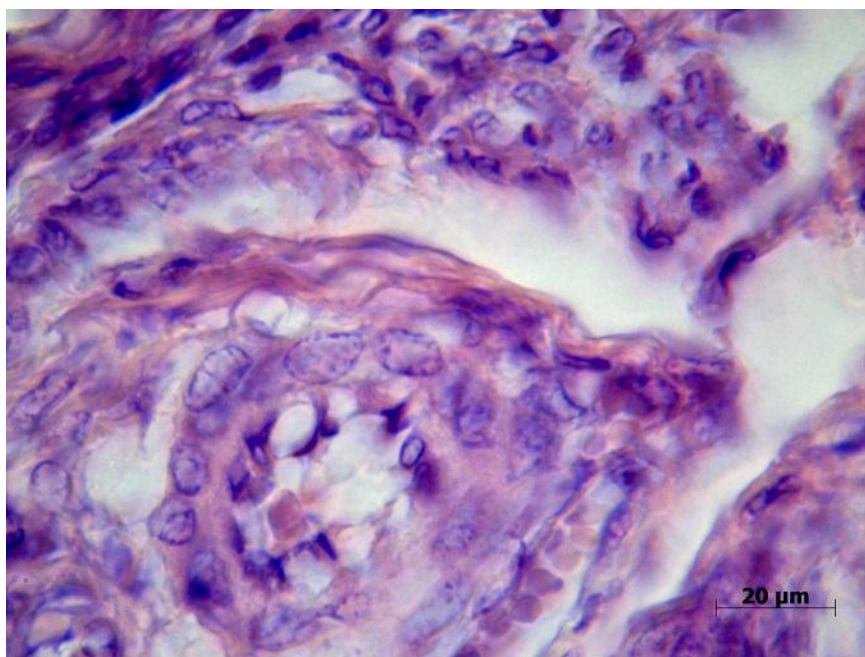


Рисунок 48. Периваскулярное скопление фибробластов и коллагеновые волокна в соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки маточной трубы. Клеммирование, 7-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Об. $\times 100$, ок. $\times 10$.

На 14-е сут у животных группы I в собственной пластинке слизистой оболочки, серозной оболочке, подсерозной основе яйцеводов в участке окклюзии в регенерирующей соединительной ткани не выявляются

морфологические признаки нарушения микроциркуляции, обнаруживаются единичные лимфоциты, плазмциты, моноциты и макрофаги. На всём протяжении серозной оболочки отмечается восстановление целостности мезотелия, что также свидетельствует об отсутствии клеточной реакции на клеммы из никелида титана. Разрастание соединительной ткани собственной пластинки обеспечивает закрытие просвета органа и замуравывание эпителия, выстилающего складки слизистой оболочки (Рисунок 49).

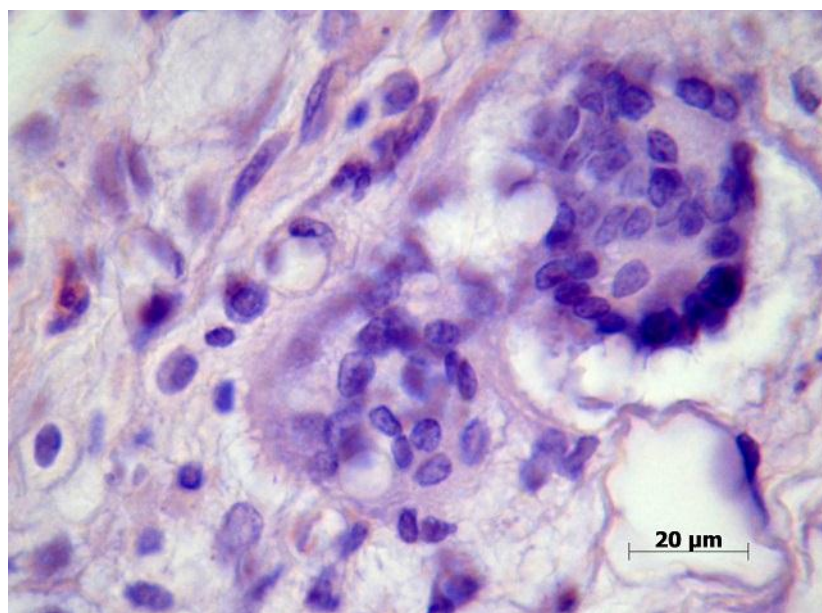


Рисунок 49. Центральная часть маточной трубы в области окклюзии на 14-е сут клеммирования. Окраска гематоксилином и эозином. Об. $\times 100$, ок. $\times 10$.

У животных группы II на 14-е сут наблюдения некротизированная слизистая оболочка, как правило, полностью облитерирует просвет маточной трубы, но тканевый детрит, очевидно, не обеспечивает надёжной герметичности участка окклюзии (Рисунок 50).

В мышечной оболочке с некротизированными или подверженными дистрофии и атрофии немногочисленными гладкими миоцитами, серозной оболочке, подсерозной основе обнаруживаются периваскулярные скопления фибробластов и пучки коллагеновых волокон. Плотная соединительная ткань

на участках, лишённых мезотелия, прорастает из серозной оболочки в наружный листок брюшины и образует спайки.

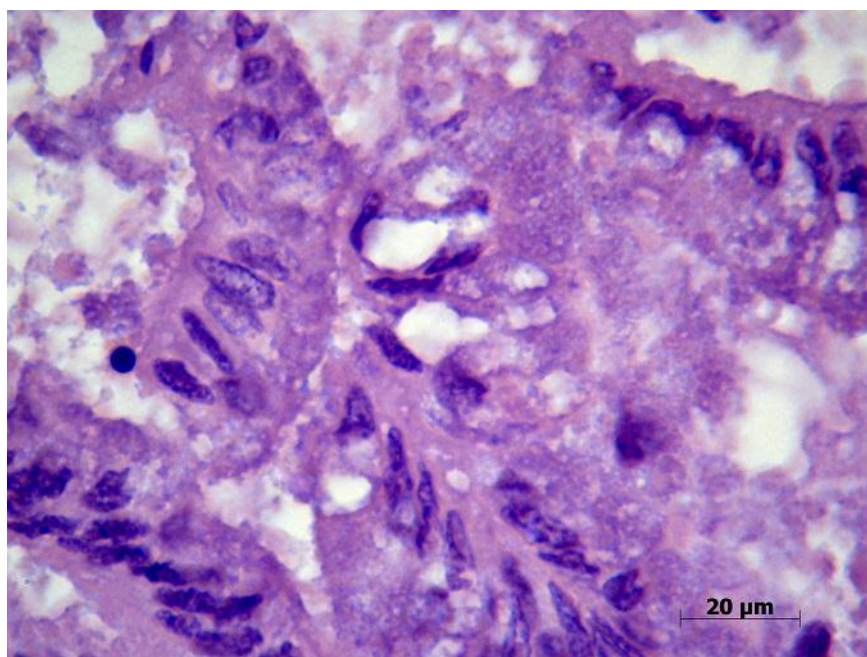


Рисунок 50. Некротические и деструктивные изменения складок слизистой оболочки маточной трубы на 14-е сутки после коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Об. $\times 100$, ок. $\times 10$.

На 30-е сут после хирургического вмешательства у животных, подвергшихся стерилизации с использованием клемм, происходит окклюзия просвета маточной трубы плотной соединительной тканью. В группе животных, которым выполнялась электрокоагуляция яйцеводов, фиброзная ткань в участке окклюзии на 30–60-е сут постепенно замещается тканевым детритом. Между висцеральным и париетальным листками брюшины на участках серозной оболочки, лишённых мезотелия, выявляются спайки (Рисунок 51).

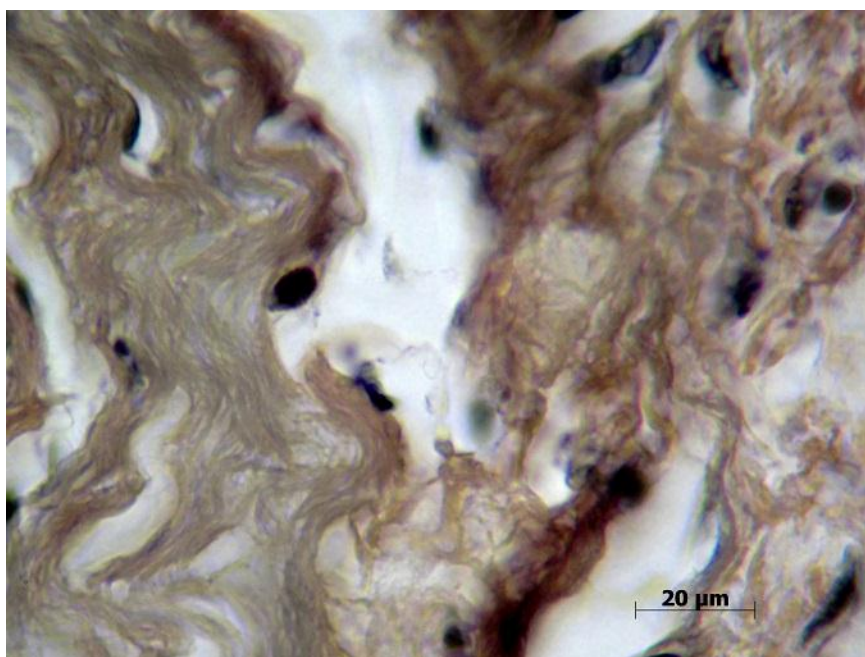


Рисунок 51. Сращение висцерального и париетального листков серозной оболочки маточной трубы на 30-е сутки после электрокоагуляции. Окраска гематоксилином и пикрофуксином по ван Гизону. Об. $\times 100$, ок. $\times 10$.

Таким образом, морфологическое исследование яйцеводов в местах окклюзии после механического сдавливания кольцевидной клеммой и электрокоагуляции показало различие в характере процессов, сопровождающих повреждение и регенерацию при разном типе воздействия. Использование кольцевидных клемм не сопровождается развитием некротических изменений, в отличие от таковых в случае использования электрокоагуляции. Несмотря на то, что механическое сдавливание и электрокоагуляция яйцеводов приводят к нарушению гемоциркуляции, развитию дистрофических изменений в тканях стенки органа, отёку, лейкоцитарной инфильтрации, выраженность и длительность воспалительной реакции в зоне воздействия у животных группы II более значительная. Тканевый детрит, образующийся после электрокоагуляции, более медленно замещается соединительной тканью, не обеспечивая надёжной герметичности в участке окклюзии. Получает развитие спаечный процесс, ограничивающий подвижность органов. У животных группы I наложение клеммы из никелида титана не вызывает спаечного процесса в

брюшной полости и реакции отторжения, обеспечивает более раннее и надёжное закрытие просвета органа.

3.2. Клиническая часть

3.2.1. Клинико-лабораторная характеристика пациенток, которым была проведена хирургическая стерилизация с использованием кольцевидных клемм

Для решения последней поставленной задачи научной работы было выполнено клиническое исследование в одной группе (single group design), которое включало в себя обследование и проведение добровольной хирургической стерилизации с помощью кольцевидных клемм у 10 пациенток. Набор клинического материала осуществлялся путем направленной выборки. Для ограничения разнородности выборки были разработаны строгие критерии включения /исключения.

