

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и
младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Рощина Мария Олеговна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С
СОЧЕТАННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЭНДОМЕТРИЯ И МИОМЕТРИЯ ПРИ
ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Башмакова Надежда Васильевна

Уфа - 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	9
1.1. Основные аспекты этиологии и патогенеза гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки.	9
1.2. Исследование рецепторного аппарата и маркера пролиферации Ki-67 при гиперпластических процессах матки.....	15
1.3. Роль эмболизации маточных артерий в лечении сочетанных заболеваний матки	21
1.4. Ведение пациенток с сочетанной патологией эндо- и миометрия как дискуссионный вопрос	27
Глава 2. Материалы и методы исследования	29
2.1. Дизайн исследования.....	29
2.2. Методы исследования	31
2.3. Статистическая обработка материала.....	36
Глава 3. Результаты пред- и послеоперационного обследования больных	37
3.1. Клиническая характеристика больных	37
3.2. Результаты клинико-лабораторного и инструментального преоперационного обследования	44
3.3. Проведение рентгенэндоваскулярной эмболизации маточных артерий	54
3.4. Постэмболизационный синдром	57
Глава 4. Оценка эффективности проведения ЭМА и состояния эндометрия	64
4.1. Оценка степени регресса клинических симптомов и размера узлов миомы после проведения ЭМА.....	64
4.2 Результаты исследования экспрессии рецепторов половых гормонов до и после ЭМА	83
4.2.1. Результаты иммуногистохимического исследования до ЭМА.....	83
4.2.2. Результаты иммуногистохимического исследования рецепторного статуса после ЭМА.....	87
4.2.3. Анализ изменений рецепторного статуса до и после ЭМА	91
4.2.4. Корреляционный анализ	94

4.3. Результаты исследования экспрессии маркера пролиферации Ki-67	96
4.3.1. Результаты иммуногистохимического исследования до ЭМА.....	96
4.3.2. Результаты иммуногистохимического исследования после ЭМА	98
4.3.3. Описание результатов корреляционного анализа значений маркера пролиферации до и после ЭМА	100
4.4. Решающее правило прогнозирования формирования гиперпластических процессов эндометрия после ЭМА	100
Глава 5. Обсуждение результатов исследования.....	103
Выводы.....	117
Практические рекомендации	118
Список сокращений	119
Список литературы	120
Приложение	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.

Доброкачественные заболевания матки – гиперплазия эндометрия, миома матки, аденомиоз – представляют актуальную проблему современной гинекологии, а их сочетание затрудняет выбор органосохраняющего лечения у женщин различных возрастных групп. Согласно мировым исследованиям миома матки встречается у 20% женщин старше 30 лет и более чем у 40% женщин старше 40 лет [1,40,59,68,104,114]. Распространенность гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) увеличивается с возрастом, составляя от 6% среди женщин репродуктивного возраста до 15-20% среди женщин в перименопаузе [95]. ГПЭ сочетаются с миомой и эндометриозом матки в 25,4-85% случаев, нередко приводя к полной потере репродуктивных возможностей и даже необходимости радикального оперативного лечения [47,67,122]. Клинические проявления миомы во многом зависят и определяются формой патологии эндометрия, а высокая частота сочетания гиперпластических процессов предполагает сходство патогенетических звеньев формирования данной патологии. В последнее время проявлен значительный интерес к пониманию системного характера формирования ГПЭ, миомы матки, поиску оптимизации лечебной тактики ведения комбинированной доброкачественной патологии матки [61,78,149].

Основное внимание уделяется поиску новых информативных диагностических маркеров, исходя из патогенетической роли гиперэстрогении, активации неоангиогенеза, дисбаланса процессов пролиферации и апоптоза. На сегодняшний момент в качестве прогностических критериев рассматривается широкий спектр показателей, связанных с разными звеньями патогенеза ГПЭ, однако для практического применения актуально было бы создание прогностического критерия развития патологии на основе наиболее значимых предикторов [81,85,93].

Сочетание гиперпластических процессов в одном органе, на первый взгляд, обосновывает проведение гистерэктомии, особенно малоинвазивным лапароскопическим способом [65]. Однако после 2000 г. актуальным стал вопрос о чрезмерной распространенности радикальной тактики (до 90%) при доброкачественной патологии даже у женщин репродуктивного возраста [54,79]. При этом в послеоперационном периоде неизбежно развивается постгистерэктомический синдром,

преждевременные менопаузальные нарушения, необходимость использования заместительной гормональной терапии [7,21,125].