Критерии включения:

- Репродуктивный возраст 30-40 лет;
- Реализованная репродуктивная функция у пациенток;
- Информированное согласие на проведение добровольной хирургической стерилизации с помощью кольцевидных клемм и на участие в настоящем клиническом исследовании;

Критерии исключения:

- Возраст пациенток до 30 и после 40 лет;
- Заболевания органов малого таза;
- Ожирение III степени ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$)
- Онкологические заболевания;
- Экстрагенитальные заболевания в стадии суб- и декомпенсации;
- Отказ от ДХС и участия в настоящем клиническом исследовании / параллельное участие в другом клиническом исследовании;

У всех пациенток проводилось изучение анамнеза, общее и гинекологическое исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза на 5-6 день менструального цикла. Проведен ретроспективный анализ менструальной функции (возраст менархе, особенности менструального цикла), а также репродуктивной функции (по количеству, характеру, исходу беременностей и наличию осложнений, связанных с беременностью и родами). Оценивалось также предшествующее использование методов контрацепции (виды контрацепции, противопоказания, недостатки при их использовании и т.д.). Параклиническое обследование и консультации специалистов перед планируемым оперативным вмешательством в объеме стерилизации маточных труб проводились в соответствии со стандартными требованиями нормативных документов (ФЗ № 323 от 21.11.11г., приказ МЗ РФ №572н от 1.11.12г.). Все пациентки подписывали информированное согласие на оперативное вмешательство и были информированы о необратимом характере ДХС.

В результате анализа возрастного состава женщин было выявлено, что медиана возраста составила 37(34;38) лет (Таблица 8). Половина пациенток, желающих провести ДХС, относилась к группе 33-37 лет, 40% составили женщины старшего репродуктивного возраста (38-40 лет) и 1 пациентка в возрасте 31 года.

Таблица 8

Распределение обследованных пациенток по возрасту

Возраст (в годах)	Количество пациенток (n=10)
30-33	1 (10%)
33-37	5(50%)
38-40	4(40%)
Me (Q ₂₅ ;Q ₇₅)	37(34;38)

При изучении медицинской документации было выявлено, что 1/3 женщин проживала в сельской местности и городах районного подчинения, остальные – были жительницами областного центра. Большинство пациенток имели среднее и средне-специальное образование, только у 3 женщин из 10 имелось высшее образование. При анализе семейного положения было выявлено, что все пациентки состояли в зарегистрированном браке. Возраст начала половой жизни у большинства женщин в группе исследования составил от 18 до 23 лет. При изучении гинекологического анамнеза у пациенток не было выявлено нарушений менструального цикла и сопутствующей патологии органов малого таза. Значение медианы количества родов в группе исследования составило 3 (2;3) на 1 женщину, аборт – 4 (3;6) (Таблица 9).

Таблица 9

Число беременностей у обследованных женщин

Пациентки (n=10)	Роды	Медицинские аборты	Всего беременностей
1	4	3	7
2	3	3	6
3	2	6	8
4	3	4	7
5	3	3	6
6	2	6	8
7	3	6	9
8	5	3	8
9	2	4	6
10	3	2	5

Таким образом, 70% пациенток имели 3 и более детей, у 3 женщин имелось по 2 здоровых ребенка, в связи с чем они также указывали на реализованный характер своей репродуктивной функции, что создало предпосылки к принятию решения о хирургической регуляции рождаемости.

В группе исследования проводилась оценка предшествующего контрацептивного поведения в группе обследуемых женщин (Таблица 10).

Таблица 10

Используемые методы контрацепции в группе наблюдения

Метод контрацепции	Количество пациенток
ВМК	4 (40%)
Барьерная контрацепция	3 (30%)
КОК	1 (10%)
Физиологический	1 (10%)
Не использует	1 (10%)

Таблица 10 отражает характер распространения методов контрацепции в группе наблюдения: 2/3 женщин использовали ВМК и барьерные методы, 1 женщина из 10 использовала гормональную контрацепцию и 2 пациентки не использовали надежных способов защиты от нежеланной беременности. Среди недостатков ВМК были отмечены – болевой синдром, экспульсия ВМК; отрицательные черты применения КОК – стоимость препарата, прибавка массы тела, необходимость ежедневного приема таблеток. Пациентки, использовавшие малоэффективные средства контрацепции, указывали причиной проведения ДХС страх возникновения нежеланной беременности и, в связи с этим - снижение качества половой жизни, а также желание использовать надежный метод постоянной контрацепции.

При оценке сопутствующей экстрагенитальной патологии у 2 пациенток было выявлено нарушение жирового обмена 1 степени (20%), варикозное расширение вен нижних конечностей (10%), у 2 женщин – миопия средней степени, у 1 пациентки – дерматит. Таким образом, в группу наблюдения не входили пациентки с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями, что было предусмотрено критериями исключения. У 2

женщин из 10 в группе наблюдения имели место предшествующие оперативные вмешательства на органах брюшной полости (аппендэктомия, лапароскопическая холецистэктомия).

Проведенные данные параклинических методов исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмма и т.д.) перед планируемым оперативным вмешательством находились у пациенток группы наблюдения в пределах возрастных норм. Для оценки лабораторных показателей использовались нормативы здоровых женщин [31,41]. При ультразвуковом исследовании пациенток не было выявлено патологии органов малого таза, отмечалось соответствие величины и структуры срединного комплекса М-эхо дню менструального цикла.

Таким образом, группу наблюдения составили пациентки с реализованной репродуктивной функцией в возрасте 30-40 лет без выраженной сопутствующей экстрагенитальной патологии, нормальными данными лабораторных исследований.

3.2.2. Динамика клинико-лабораторных показателей после операции ДХС кольцевидными клеммами с ЭПФ

После проведенного оперативного вмешательства с использованием стандартного лапароскопического доступа в объеме стерилизации маточных труб кольцевидными клеммами с ЭПФ, пациентки находились под дальнейшим динамическим контролем в условиях гинекологического отделения.

В раннем послеоперационном периоде наблюдение за пациентками проводилось в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ №572н от 1.11.12г.: осуществлялась оценка общего состояния женщин с обязательной регистрацией жизненно важных показателей (ЧСС, ЧД, АД, термометрия и т.д.); выявлялись жалобы; выслушивалась перистальтика кишечника; оценивалась адекватность диуреза; характер выделений из половых путей. С

целью профилактики ранних послеоперационных осложнений, связанных с применением общего обезболивания, проводилась ранняя активация пациенток, начиная с 1-х суток после вмешательства. На 2-3 сутки после операции осуществляли забор контрольных анализов крови и мочи. Учитывая однородность выборки пациенток в группе наблюдения и стандартный объем оперативного вмешательства, данные параклинических исследований у всех женщин находились в пределах физиологических нормативов (Таблица 11).

Таблица 11

Динамика показателей общего клинического и биохимического анализов крови (Me; Q₂₅₋₇₅)

Показатель	До операции	3 сутки после операции ДХС
Гемоглобин (г/л)	135 (121-144) г/л	138 (128-141) г/л
Эритроциты	3,9 (3,5-4,7) x 10 ¹² /л	4,2 (3,9-4,6) x 10 ¹² /л
Лейкоциты	6,3 (4,2-8,7) x 10 ¹² /л	7,1 (4,9-8,5) x 10 ¹² /л
Тромбоциты	221 (200-280) x 10 ⁹ /л	232 (200-260) x 10 ⁹ /л
СОЭ	9 (6-12) мм/ч	11(9-15) мм/ч
Общий белок	75 (68-82) г/л	73 (68-85) г/л
Общий билирубин	12 (9-17) мкм/л	10 (8-18) мкм/л
Глюкоза	4,3 (3,9-5,2) ммоль/л	4,5 (4,3-5,1) ммоль/л

При бимануальном исследовании после операции ДХС размеры придатков матки соответствовали нормальной величине, пальпация матки и придатков, тракции за шейку матки были безболезненные.

На 3 сутки после проведенного оперативного вмешательства также осуществлялось контрольное ультразвуковое исследование органов малого таза (Таблица 12).

Таблица 12

Показатели ультразвукового сканирования (Me; Q₂₅₋₇₅)

Эхографические характеристики	До операции	3 сутки
Размеры матки:		
а) длина	58 (56-62) мм	59 (56-60) мм
б) передне-задний размер	43 (39-45) мм	41 (40-44) мм
в) ширина	57 (54-60) мм	55 (52-59) мм
Объем правого яичника	6,4 (4,7-8,6) см ³	6,8 (4,5-8,9) см ³
Объем левого яичника	6,9 (4,9-9,0) см ³	7,1 (5,1-7,8) см ³
Величина срединного М-эхо	6,3 (4-8) мм	5,6 (5-7,8) мм
Наличие свободной жидкости в позадиматочном пространстве	-	-
Лоцирование кольцевидных клемм	-	+

Послеоперационные швы заживали первичным натяжением и были сняты у всех пациенток на 5-е сутки после вмешательства. Послеоперационные осложнения не были диагностированы ни у одной женщины, состояние пациенток к моменту выписки из стационара было удовлетворительным.

Далее приведен типичный для настоящего исследования пример клинического применения кольцевидных клемм для стерилизации маточных труб, характеризующий алгоритм обследования пациенток и стандартное ведение послеоперационного периода.

Пациентка С., 35 лет, поступила в гинекологическое отделение с целью проведения ДХС. На момент осмотра женщина активных жалоб не предъявляла. Гемотрансфузионный, аллергологический анамнез не отягощён. Группа крови 0(I), Rh(+). Соматическая заболевания – миопия средней степени.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, язык при осмотре чистый, влажный. Температура тела составляла 36,5°C, артериальное давление на обеих руках 110/80 мм. рт. ст., пульс 65 уд/мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Нижний край печени по краю реберной дуги, при пальпации безболезненный. Живот правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания, при пальпации – мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины не определяются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Гинекологический анамнез: менархе с 12 лет, менструации по 5 дней, через 26 дней, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 18 лет, контрацепция – ВМС, на фоне которой наступила нежеланная беременность (длительность стояния ВМС 6 мес). Отношение к гормональной контрацепции негативное. Беременностей 8: 2 родов (2004, 2007гг. – самостоятельные роды, без осложнений), 6 искусственных абортов в сроках до 12 недель беременности (без осложнений). Гинекологические заболевания отрицает.

Генитальный статус на 5 день цикла: наружные половые органы развиты правильно, влагалище средней емкости, рожавшей. При осмотре в зеркалах – шейка матки цилиндрической формы, без видимых патологических изменений. Тело матки не увеличено, в anteflexio,-versio,

подвижное, безболезненное. Придатки с обеих сторон не пальпируются, безболезненные. Своды влагалища свободные, выделения – бели.

Общий анализ крови: Нб 123 г/л, эритроциты $4,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты $7,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты 220×10^9 /л, СОЭ 10 мм/ч. Гемостазиограмма: ПТИ 98%, АЧТВ 34 с., общий фибриноген 3,5 г/л. Биохимический анализ крови: глюкоза 4,8 ммоль/л, билирубин 9-0-9 мкм/л, общий белок 75 г/л.

Общий анализ мочи: цвет – светло-желтый, прозрачная, pH 6.0, белок, глюкоза отсутствуют, микроскопия: лейкоциты – 1-2 в поле зрения, слизь +++.

II степень чистоты влагалищного содержимого.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза: матка в anteflexio,-versio, размером 56x46x51 мм, контуры четкие, ровные, миометрий однородной структуры. М-эхо 5,3 мм, четкое, ровное, однородной структуры, соответствует фазе пролиферации. Шейка матки не изменена. Правый яичник 29x21x24, с фолликулами до 7 мм, левый яичник 30x27x24 мм, с фолликулами до 5 мм. Свободной жидкости в заднем своде не определяется.

Пациенткой перед планируемым оперативным вмешательством оформлено информированное согласие установленной формы, после чего выполнена лапароскопия по стандартной методике с использованием эндоскопического оборудования «Karl Storz» (Германия). Операция проводилась под общей анестезией в объеме стерилизации маточных труб путем наложения на них кольцевидных клемм. С целью профилактики инфекционных осложнений интраоперационно вводилось 1,0 цефазолина внутривенно. В послеоперационном периоде с целью анальгезии назначался кеторол.

Послеоперационный период протекал без осложнений. На 3-и сутки после операции объективный статус соответствовал дооперационному уровню, результаты лабораторных исследований определялись в рамках физиологических нормативных показателей. При ультразвуковом исследовании кольцевидные клеммы лоцировались в проекции маточных

труб. Пациентка выписана из стационара с рекомендацией контрольного осмотра через 1, 3, 6, 12 месяцев после оперативного вмешательства. В указанные сроки пациентка жалоб не предъявляла, не было отмечено нарушений менструального цикла, при осмотре и ультразвуковом исследовании органов малого таза патологических изменений не выявлено.

3.2.3. Отдаленные результаты у пациенток, которым была проведена ДХС с использованием кольцевидных клемм

После выписки из стационара все пациентки находились под дальнейшим динамическим наблюдением в течение 1 года после проведенной стерилизации маточных труб кольцевидными клеммами с ЭПФ с проведением контрольного осмотра в амбулаторном порядке 1, 3, 6, 12 месяцев после оперативного вмешательства (рисунок 52).

В контрольных точках наблюдения при опросе и анкетировании не предъявлялись жалобы, не было отмечено нарушений менструального цикла у всех осмотренных женщин. Все пациентки оценивали самочувствие как удовлетворительное, отмечали улучшение психического состояния: уменьшение тревоги и стресса, связанного с риском возникновения нежеланной беременности и, как следствие, - повышение общего качества жизни.

При бимануальном исследовании в группе наблюдения не было выявлено объемных образований в области малого таза, пальпация матки и придатков безболезненная, т.е. не выявлено патологических изменений. При осмотре в зеркалах определялся вариант нормы.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза патологических изменений не выявлено: отмечена адекватная сонографическая картина по расположению, размерам и форме матки и ее придатков; соответствие объема яичников нормативным показателям для пациенток репродуктивного возраста; при фолликулометрии выявлено достаточное количество фолликулов разных стадий развития в сонографическом срезе; соответствие

срединного комплекса М-эхо по размеру и структуре дню менструального цикла; выявление признаков овуляции и дальнейшее развитие желтого тела во II фазе менструального цикла; лоцирование кольцевидных клемм в проекции маточных труб.

Через 1 месяц

- Жалобы
- Анкетирование пациенток
- Специальное гинекологическое исследование
- УЗИ ОМТ и фолликулометрия
- Контрацептивный эффект

Через 3 месяца

- Жалобы
- Анкетирование пациенток
- Специальное гинекологическое исследование
- УЗИ ОМТ и фолликулометрия
- Контрацептивный эффект

Через 6 месяцев

- Жалобы
- Анкетирование пациенток
- Специальное гинекологическое исследование
- УЗИ ОМТ и фолликулометрия
- Контрацептивный эффект

Через 12 месяцев

- Жалобы
- Анкетирование пациенток
- Специальное гинекологическое исследование
- УЗИ ОМТ и фолликулометрия
- Контрацептивный эффект

Рисунок 52. Алгоритм динамического наблюдения за пациентками после ДХС кольцевидными клеммами в течение 1 года

Все пациентки были удовлетворены контрацептивным эффектом проведенной ДХС. В группе наблюдения в течение 1 года при регулярной половой жизни не было отмечено наступления беременности, что подтверждалось данными опроса, анкетирования и ультразвукового исследования органов малого таза.

Таким образом, в группе наблюдения в течение 1 года после стерилизации маточных труб наступления беременности отмечено не было, данные объективных и параклинических исследований находились в пределах нормативных показателей.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проблема регуляции рождаемости является актуальной для современного общества, поскольку тесно связана с частотой аборт, уровнем материнской заболеваемости и смертности (Юсупова А.Н., 2004; Рябинкина Т.С., 2013 Say.L, 2014; Сухих Г.Т., 2015). Крупные ретроспективные исследования демонстрируют четкую взаимосвязь между здоровьем женщины и ее репродуктивным поведением: несомненна роль искусственного прерывания беременности как фактора риска развития воспалительных заболеваний матки и придатков, травматических осложнений, нарушений менструального цикла, внематочной беременности (Абрамченко В.В., 2005; Кулаков В.И., 2005; Дикке Г.Б., 2011). По данным Федеральной Службы Государственной Статистики в 2014г. в РФ показатель аборт составил 25,9 на 1000 женщин репродуктивного возраста. В Томской области данный показатель в 2015 г. достиг 26,7 на 1000 женщин фертильного возраста (Дианов М.А., 2015).

Опыт развитых стран показывает, что одним из действенных способов, позволяющим снизить частоту аборт и их последствий, является использование высокоэффективных методов контрацепции. Однако по данным Росстата лишь 26% россиянок репродуктивного возраста используют эффективные методы регуляции фертильности (Радзинский В.Е, 2013). Таким образом, проблема регуляции рождаемости по-прежнему продолжает оставаться значимой в акушерско-гинекологической практике, в связи с этим поиск простого, безопасного и эффективного метода контрацепции

представляется достаточно важной задачей.

Хирургическая стерилизация женщин представляет собой высокоэффективный метод контрацепции, заключающийся в создании искусственной непроходимости маточных труб (Дуда В.И., 2003; Кулаков В.И., 2005; Lawrie Th.A. et al., 2015, Кузнецова И.В., 2015). В США добровольная хирургическая контрацепция является самым популярным способом контрацепции у пар старше 30 лет (March Ch. M., 2006). Были предложены разнообразные способы хирургической стерилизации и их модификации: некоторые из этих методов технически сложны и требуют достаточно высокой квалификации хирурга, другие - характеризуются нарушением целостности маточной трубы на значительном протяжении, что приводит к необратимым функциональным изменениям (Кулаков В.И., 2000; Берек Дж., 2002). В то же время быстрое развитие эндоскопической техники позволило выполнять стерилизацию маточных труб с помощью лапароскопической коагуляции или путем их механической окклюзии с помощью специальных клемм (Кулаков В.И., 2005; Lawrie Th.A. et al., 2015).

Настоящее исследование посвящено созданию устройства с эффектом «памяти» формы для долговременной контрацепции и практической разработке экспериментальной методики операции хирургической стерилизации с помощью предложенной модели клеммы. Существующие зарубежные устройства для механической обтурации маточных труб не лишены определенных недостатков и мало доступны для отечественной медицины (Кулаков В.И., 2005; Smith A., 2010; Lawrie Th.A. et al., 2015). Причинами возникновения послеоперационных осложнений являются несовершенство конструкций существующих разновидностей клемм, сложность их строения (наличие замыкательной пружины, амортизирующей прокладки, шарнирного крепления). Эти факторы определяют также относительно большую массу клемм. Особое значение имеет тот факт, что при использовании клемм подобного рода не выполняется условие их биомеханической совместимости с тканями. Давление клемм является более

жестким, чем обратная реакция тканей, что может приводить к некрозу и обуславливает появление трубно-перитонеальных фистул. Помимо недостатков самих конструкций клемм, их наложение на маточные трубы невозможно при отсутствии специального вспомогательного инструментария (аппликатора) (Кулаков В.И, 2000; Garrud G.M. 2000; Lawrie T.A.,2011).

В связи с этим создание клеммы с ЭПФ для хирургической контрацепции, обладающей хорошей биохимической и биомеханической совместимостью с тканями, при отсутствии отечественных аналогов зажимов для ДХС, является актуальным направлением.

Основной целью настоящего научного исследования явилась разработка метода хирургической стерилизации маточных труб с применением кольцевидных клемм, обладающих термомеханической памятью. Задачами выполненной работы стали создание модели клеммы с заданными характеристиками и экспериментальной методики операции стерилизации яйцеводов с помощью данного устройства с последующей оценкой ее результатов.

Для решения поставленных задач на первом этапе нами совместно с НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института при Томском государственном университете (директор – академик РАЕН В.Э. Гюнтер) была разработана конструкция кольцевидной клеммы для проведения хирургической стерилизации. К основным требованиям, предъявляемым к разрабатываемой модели клеммы относились простота, безопасность, эффективность, экономичность. При составлении технического задания учитывались свойства материала для изготовления конструкции, анатомические особенности яйцеводов, характер оперативного вмешательства. При разработке модели клеммы и технического задания мы исходили из следующих задач: клемма должна обеспечивать надежную окклюзию маточной трубы; конструкция клеммы должна быть удобной для практического применения (простое строение, малые размеры и минимальная масса); устанавливаемая клемма не должна оказывать

неблагоприятного воздействия на окружающие органы; при установке клеммы (смыкании ее бранш) повреждение маточной трубы должно быть минимальным и не приводить к формированию трубно-перитонеальных фистул.

В результате было изготовлено устройство, которое представляет собой трехвитковую спираль из никелида титана цилиндрической формы, концы которой подогнуты внутрь контура спирали оппозитно друг другу. Выбор данного материала обусловлен его уникальными свойствами (эффект «памяти» формы, биохимическая и биомеханическая совместимость с тканями человеческого организма, инертность), что согласуется с результатами других исследователей (Хондоренко В.Н., 2004; Гюнтер В.Э., 2006; Пузь А.В., 2014). Достижимость технического результата, простота аппликации, надежность и эффективность устройства обусловлены особой моделью клеммы, на которую был получен патент на изобретение № 2211673. Использование проволоки круглого сечения способствует отсутствию режущих кромок и более равномерному распределению компрессии вдоль бранш (Гюнтер С.В., 2013; Кайдалов С.Ю., 2013). В сомкнутом состоянии концы спирали служат ограничителем выдавливания ткани сжимаемого органа и фиксатором клипсы на нем. Длина подогнутых концов ограничена их соотношением 2,5 – 3,0 с диаметром проволоки для исключения возможности травматизации окружающих тканей.

Достижимость технического результата обусловлена формой клеммы. Круглая, в плане, то есть не имеющая выступающих участков, компактная по размерам (диаметр витка спирали соразмерен поперечному размеру пережимаемого органа), клемма при необходимости легко размещается в просвете цилиндрического троакара и не требует точной ориентации при наложении на маточную трубу.

На втором этапе для испытания клеммы в экспериментальных условиях

была разработана методика наложения клеммы на яйцеводы. В качестве объекта исследования были выбраны крольчихи породы Шиншилла, учитывая удобство оперативных вмешательств на животных данного вида, изученность их физиологических характеристик, неприхотливость и способность к быстрому воспроизводству (Зипер А.Ф., 2007; Ноздрачев А.Д., 2009; Александров С.Н., 2011). Согласно разработанному дизайну (проспективное рандомизированное контролируемое исследование), экспериментальных животных делили случайным образом на 2 группы и подвергали стерилизации различными методами: один из которых - клеммирование яйцеводов кольцевидными клеммами, второй – наиболее распространенный метод – биполярная электрокоагуляция яйцеводов. Подготовка к операции, анестезиологическое обеспечение и ведение послеоперационного периода были одинаковыми у всех животных.

В дальнейшем были изучены эффекты проведенного оперативного вмешательства путем оценки влияния на физиологическое состояние экспериментальных животных. В настоящей работе производилась оценка термометрии, уровня лейкоцитов, интегративных гематологических показателей (ГПИ, ЛИИ), СРБ и СОЭ, позволяющих, в соответствии с данными других научных работ, достаточно точно судить о течении послеоперационного периода (Дубинская Г.М., 2003; Островский В.К., 2006; Сперанский И.И., 2009; Дмитриева Э.Ю., 2015). При сравнении исследуемых групп были выявлены следующие различия: несмотря на то, что у животных обеих групп имела место лапаротомия, операция с наложением кольцевидных клемм выглядела как более щадящая хирургическая процедура в сравнении с их биполярной электрокоагуляцией. Она сопровождалась менее выраженными острофазовыми реакциями, и у животных данной группы уже к 3-5 сутки послеоперационного периода исследуемые показатели возвращались к физиологической норме. Полученные нами данные по особенностям течения послеоперационного периода после использования биполярной электрокоагуляции согласуются с результатами работ Бухариной

И.Ю (2005) и Дорфмана Д.Ф. (2012). В то же время, электрокоагуляция яйцеводов сопровождалась более длительной воспалительной реакцией, что, возможно, обусловлено достаточно выраженной реакцией тканей на их травматизацию при данном типе воздействия (Кулаков В.И, 2000; Федоров И.В., 2003).

Оценка контрацептивного эффекта проведенных оперативных вмешательств проводилась в краткосрочной перспективе путем наблюдения за животными в условиях совместного пребывания с самцами с 7-ых суток после стерилизации. У всех крольчих после выведения их из опыта в органах репродуктивной системы не отмечено признаков беременности и наличия эмбрионов, что позволило сделать заключение о полноценном контрацептивном эффекте в ближайшем после вмешательства периоде.

На следующем этапе исследования производилась оценка результатов наложения клемм на яйцеводы после выведения животных из опыта на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е, 60-е сутки после операции. В группе после наложения кольцевидных клемм в ходе рентгенологического контроля не было отмечено случаев их миграции. После вскрытия экспериментальных животных была выполнена оценка макроскопических изменений яйцеводов в местах окклюзии, вызванных оперативным вмешательством, с целью выявления различий заживления и поиска возможных причин, объясняющих особенности клинического течения послеоперационного периода в испытываемых группах. При этом оценивалась выраженность воспалительных и регенеративных изменений, которые могли бы служить косвенными предикторами долгосрочной эффективности контрацептивного действия ДХС. При сравнительном анализе по разработанным оценочным критериям было выявлено, что клеммы, наложенные на яйцеводы, вызывают минимальные изменения тканей с последующей их спонтанной перитонизацией. Наложение клемм хорошо удерживались на первоначальном месте аппликации, не вызвали существенной реакции со стороны окружающих тканей. В то же время после электрокоагуляции в

течение более длительного периода времени наблюдались достаточно выраженные деструктивные изменения участков облитерации, которые в ряде случаев приводили к развитию спаечного процесса, отмечалась деформация яйцеводов. Выявленные макроскопические изменения после коагуляции, по - видимому, обусловлены наличием термического и электрического факторов при данном типе воздействия. Согласно литературным данным, электрическое хирургическое воздействие на ткани вызывает выраженные гемодинамические изменения в них, в перифокальной области отмечается развитие острой воспалительной реакции (Filmar S., 1986; Luciano A.A., 1987; Кулаков В.И., 2000; Федоров И.В., 2003). Импульсный переменный ток с высоким напряжением вызывает подобные изменения не только в непосредственной зоне воздействия, но и сопровождается выраженным проникновением в глубину ткани (Федоров И.В., 2003). Обнаруженные изменения могут объяснять наблюдаемые различия в течение послеоперационного периода и динамику острофазовых показателей, длительность температурной реакции у данной группы животных, поскольку выраженность воспалительной реакции в поврежденной ткани способна оказывать влияние на процессы восстановления. Следовательно, это также приводит к различной прочности облитерации в местах воздействия на яйцеводы испытываемыми методами, что подтверждено последующим анализом механической прочности стенки яйцеводов в участках окклюзии.

Для оценки механической прочности участков окклюзии яйцеводов был использован модифицированный метод пневмопрессии по методике Матешука В.П., использовавшийся также в экспериментальных хирургических работах (Соловьев М.М., 2005; Боцула О.Н., 2013). В местах окклюзии яйцеводов создавалось повышенное давление путем нагнетания воздуха, которое, как ожидалось, должно было приводить к напряжению в испытываемых участках в случае их неполноценного заживления и вызывать нарушение целостности стенки. Результаты сравнительного анализа прочностных характеристик показали, что, начиная с 3-их суток

послеоперационного периода, наложение кольцевидных клемм приводит к надежной окклюзии яйцеводов, которая оставалась полноценной и в последующий период наблюдения. Выявленные особенности являются важными в отношении прогнозирования долгосрочных эффектов данной операции. После биполярной коагуляции яйцеводов наблюдалось также постепенное нарастание механической прочности экспериментальных участков. Однако даже на 60-е сутки послеоперационного периода во II группе не удавалось добиться 100% результата, и имелись случаи недостаточно надежной окклюзии при заданном давлении. Результаты макроскопического анализа и оценки механической прочности позволили сделать заключение о более полноценной окклюзии яйцеводов после наложения клемм в сравнении с электрокоагуляцией, что было подтверждено последующими гистологическими исследованиями.

В попытке выявить причины различных механических свойств участков окклюзии яйцеводов был проведен анализ гистологических срезов этих фрагментов с целью оценки микроскопических особенностей, возникающих в результате воздействия путем механического сжатия и биполярной электрокоагуляции. Полученные нами данные согласуются с результатами экспериментальных работах Гайфуллиной Ж.Ф. (1998г), Вазиевой Г.К (2004г.) и Бухариной И.Ю. (2003), в которых проводилось изучение закономерностей морфофункциональных изменений, клеточно-тканевой адаптации, процессов альтерации и регенерации в придатках матки при различных типах воздействия. В то же время в ходе нашего исследования помимо электрокоагуляции, также оценивалось воздействие кольцевидных клемм с эффектом памяти формы на ткани яйцеводов. В обеих группах животных в участках окклюзии яйцеводов наблюдались характерные для реакции альтерации и воспаления процессы, выразившиеся в развитии отека, венозного полнокровия и инфильтрации с последующими репаративными изменениями. При сравнении обнаруженных признаков в двух группах животных были выявлены существенные различия в характере и

выраженности протекающих процессов. В ответ на термическое воздействие после биполярной электрокоагуляции у экспериментальных животных формировались достаточно распространенные участки коагуляционного некроза и сопровождающего его процесса воспаления в стенке яйцеводов. В отличие от электрокоагуляции, при клеммировании в условиях механического сжатия в участках яйцеводов очаги некроза не формировались на 3-и и последующие сутки наблюдения.

Исследование морфологической структуры экспериментальных фрагментов яйцеводов в сравниваемых группах позволило установить, что у животных I группы в ответ на механическое сжатие стенки яйцеводов между браншами наблюдалось только незначительное венозное полнокровие. В то же время у животных II группы на 3-и сутки после операции в выделенных фрагментах яйцеводов проявлялись признаки неспецифического воспаления с выраженными фокусами коагуляционного некроза в ответ на термическое воздействие. К 7-ым суткам у клеммированных животных окклюзия просвета яйцеводов за счёт плотного прилегания складок слизистой оболочки достаточно постоянна, не было отмечено выраженных признаков воспалительной реакции и фокусов некроза. В зоне клеммирования выявлялись очаги формирования грануляционной ткани с новообразованными капиллярами. К седьмым суткам после электрокоагуляции сохранялись перифокальная лейкоцитарная инфильтрация и некробиотические изменения в стенке яйцеводов. К 14 суткам после клеммирования в стенке яйцеводов не было отмечено выраженных структурных изменений, продолжалось формирование новообразованных капилляров и соединительной ткани. У животных II группы на 14-е сутки наблюдения сохранялись очаги некробиоза вплоть до серозной оболочки яйцеводов, происходило формирование плотной соединительной ткани с развитием перитубарного спаечного процесса. На 30-60-е сутки после клеммирования отмечались изменения аналогичные описанным на 14-е сутки послеоперационного периода, в то время как после электрокоагуляции

продолжалось постепенное замещение фиброзной тканью.

При дальнейшем морфоколичественном анализе инфильтрата было выявлено, что в I экспериментальной группе отмечалась слабо выраженная воспалительная реакция в зоне клеммирования с быстрым течением регенеративных процессов и развитием соединительной ткани. Во II группе, напротив, отмечалась более выраженная и длительная воспалительная реакция, а также медленное замещение тканевого детрита соединительной тканью в зоне электрокоагуляции. Следовательно, полученные данные морфоколичественного анализа подтверждают выводы гистологического исследования яйцеводов в I и II экспериментальных группах.

На завершающем этапе в настоящей работе было выполнено клиническое исследование в одной группе (single group design), которое включало в себя обследование и проведение добровольной хирургической стерилизации у пациенток с помощью кольцевидных клемм. Группу наблюдения составили пациентки с реализованной репродуктивной функцией в возрасте 30-40 лет без выраженной сопутствующей экстрагенитальной патологии и нормальными данными лабораторных исследований. Все пациентки подписывали обязательное информированное согласие на ДХС и были информированы об её необратимом характере. Все оперативные вмешательства прошли в штатном режиме без осложнений, также как и течение послеоперационного периода. В группе наблюдения в течение 1 года при регулярной половой жизни не было отмечено наступления беременности, что свидетельствует о высокой контрацептивной эффективности разработанного метода.

Таким образом, разработанный и экспериментально обоснованный способ стерилизации маточных труб с помощью кольцевидных клемм с термомеханической памятью формы является надежным и обладает преимуществами перед электрокоагуляцией.

ВЫВОДЫ

1. Хирургическая стерилизация яйцеводов крольчих с использованием кольцевидных клемм с ЭПФ отличается простотой, удобством применения, а также высокой контрацептивной эффективностью, сопоставимой с методом биполярной электрокоагуляции.
2. Метод хирургической стерилизации с использованием кольцевидных клемм, в сравнении с электрокоагуляцией яйцеводов крольчих, сопровождается менее выраженными острофазовыми показателями и температурной реакцией с последующей нормализацией лабораторных характеристик к 3-м суткам послеоперационного периода.
3. Механическое сжатие яйцеводов разработанными кольцевидными клеммами позволяет достичь достаточной прочности и герметичности в местах окклюзии к 3 суткам после операции. В то время как в яйцеводах, подвергшихся электрокоагуляции, необходимая прочность формируется к 14 суткам после операции не более чем в 34% случаев. Электрокоагуляция яйцеводов сопровождается формированием спаечного процесса во всех случаях, половина из которых

соответствует II степени выраженности. Тогда как механическое сжатие приводит к формированию спаек, которые соответствуют I степени, только у 13% животных.

4. Механическое сжатие яйцеводов клеммами с ЭПФ не сопровождается развитием в стенке яйцеводов явлений некроза, при этом электрокоагуляция всегда приводит к некротическим изменениям. Оба изучаемых метода воздействия на яйцеводы приводят к возникновению нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации, выраженность которой на 3 сутки после электрокоагуляции в 2 раза выше, что свидетельствует о большем повреждающем эффекте данного метода воздействия.
5. Операция ДХС женщин кольцевидными клеммами с ЭПФ ни в одном случае не сопровождалась нарушением менструальной функции, возникновением гинекологических заболеваний и наступлением беременности при регулярной половой жизни в течение 1 года наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Кольцевидная клемма представляет собой трехвитковую проволочную спираль круглого сечения из сверхэластичного никелида титана с ЭПФ, концы которой подогнуты параллельно оси спирали внутрь ее контура и ориентированы навстречу друг другу. Причем в сомкнутом состоянии концы спирали служат ограничителем выдавливания ткани маточной трубы и фиксатором клеммы на ней. Длина подогнутых концов составляет отношение 2,5-3 с диаметром проволоки спирали для исключения возможности травматизации ткани.
2. Кольцевидные клеммы с ЭПФ могут быть использованы для хирургической стерилизации маточных труб у женщин при выборе данного способа планирования семьи.
3. Кольцевидная клемма может быть рекомендована для лапароскопической аппликации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1.Абрамченко, В.В. Индукция родов и их регуляция простагландинами / В.В. Абрамченко, Р.А. Абрамян, Л.Р. Абрамян. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб., 2005. – 288 с.
- 2.Агабеков, К.Ф. Использование хирургических лазеров в эндоскопической гинекологии / К.Ф. Агабеков, А.И. Костишин, Н.В. Мороз // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. – 2012. - № 5. – С.42-45.
- 3.Агаркова, Е.Ю. Комплексный метод прерывания беременности в поздние сроки с применением дилататора из никелида титана : дис. ... канд. мед. наук / Е.Ю. Агаркова. – Томск, 2004. – 126 с.
- 4.Акушерско-гинекологическая помощь : руководство для врачей / под ред. В.И. Кулакова. – Москва : МЕДпресс, 2000. – 508 с.
- 5.Аладин, А.С. Способ восстановления задней стенки пахового канала устройством из никелид титана при неущемленных приобретенных паховых грыжах / А.С. Аладин, А.В. Чукичев, В.Э. Гюнтер // Хирургия. – 2008. - № 3. – С. 37-42.
- 6.Атлас по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Е. Гажоновой. – М.: Медпресс-информ, 2011. – 327 с.
- 7.Балябина, М.Д. Методы определения С-реактивного белка / М.Д. Балябина,

- В.В. Слепышева, А.В. Козлов // Лабораторная диагностика. – 2007. – № 3. – С. 23-25.
8. Барадудин, А. А. Гемостаз при "острых язвенных кровотечениях" желудка и 12-перстной кишки в эксперименте / А.А. Барадудин, А.И. Кечеруков, О.А. Молокова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. - № 1. – С. 40-44.
9. Бахаев, В.В. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы : в 14 т. Т. 6 : Имплантаты с памятью формы в гинекологии / В.В. Бахаев, В.Э. Гюнтер, Г.Ц. Дамбаев – Томск : МИЦ, 2010. – 219 с.
10. Бахаев, В.В. Функциональная реконструкция пузырно-влагалищной перегородки при ее несостоятельности / В.В. Бахаев, Г.Ц. Дамбаев, П.П. Салов // Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине : сборник научных трудов / под ред. В.Э. Гюнтер. – Томск : МИЦ, 2007. – С. 90–91.
11. Бахаев, В.В. Хирургическое лечение пролапса гениталий у женщин с использованием сверхэластичных материалов : автореф. дис.... д-ра. мед. наук / В.В. Бахаев. – Челябинск, 2008. – 48 с.
12. Бахаев, В.В. Отдаленные результаты применения пористых имплантатов из никелида титана при выполнении срединной кольпоррафии / В.В. Бахаев, Г.Ц. Дамбаев, П.П. Салов // Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине : сборник научных трудов / под ред. В.Э. Гюнтер. – Томск : МИЦ, 2007. – С. 94–95.
13. Банзаракшеев, В.Г. Лейкоцитарные индексы как способ оценки эндогенной интоксикации организма / В.Г. Банзаракшеев // Бюллетень восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2010. - № 3. – С. 390-391.
14. Березовская, А.А. Анатомо-функциональные результаты интраокулярной фиксации отслоек сетчатки с использованием имплантатов из никелида титана / А.А. Березовская, И.В. Запускалов, В.Н. Хондоренко // Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине : сборник научных трудов /

под ред. В.Э. Гюнтера. – Томск : МИЦ, 2010. – С. 52-54.

15.Бобоходжаева, М.О. Динамика и детерминанты контрацептивного поведения населения республики Таджикистан в современных социально-экономических условиях / М.О. Бобоходжаева, М.А. Назирова, М.К. Касимова // Здоровоохранение Таджикистана. – 2014. - № 1. – С.5-11.

16.Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология / М.Н. Буланов. – М.: Видар-М, 2012. – 520 с.

17.Вафин, Э.Я. Демографические проблемы и меры их преодоления согласно концепции демографической политики / Э.Я. Вафин // Стратегия устойчивого развития регионов России. – 2013. – № 15. – С. 132-135.

18.Вусик, А.Н. Новый способ хирургического лечения хронического стерномедиастенита с использованием имплантата из никелида титана / А.Н. Вусик, М.В. Шведова, Г.Ц. Дамбаев // Сибирский медицинский журнал. – 2013. - № 4. – С. 119-121.

19.Галина, Т.В. Аборт как метод регулирования рождаемости / Т.В. Галина, Е.В. Митковская, И.С. Опарин // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2012. - № 2. – С. 7-9.

20.Галюкова, М.И. Медицинская стерилизация: правовые аспекты / М.И. Галюкова // Правовые вопросы в здравоохранении. – 2014. – № 6. – С. 56–65.

21.Газазян, М.Г. Опыт применения добровольной хирургической стерилизации после родов / М.Г. Газазян, А.В. Хардигов, А.Н. Кеня // Акушерство и гинекология. – 2001. – №1. – С. 26–28.

22.Газазян, М.Г. Добровольная хирургическая стерилизация после родов методом мини-лапаротомии : методические рекомендации / М.Г. Газазян, А.В. Хардигов, А.Н. Кеня. – Курск : КГМУ, 2001. – 12 с.

23.Гвоздева, О.Н. Функциональные материалы с эффектом памяти формы / О.Н. Гвоздева, М.Ю. Коллеров, Д.Е. Гусев. – М.: ООО «Научно-издательский центр ИНФРА-М», 2016. – 140 с.

24. Гинекология / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1000 с.
25. Гинекология : национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1072 с.
26. Гинекология : новейший справочник / под ред. Л.А. Сулопарова. – Москва : Эксмо ; Санкт-Петербург : Сова, 2004. – 688 с.
27. Гинекология : учебник / под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 480 с.
28. Гинекология по Эмилю Новаку / под ред. Дж. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. – Москва : Практика, 2002. – 896 с.
29. Гирин, С.В. Интегральные гематологические показатели в оценке состояния организма / С.В. Гирин, И.В. Юрченко // Биологическая терапия. – 2010. – № 4. – С. 18–21.
30. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 499 с.
31. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2015. – 336 с.
32. Грищенко, В.И. Научные основы регулирования рождаемости / В.И. Грищенко. – Киев : Здоров'я, 1983. – 205 с.
33. Гюнтер, В.Э. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / В.Э. Гюнтер, Г.Ц. Дамбаев, П.Г. Сысолятин. – Томск : Издательство Томского Университета, 1998. – 487 с.
34. Гюнтер, В.Э. Никелид титана. Медицинский материал нового поколения / В.Э. Гюнтер, В.Н. Хондоренко, Ю.Ф. Ясенчук. – Томск: изд-во МИЦ, 2006. – 296 с.
35. Давыдов, А.И. Высокие хирургические энергии в оперативной гинекологии / А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова, О.В. Чабан // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. - № 5. – С. 75-85.
36. Денисов, Б.П. Аборты в постсоветской России: есть ли основания для оптимизма? / Б.П. Денисов, В.И. Сакевич // Демографическое обозрение. –

2014. - №1. – С. 144-169.

37.Дворянинов, А.Н. Оригинальный метод профилактики ложных аневризм аорты и магистральных сосудов в реконструктивной хирургии сосудов / А.Н. Дворянинов, О.А. Ивченко, В.Э. Гюнтер // Бюллетень восточно-сибирского научного центра СО РАМН. – 2005. - № 3. – С. 46.

38.Дикке, Г.Б. От кюретки до таблетки (атрифициальный аборт: российские реалии) / Г.Б. Дикке, Л.В. Ерофеева, Е.Л. Яроцкая // StatusPraesens. – 2011. – № 1. – С. 20–24.

39.Дивакова, Т.С. Осложнения лапароскопической хирургии в гинекологической практике / Т.С. Дивакова, Л.Н. Елисеенко // Вестник ВГМУ. – 2012. - № 1. – С. 95-100.

40.Дубинская, Г.М. Принципы лабораторной диагностики в семейной медицине / Г.М. Дубинская // Лабораторная диагностика. – 2003. – № 4. – С. 66–68.

41.Дуда, В.И. Оперативная гинекология: учебное пособие / В.И. Дуда. – Минск : Интерпрессервис ; Книжный дом, 2003. – 576 с.

42.Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.http://conventions.coe.int>.

43.Ерофеева, Л.В. Профилактика повторного аборта / Л.В. Ерофеева // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2010. – № 2. – С. 3–10.

44.Женская консультация : руководство / под ред. В.Е. Радзинского. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 472 с.

45.Захарова, Т.Г. Контрацепция как основной метод планирования семьи в работе семейного врача / Т.Г. Захарова // Земский врач. – 2015. - № 3. – С. 5-11.

46.Ивченко, О.А. Оценка эффективности ликвидации рефлюкса крови конструкцией из никелида титана по глубокой венозной системе / О.А.

- Ивченко, А.О. Ивченко // Актуальные вопросы сосудистой хирургии: материалы X международной конференции. – Барнаул, 2011. – С. 21-23.
- 47.Илюшенов, В.Н. ИК-термографический анализ динамических температурных полей в костной ткани при ее контакте с охлажденными фиксаторами с памятью формы / В.Н. Илюшенов, В.П. Вавилов, В.В. Ширяев // Известия томского политехнического университета. – 2005. - № 2. – С. 64-67.
- 48.Инструменты и приборы для малоинвазивной хирургии / под ред. С.И. Емельянова, И.В. Федорова. – Санкт-Петербург : Человек, 2004. – 144 с.
- 49.Казанин К.С. Хирургическое лечение переломов плюсневых костей (клинико-экспериментальное исследование) : дис.... канд. мед. наук / К.С. Казанин. – Кемерово, 2006. – 91 с.
- 50.Кальф-Калиф, Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я.Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31–35.
- 51.Каркищенко, Н.Н. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. – Москва : Профиль, 2010. – 358 с.
- 52.Карнаухов, А.Т. Использование тканевого материала из никелида титана в реконструктивной хирургии орбиты / А.Т. Карнаухов, В.Э. Гюнтер, А.А. Суфианов // Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине / под ред. В.Э. Гюнтера. – Томск: «НПП «МИЦ», 2007. – С. 161-162.
- 53.Коробейникова, Е.Л. Лабораторные животные – биомодели и тест-системы в фундаментальных и доклинических экспериментах в соответствии со стандартами надлежащей лабораторной практики (GLP) / Е.Л. Коробейникова, Е.Ф. Комарова // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2016. -№ 1. – С. 30-36.
- 54.Красильщикова, М.С. Руководство по работе с животными для сотрудников ИБХ РАН / М.С. Красильщикова, С.Г. Семушкина. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.ruslasa.ru>.

55. Краснопольский, В.И. Оперативная гинекология / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 320 с.
56. Кузнецова, И.В. Плановая контрацепция – простой путь к снижению распространенности аборта / И.В. Кузнецова // StatusPraesens. – 2011. – № 1. – С. 34–39.
57. Кузьменко, И.И. Хирургическое лечение грыж передней брюшной стенки с применением материалов с памятью формы : дис. ... канд. мед. наук / И.И. Кузьменко. – Иркутск, 2004. – 93 с.
58. Кулаков, В.И. Медико-консультативная помощь при искусственном аборте / В.И. Кулаков, Е.М. Вихляева, И.С. Савельева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 112 с.
59. Кулаков, В.И. Оперативная гинекология – хирургические энергии: Руководство / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян, О.А. Мынбаев. – М.: Медицина, Антидор, 2000. – 860 с.
60. Кулаков, В.И. Планирование семьи в России: идеология и стратегия / В.И. Кулаков // Планирование семьи. – 1997. – № 1. – С. 8–14.
61. Куценко, И.Г. Пластика дефектов ректовагинальной перегородки пористым никелидом титана : дис. ... канд. мед. наук / И.Г. Куценко. – Томск, 1995. – 118 с.
62. Лаздан, Г. Аборты в странах Европы: десять лет после конференции в Каире / Г. Лаздан // Европейский журнал по репродуктивному и сексуальному здоровью. – 2005. – № 59. – С. 4–7.
63. Лаврова, Д.И. Социально-гигиенические особенности женщин, идущих на медицинский аборт в условиях мегаполиса / Д.И. Лаврова, А.В. Романенко, А.А. Бубновская // Клинический опыт двадцатки. – 2014. – № 4. – С. 6-11.
64. Ланшаков, В.А. Хирургическое лечение разрывов ахиллова сухожилия с использованием сетчатых имплантатов из никелида титана / В.А. Ланшаков, В.Э. Гюнтер, А.А. Панов // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 3. – С. 38-41.

- 65.Ласачко, С.А. Профилактика возможных осложнений и реабилитация женщин после медицинского аборта / С.А. Ласачко, Н.В. Шудрикова // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013 - № 3. – С. 100-104.
- 66.Липатов, И.С. Вопросы контрацепции / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков. – Самара: Изд-во ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», 2014. – С. 11-17.
- 67.Савельева, Г.М. Лапароскопия в гинекологии / Г.М. Савельева, И.В. Федоров. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. – 325 с.
- 68.Мануилова, И.А. Современные контрацептивные средства / И.А. Мануилова. – Москва : Медицина, 1993. – 200 с.
- 69.Марков, А.А. Клинико-экспериментальные аспекты остеосинтеза и его сравнение с эндопротезированием при переломах шейки бедра у больных пожилого и старческого возраста: автореф. дис. канд. мед. наук / А.А. Марков. – Курган, 2010. – 21 с.
- 70.Мастицкий, С.Э. Методическое пособие по использованию программы Statistica при обработке данных биологических исследований / С.Э. Мастицкий. – Мн.: РУП «Институт рыбного хозяйства», 2009. – 76 с.
- 71.Матвеев, А.И. Особенности лечения высоких переломов мышечковых отростков нижней челюсти / А.И. Матвеев, А.А. Левенец, А.А. Чучунов // Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине / под ред. В.Э. Гюнтера. – Томск: Изд-во «НПП «МИЦ», 2007. – С. 181-183.
- 72.Матвеева, Н.В. Влияние эндохирургического коагулирующего воздействия на овариальный резерв / Н.В. Матвеева, А.Э. Тер-Овакимян // Доктор.ру. – 2013. - №1. – С. 18-20.
- 73.Матешук, В.П. Наш опыт применения однорядных шелковых швов с узелками со стороны слизистой / В.П. Матешук // Сборник трудов Ярославского мединститута. - Ярославль, 1957 – Т. 15. – С. 272—294.
- 74.Мендрина, Г.И. Некоторые методы статистической обработки и анализа результатов научных исследований: учебно-методическое пособие / Г.И. Мендрина, С.М. Хлынин – Томск: СибГМУ, 2004. - 62 с.

- 75.Моторина, Л.Л. Добровольная хирургическая стерилизация в послеродовом периоде как метод профилактики нежелательной беременности и сохранения здоровья женщин : дис. ... канд. мед. наук / Л.Л. Моторина. – Иваново, 1999. – 119 с.
- 76.Мухамадиева, С.М. Оценка медицинских услуг при оказании контрацептивной помощи / С.М. Мухамадиева // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2013. - № 4. – С. 15-18.
- 77.Насимова, Н.Р. Добровольная хирургическая контрацепция женщин репродуктивного возраста, страдающих пролапсом тазовых органов / Н.Р. Насимова // Наука и мир. – 2015. - № 1. – С. 95-97.
- 78.«Об утверждении правил лабораторной практики»: приказ Минздравсоцразвития России №708н от 23.08.2010г. // Российская газета. - 2010. - № 5319. – С.22-24.
- 79.Островский, В.К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В.К. Островский, А.В. Машенко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50–53.
- 80.Паськов, Р.В. Хирургическое лечение повреждений грудных и поясничных позвонков с использованием минимально инвазивных и эндоскопических методов : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Р.В. Паськов. – Курган, 2014. – 48 с.
- 81.Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.
- 82.Плотников, В.В. Применение устройств из никелида титана в малоинвазивной онкоколопроктологии / В.В. Плотников, В.В. Спирев, Ю.Б. Чинарев // Сибирский онкологический журнал. – 2008. - № 2. – С. 80-83.
- 83.Плотко, Е.Э. Может ли хирургический аборт быть безопасным? / Е.Э. Плотко // Уральский медицинский журнал. – 2011. - № 4. – С.103-106.
- 84.Практическая гинекология (Клинические лекции) / под ред. В.И. Кулакова,

- В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 720 с.
85. Подпрудников, Ю.В. Хрестоматия фармацевтического качества / Ю.В. Подпрудников, А.С. Немченко, Л.Н. Андрюкова. – М.: Группа Ремедиум, 2015. – 432 с.
86. Практическая гинекология с неотложными состояниями / под ред. В.К. Лихачева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2013. – 840 с.
87. Прилепская, В.Н. От аборта к сохранению репродуктивного здоровья: новое в контрацепции / В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова // Фарматека. – 2013. - № 12. – С. 46-49.
88. Пропедевтика эндоскопической хирургии в гинекологии / под ред. И.Б. Манухина. – М.: Династия, 2003. – 58 с.
89. Радкевич, А.А. Эндопротезирование головки нижней челюсти с использованием имплантатов из никелида титана / А.А. Радкевич, А.А. Гантимуров, В.Э. Гюнтер // Имплантаты с памятью формы. – 2015. - № 2. – С. 45-51.
90. Резаева, Н.А. Формирование запирающего аппарата нижнего сегмента матки у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трансабдоминальной трахелэктомии / Н.А. Резаева, А.Л. Чернышова // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2015. - № 42. – С. 52-59.
91. Ренессанс внутриматочной контрацепции: информационный бюллетень / М.И. Лебедева, О.Д. Руднева, С.А. Маклецова // под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. – 24 с.
92. Репродуктивные планы: сохранить и приумножить потенциал. Итоги встречи российских врачей с руководством Европейского общества гинекологов и Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (Москва, 12-13 марта 2013 года) / Т.С. Рябинкина, Х.Ю. Симоновская, С.А. Маклецова. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. – 24 с.
93. Романовская, О.В. Правовое регулирование медицинской стерилизации / О.В. Романовская // Гражданин и право. – 2015. - № 1. – С.23-37.

94. Романовская, О.В. Правовое регулирование медицинской стерилизации в Российской Федерации / О.В. Романовская, О.В. Безрукова // Наука. Общество. Государство – 2014. - № 2(6). – С.69-79.
95. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 1056 с.
96. Руководство по контрацепции / под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 400 с.
97. Савельева, Г.М. Лапароскопия в гинекологии / Г.М. Савельева, И.В. Федоров. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2000. – 325 с.
98. Савельева, И.С. Аборт и контрацепция: контрастный выбор / И.С. Савельева // StatusPraesens. – 2011. – № 3. – С. 81–84.
99. Савицкий, Г.А. Минилапаротомия в современной гинекологической практике / Г.А. Савицкий, Н.Н. Волков // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 6–7.
100. Самарцев, В.И. Морфологическая структура стенки маточной трубы на различных расстояниях от зоны лигирования / В.И. Самарцев // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2002. – № 1. – С. 70–73.
101. Седов, В.М. Осложнения в лапароскопической хирургии и их профилактика / В.М. Седов, В.В. Стрижелецкий. – СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2002. – 180 с.
102. Сергеев, К.С. Хирургическая стабилизация переломов нижних грудных и поясничных позвонков / К.С. Сергеев, М.Ф. Дуров, В.И. Кучерюк – Тюмень: ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия, 2005. – 194 с.
103. Силантьева, Е.С. Зачем отказываться от эффективного? Реабилитация после аборта: цели, средства, возможности / Е.С. Силантьева, Е.И. Спиридонова, Ю.Ю. Кутакова // StatusPraesens. – 2011. – № 3. – С. 103–106.
104. Смирнов, А.К. Лечение и профилактика рубцовых стенозов пищевода и

- желудка после химических ожогов у детей: дис. д-ра. мед. наук / А.К. Смирнов. – Барнаул, 2009. – 161 с.
105. Спирев, В.В. Разработка и применение компрессионных тонко-толстокишечных анастомозов в хирургии ободочной кишки (экспериментально-клиническое исследование) : дис.... д-ра. мед. наук / В.В. Спирев. – Тюмень, 2009. – 219 с.
106. Сперанский, И.И. Общий анализ крови — все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / И.И. Сперанский, Г.Е. Самойленко // Здоровье Украины. – 2009. – № 6. – С. 51–57.
107. Стрижаков, А.Н. Малоинвазивная хирургия в гинекологии / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева. – М.: Медицина, 2001. – 221 с.
108. Сысолятин, П.Г. Новые технологии в челюстно-лицевой хирургии на основе сверхэластичных материалов и имплантатов с памятью формы / П.Г. Сысолятин, В.Э. Гюнтер, В.Н. Хондоренко – Томск : STT, 2001. – 290 с.
109. Ткаченко, Л.В. Основные пути профилактики абортот и их осложнений / Л.В. Ткаченко, Ю.Б. Исаева // Материалы IX всероссийского научного форума «Мать и дитя» / [отв. ред. Г.Т. Сухих]. – Москва, 2007. – С. 538.
110. Топольницкий, Е.Б. Реконструктивно-восстановительные вмешательства в торакальной хирургии с использованием имплантатов из никелида титана / Е.Б. Топольницкий, Г.Ц. Дамбаев, Н.А. Шефер // Бюллетень восточно-сибирского научного центра СО РАМН. – 2013. - № 5 – С. 17-21.
111. Тотчиев, Г.Ф. Свобода контрацептивного выбора. Золотосодержащие внутриматочные средства – новые возможности безгормональной контрацепции / Г.Ф. Тотчиев, С.А. Маклецова, Р.В. Аветисян // StatusPraesens. – 2011. – № 2. – С. 77–84.
112. Уилисс, К.Р. Атлас тазовой хирургии / К.Р. Уилисс. – М.: Медицинская литература, 1999. – 540 с.

113. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии / под ред. Э. Мерца. – М.: Медпресс-информ, 2011. – 360 с.
114. Унанян, А.Л. Постабортная реабилитация: теоретические и практические аспекты / А.Л. Унанян, С.Э. Аракелов, Т.Д. Гуриев // Медицинский совет. – 2014. - № 9. – С. 26-29.
115. Универсальное руководство по контрацепции / под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 400 с.
116. Федеральный закон об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации №323 от 21.11.2011г. // Рос. газ. – 2011. – 23 нояб. – С.1.
117. Федоров, И.В. Электрохирургия в лапароскопии / И.В. Федоров, В.Я. Попов. – М.: Триада-Х. – 70 с.
118. Федоров, И.В. Практическое использование энергии и осложнения ее применения в хирургии (обзор литературы) / И.В. Федоров // Приволжский онкологический вестник. – 2013. - № 4. – С. 56-65.
119. Феофилов, И.В. Никелид-титановые технологии в малоинвазивной хирургии почки и верхних мочевыводящих путей / И.В. Феофилов // Урология. – 2015. - № 4. – С. 33-38.
120. Фролова, О.Г. Аборт (медико-социальные аспекты) / О.Г. Фролова, В.Ф. Волгина, И.А. Жирова. – М.: «Триада-Х», 2003. – 160 с.
121. Халафян, А.А. Statistica 6.0. Статистический анализ данных / А.А. Халафян. – М.: «Бином-Пресс», 2007. - 512 с.
121. Хенеган, К. Доказательная медицина. Карманный справочник / К. Хенеган, Д. Баденоч. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 144 с.
123. Хирш, Х.А. Оперативная гинекология / Х.А. Хирш, О. Кезер, Ф.А. Икле. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 656 с.
124. Хитрихеев, В.Е. Особенности изменения функционального состояния желудочно-кишечного тракта при различных видах пластики пищевода : автореф. дис....канд. мед. наук / В.Е. Хитрихеев. – Томск, 2003. – 40 с.
125. Холматов, Д.И. Имплантаты с памятью формы и опыт их применения в оториноларингологии / Д.И. Холматов, А.Н. Шакиров, М.М. Акбаров //

Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине / под ред. В.Э. Гюнтера. – Томск: «НПП «МИЦ», 2007. – С. 76-77.

126. Чернышова, А.Л. Формирование запирающего аппарата нижнего сегмента матки у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трансабдоминальной трахелэктомии / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, В.Э. Гюнтер, Т.Л. Чекалкин // Сибирский онкологический журнал. – 2014. - № 5. – С. 39-44.

127. Чернявский, И.Я. Устройство для искусственного прерывания беременности / И.Я. Чернявский, В.Э. Гюнтер, О.В. Чернявская // Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине / под ред. В.Э. Гюнтера. – Томск: ИПФ; Изд-во НТЛ, 2004. – С. 190-192.

128. Шакиров, М.М. Новые технологии в хирургии очаговых поражений печени с использованием имплантатов из никелида титана (экспериментальное исследование): автореф. дис. канд. мед. наук / М.М. Шакиров. – Новосибирск, 2010. – 26 с.

129. Шаповалова, Ю.А. Современные электрохирургические методики гемостаза в лапароскопической хирургии (обзор литературы) / Ю.А. Шаповалова // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. - № 3. – С. 415-418.

130. Шарапова Е.И. Репродуктивное здоровье женщин России: состояние, тенденции и система мер по его улучшению : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.И. Шарапова. – Москва, 1998. – 46 с.

131. Шкуратов, С.И. Диагностика и лечение поликистоза почек : методическое пособие / С.И. Шкуратов, В.Э. Гюнтер, В.И. Исаенко. – Новосибирск ; Томск : МИЦ, 2005. – 58 с.

132. Штофин, С.Г. Методы хирургического лечения и профилактики рубцовых поражений в панкреатобилиарной хирургии / С.Г. Штофин, В.В. Анищенко, Г.С. Штофин, В.Э. Гюнтер // Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине / под ред. В.Э. Гюнтера. – Томск: «НПП «МИЦ»,

2007. – С. 29-30.

133.Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней / под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М.: ПАНТОРИ, 2000. - 709 с.

134.Юсупова, А.Н. Аборты в России / А.Н. Юсупова. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 208 с.

135.Becner, A. Regret following female sterilization in Slovenia / A. Becner, A.B. Turkanovic, I. But // *Gynecology & obstetrics*. – 2015. - Vol.130, №1. – P. 45-48.

136.Bertolli, A. Gendered divisions of fertility work: socioeconomic predictors of female versus male sterilization / A.Bertolli // *Journal of marriage and family*. – 2013. – Vol.75, №1. – P. 13-25.

137.Bhiwandiwalla, P.P. Long-term effects of female sterilization on menstrual patterns / P.P. Bhiwanddiwala // *Gynecology&Obstetrics*. – 2000. – Vol.6 –P.684-694.

138.Carmona, F. Effect of tubal sterilization on ovarian follicular reserve and function. / F. Carmona, P. Cristobal, R. Casamitjana // *American journal of obstetrics and gynecology*. - 2003. – Vol.189. – P. 447-452.

139.Castellsague, X. Tubal sterilization and the risk of endometrial cancer / X. Castellsague, W.D. Thompson, R. Dubrow // *Int. J. Cancer*. – 1996. – Vol. 65, № 5. – P. 607–612.

140.Cevrioglu, A.S. Examination of changes caused by tubal sterilization in ovarian hormone secretion and uterine and ovarian artery blood flow rates. / A.S. Cervioglu, B. Degirmenci, M. Acar // *Contraception*. – 2004. – Vol. 70, № 6. – P. 467–473.

141.Chandra, A. Fertility, family planning, and reproductive health of U.S. women: Data from the 2002 National Survey of Family Growth National Center for Health Statics. / *Vital. Health Stat*. – 2005. - P. 1-20.

142.Cibula, D. Underlying mechanismus of ovarian cancer risk reduction after tubal ligation. / D. Cibula, M. Widschwendter, M. Zikan // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2011. – Vol.90, №6. – P. 559-563.

143. *Contraceptive Technology / Russian international Edition*. Copyright by Bridging The Gap Communications Inc. – 1994. – P. 219-250.
144. Curtis, K.M. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis / K.M. Curtis, S.D. Hillis, P.A. Marchbanks, H.B. Peterson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 187 (3). – P. 543-544.
145. Two randomized controlled trials comparing the Hulka and Filshie clips for tubal sterilization / R. Dominik, D. Gates, D. Sokal // *Contraception*. – 2000. – Vol. 4. – P. 169–175.
146. Duran, B. Histopathological changes in ovary and endometrium after tubal ligation: a rat model / B. Duran, N. Demirkoprulu, T. Guvenal // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2003. – Vol. 82, № 3. – P. 220-224.
147. Tubal sterilization in relation to breast cancer risk. / A.H. Eliassen, G.A. Colditz, B. Rosner, S.E. Hankinson. // *Int. J. Cancer*. – 2006. – Vol. 118, N 8. – P. 2026–2030.
148. Filshie, G.M. The titanium-silicone rubber clip for female sterilization / G. M. Filshie // *British journal of obstetrics and gynaecology*. – 1981. – Vol. 88. – № 6. – P. 655-662.
149. Filshie, G.M. The Filshie clip / G.M. Filshie, D.A. Van Lith, L.G. Keith // Chicago: Year Book Medical Publishers. – 1983. – P. 115-123.
150. Filshie, G. Day case sterilization with the Filshie clip in Nottingham. 10 year follow up study: the first 200 cases. / G. Filshie, K. Helson, S. Teper. // 7th Annual Meeting of the International Society for Gynecologic Endoscopy. / Monduzzi Editore International Proceedings Division. – Bologna, 1998. - P. 145-158.
151. Fox, K.M. : Is tubal ligation a risk factor for low bone density and increased risk of fracture? / K.M. Fox, S.R. Cummings // *American journal of obstetrics & gynaecology*. – 1995. – Vol. 172. – P. 101-105.
152. Garrud, G.M. Elective female sterilisation: a survey of UK gynaecologist's practices. / G.M. Garrud, C. Sheard, M. Filshie // *CME Bulletin Gynaecology*. - 2000. – Vol. 2. – P. 13-17.

153. Tubal sterilization and breast cancer incidence: results from the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort and Meta-Analysis. / M.M. Gaudet, A.V. Patel, J. Sun et al. // *Am. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 177, N 6. – P. 492–499.
154. Genc, M. Adenomyosis and accompanying gynecological pathologies / M. Genc, B. Genc, H. Cengiz // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2015. – Vol. 291 (4). – P. 877-881.
155. Gentile, G.P. Is there any evidence for a posttubal sterilization syndrome? / G.P. Gentile, S.C. Kaufman, D.W. Helbig // *Fertil. Steril.* – 1998. – Vol. 69. – P. 179–186.
156. Hormone levels before and after tubal sterilization / G.P. Gentile, D.W. Helbig, H. Zacur // *Westhoff. Contraception.* – 2006. – Vol. 73. – P. 507-511.
157. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say, D. Chou, A. Gemmill // *Lancet Glob Health.* – 2014. – Vol. 5. – P. 323-333.
158. Greene, A. Validity of self-reported hysterectomy and tubal sterilisation. The Survey of Women's Health Study Group. / A. Greene, D. Purdie, C. Bain // *Aust. N. Z. J. Public Health.* – 1997. – Vol. 21, №3. – P. 337-340.
159. Grimes, D.A. Primary prevention of gynecologic cancers. / D.A. Grimes, K.E. Economy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – Vol. 172, N 1. – P. 227–235.
160. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Research Council, National Academy Press, 2011 [Electronic resource]. - Access mode: [http:// www. grants.nih.gov](http://www.grants.nih.gov).
161. Hulka, J.F. Studies in simpler tuboocclusion methods / J.F. Hulka // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1975. – Vol. 122. – P. 137–347.
162. Hunter de Bessa, G. Choosing sterilization in Brazil / G. Hunter de Bessa // *Anthropology News.* – 2005. – 15 Jan. – P. 14-18.
163. Iversen, L. Tubal sterilization, all-cause death, and cancer among women in the United Kingdom: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. / L. Iversen, P.C. Hannaford, A.M. Elliott. // *American journal of obstetrics and gynecology.* - 2007. – Vol. 196, №5. – P. 447-448.

164. Jacobstein, R. Lessons from the recent rise in use of female sterilization in Malawi / R. Jacobstein // *Studies in Family Planning*. – 2013. – Vol. 44, № 1. – P.85-95.
165. Joshi, R. Global trends in use of long-acting reversible and permanent methods of contraception: seeking a balance / R. Joshi, S. Khadilkar, M. Patel // *Gynecology & obstetrics*. – 2015. - Vol. 131. – P.60-63.
166. Kaplan, L.A. *Clinical Chemistry: theory, analysis, and correlation* / L.A. Kaplan, A.J. Pesce. - 2004. - St. Louis, C. V. Mosby. - 1476 p.
167. Hormonal and ovarian stromal blood supply changes after laparoscopic tubal sterilization: a prospective controlled study / S. Kelekci, B. Yilmaz, Y. Yakut // *Contraception*. – 2006. – Vol. 73, N 3. – P. 279–283.
168. Kjaer, S.K. Tubal sterilization and risk of ovarian, endometrial and cervical cancer. A Danish population-based follow-up study of more than 65 000 sterilized women. / S.K. Kjaer, L. Mellekjaer, L.A. Brinton // *International journal of epidemiology*. – 2004. –Vol.33, №3. - P. 596-602.
169. Koetsawang, S. Long-term follow-up of laparoscopic sterilization by electrocoagulation, the Hulka clip and the tubal ring / S. Koetsawang, D.S. Gates, S. Suwanichati // *Contraception*. – 1990. – Vol. 41, N 1. – P. 9–18.
170. Randomized trial to compare perioperative outcomes of Filshie clip vs. Pomeroy technique for postpartum and intraoperative cesarean tubal sterilization: a pilot study / B.A. Kohaut, B.L. Musselman, L. Sanchez-Ramos // *Contraception*. – 2004. – Vol. 69, N 4. – P. 267–270.
171. Korula, G., Mohan, S.K., Prathap, Th. Minimally invasive versus open surgery for reversal of tubal sterilization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art CD009174. DOI: 10.1002/14651858.CD009174.pub2.
172. Kovacs, G.T. Female sterilisations with Filshie clips: what is the risk failure? A retrospective survey of 30,000 applications. / G.T. Kovacs, A.J. Krins. // *The journal of family planning and reproductive health care*. – 2002. – Vol.28, №1. – P. 34-35.
173. Kulier, R. Minilaparotomy and endoscopic techniques for tubal sterilization /

- R. Kulier, M. Boulvain, D.M. Walker // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD001328. DOI: 10.1002/14651858.CD001328.pub2.
174. Lawrie T.A., Nardin J.M., Kulier R. Techniques for the interruption of tubal patency for female sterilization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No: CD003034. DOI: 10.1002/ 14651858. CD003034.pub2.
175. Lawrie T.A., Nardin J.M., Kulier R. Techniques for the interruption of tubal patency for female sterilization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art CD003034. DOI: 10.1002/ 14651858. CD003034.pub4.
176. Lebech, M. Laparoscopic sterilization in women using Filshie clips / M. Lebech, L. Schierup // *Ugeskr. Laeger.* – 1989. – Vol. 151, N 28. – P. 1809–1811.
177. March, Ch. M. Female tubal sterilization. Traditional and research methods / Ch. M. March, D. Shoupe // *The Handbook of Contraception (current clinical practice)* / Humana Press, 2006. – P. 205-233.
178. Male and female sterilization. Evidence-based clinical guideline – UK, London: RCOG, 2014. – 115 p.
179. Male and female sterilization. Clinical effectiveness unit (FSRH) – UK, London: FSCHE, 2014. – 69 p.
180. Mao, J. Safety and efficacy of hysteroscopic sterilization compared with laparoscopic sterilization: an observational cohort study / S. Pfeifer, P. Schlegel // *BMJ.* – 2015. - Vol. 351 — P. 51- 62.
181. Tubal ligation does not affect hormonal changes during the early menopausal transition / D.B. Nelson, M.D. Sammel, E.W. Freeman // *Contraception.* – 2005. – Vol. 71. – P. 104–110.
182. Ness, R.B. Contraception methods, beyond oral contraceptives and tubal ligation, and risk of ovarian cancer. / R. Ness, R.C. Dodge, R.P. Edwards // *Annals of epidemiology.* - 2011. –Vol.21, №3. – P. 188-196.
183. Olibo, N. Pomeroy technique or Filshie clips for postpartum sterilisation? Retrospective study on comparison between Pomeroy procedure and Filshie clips

- for a tubal occlusion at the time of Caesarean section / N. Oliybo, V. Revicky, R. Udeh // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2010. – Vol. 6. – P. 1073–1075.
184. The risk of ectopic pregnancy after tubal sterilization. U.S. Collaborative Review of Sterilization Working Group / H.B. Peterson, Z. Xia, J.M. Hughes // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 11. – P. 762–767.
185. Pedersen, W. Abortion and depression: a population-based longitudinal study of young women / W. Pedersen // *Scand. J. Public. Health.* – 2008. – Vol. 36 (4) – P. 424-428.
186. Peterson, H.B. The risk of menstrual abnormalities after tubal sterilization. U.S. Collaborative Review of Sterilization Working Group. / H.B. Peterson, G. Jeng, S.G. Folger // *The New England journal of medicine.* – 2000. – Vol. 343, №23. – P. 1681-1687.
187. Potter, J.E. Frustrated demand for sterilization among low-income Latinas in El Paso, Texas / J.E. Potter // *Perspectives on Sexual and Reproductive Health.* – 2012. – Vol. 44, № 4. – P. 228-235.
188. Press, D.J. Breast cancer risk and ovariectomy, hysterectomy, and tubal sterilization in the women's contraceptive and reproductive experiences study. /D.J. Press, J. Sullivan-Halley, G. Ursin // *American journal of epidemiology.* – 2011. – Vol. 173, №1. – P. 38-47.
189. Reardon, D.C. Abortion and mental health: findings from the national comorbidity survey-replication / D.C. Reardon // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 123 (6) – P. 1354-1355.
190. Rice, M.S. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis. / M.S. Rice, M.A. Murphy, S.S. Tworoger // *J. Ovarian Res.* – 2012. – Vol. 15, №5. doi: 10.1186/1757-2215-5-13
191. Richie, C. Voluntary sterilization for childfree women: understanding patient profiles, evaluating accessibility, examining legislation // *The Hastings center report.* – 2013. - №6. – P. 36-44.

- 192.Riska, A. Parity, tubal sterilization, hysterectomy and risk of primary fallopian tube carcinoma in Finland, 1975-2004. / A. Riska, R. Sund, E. Pukkala // *Int. J. Cancer.* – 2007. – Vol.120, №6. – P.1351-1354.
- 193.Rodriguez, M.I. Postpartum sterilization with the titanium clip: a systematic review. / M.I. Rodrigues, A.B. Edelman, N. Kapp. // *Obstet. Gynecol.* -2011. – Vol.118, №1. –P. 143-147.
- 194.Rodriguez, M. I. Comparative efficacy of postpartum sterilisation with the titanium clip versus partial salpingectomy: a randomised controlled trial. / M.I. Rodriguez, A. Seuc, D.C. Sokal // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* – 2013. – Vol. 120, №1. – P.108-112.
- 195.Shain, R.N. Impact of tubal sterilization and vasectomy on female marital sexuality: results of a controlled longitudinal study / R.N. Shain, W.B. Miller, A.E. Holden // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1991. – Vol. 164, N 3. – P. 763–771.
- 196.Say, L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say // *Lancet Global Health.* – 2014.-Vol. 2, № 6. - <http://dx.doi.org>
- 197.Smith, A. Are sexual problems more common in women who have had a tubal ligation? A population- based study of Australian women. / A. Smith, A. Lyons, J. Ferris // *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2010117(4):463-468.
- 198.Suckow, M.A. The laboratory rabbit / M.A. Suckow, V. Schroeder, F. A. Douglas. - CRC Press, 2010. – 26 p.
- 199.Bulent Tiras, M. The changes in ovarian hormone levels and ovarian artery blood flow rate after laparoscopic tubal sterilization / M. Bulent Tiras, V. Noyan, H. Ozdimir // *Eur. J Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2001.- Vol. 99. – P. 186
- 200.Varma, R. Minimizing the risk of sterilization failure: an evidence-based approach / R. Varma, J.K. Gupta / *Complications in gynecological surgery* // Springer, 2008. – P. 106-126.
- 201.Visvanathan, N. Tubal ligation, menstrual changes and menopausal symptoms / N. Visvanathan, G. Wyshak // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2002. – P. 264–269.

202. Yoon, I.B. A preliminary and intermediate report on a new laparoscopic tubal ring procedure / I.B. Yoon, T.M. King // J. Reprod. Med. – 1975. – Vol. 15. – P. 54–56.

203. Zhang, X-J. Current status of contraceptive use among rural married women in Anhui Province of China / X-J. Zhang, G-Y. Wang, Q. Shen // International Journal of Obstetrics & Gynaecology. – 2009. – Vol.116, № 12. – P.1640-1645.