Альтернативой хирургическому лечению в настоящее время становится эмболизация маточных артерий (ЭМА) – современный высокоэффективный органосохраняющий метод, широко используемый в лечении миомы матки как за рубежом [117,118,127], так и в России [17,30,59,71,79,83]. Несмотря на более чем 20-летний опыт применения ЭМА для лечения миомы матки, некоторые аспекты постэмболизационного периода до сих пор остаются спорными, с зачастую диаметрально противоположными точками зрения оппонентов [2,17,37]. В частности, влияние ЭМА на сочетанные гиперпластические процессы эндо- и миометрия и методы дальнейшей их коррекции. Отсутствие однозначных данных о влиянии процедуры эмболизации на механизмы развития гиперплазии эндометрия, являющейся наиболее частым «спутником» миомы, приводят к разногласиям между гинекологами о необходимости назначения дополнительного медикаментозного лечения: от 100% доэмболизационной гормональной терапии гестагенами (дюфастон, оргаметрил и др.) в течение 6 месяцев с контролем УЗИ до отсутствия каких-либо дополнительных мероприятий [73,83,119,124,126].

Внедрение в клиническую практику органосохраняющих оперативных вмешательств определяет необходимость раннего выявления гиперплазии всех локализаций, прогнозировании риска развития гиперпластических процессов в других органах и рецидивов, определение маркеров, являющихся предикторами развития патологической пролиферации [4,23,42,63]. Клиническая значимость подобных исследований ориентирована на оптимизацию лечебной тактики ведения пациенток с ГПЭ, в сочетании с миомой матки, и профилактику рецидивирования. В настоящее время наиболее специфичным и прогностически значимым является гистологическое исследование соскоба эндометрия, дополненное иммуногистохимическим заключением [8,18,19].

Рядом исследований установлены большое количество эстрогеновых рецепторов (ЭР) в неизмененном эндометрии фазы пролиферации и значительное их снижение при ГПЭ, либо увеличение экспрессии ЭР в железах гиперплазированного эндометрия. Уровень ЭР и прогестероновых рецепторов (ПР) рекомендуется рассматривать в соотношении ЭР/ПР с определением индекса ПР в бальной системе [33,35,49].

Определение экспрессии биомолекулярных маркеров при ГПЭ позволяет прогнозировать возможность рецидивирования и оптимизировать лечебную тактику. Выявлена сильная связь между возникновением рецидивирующей ГПЭ и уровнем экспрессии ЭР в строме и маркера пролиферации Ki-67 в эпителии желез эндометрия, что обосновывает обязательную профилактику рецидива ГПЭ у этих больных [27,160].

В настоящее время имеются лишь единичные [41,61] публикации об оценке трансформации эндометрия после ЭМА с учетом иммуногистохимических данных, в которых авторы приходят к выводу, что пациенткам с сочетанием миомы матки и ГПЭ целесообразно назначение гормональной терапии после ЭМА гестагенами или комбинированными оральными контрацептивами или проведение абляции эндометрия при реализованной репродуктивной функции.

Остается неясным, имеются ли различия во влиянии ЭМА на эндометрий в репродуктивном и перименопаузальном возрасте, не разработаны способы прогнозирования развития ГПЭ после ЭМА. Возможно ли определить пролиферативный потенциал эндометрия после ЭМА на основе иммуногистохимических параметров?

Оценка влияния ЭМА на гиперпластические процессы эндометрия и создание алгоритма ведения пациенток с сочетанной патологией в постэмболизационный период, позволит оптимизировать тактику лечения, оценить эффективность, целесообразность затрат, углубить понимание влияния ЭМА на состояние слизистой полости матки.

Цель исследования

Оптимизация тактики ведения пациенток с сочетанной доброкачественной гиперплазией эндометрия и миометрия в репродуктивном и перименопаузальном возрасте при эмболизации маточных артерий для улучшения эффективности лечения, сохранения репродуктивного и соматического здоровья.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность эмболизации маточных артерий у пациенток с сочетанной патологией эндо - и миометрия.
2. Изучить особенности течения постэмболизационного периода.
3. Провести сравнительную характеристику состояния эндометрия до и после ЭМА у пациенток с изолированной и сочетанной миомой.
4. Разработать алгоритм ведения пациенток при проведении ЭМА с учетом степени риска формирования гиперплазии эндометрия после нее.

Методология и методы исследования

Данная работа носила характер открытого пилотного проспективного когортного исследования. На первом этапе в результате проведенного комплексного обследования в исследование было включено 100 женщин с миомой матки, которым в качестве лечения планировалось проведение ЭМА. Гистологическое подтверждение гиперпластического процесса в эндометрии определяло принадлежность к основной группе, отсутствие патологии – к группе сравнения. Вторым этапом было выполнение эмболизации маточных артерий и динамическое наблюдение в течение года, в том числе иммуногистохимическое исследование через 6 мес. Комплексное обследование включало в себя клинико-anamнестические, инструментальные и лабораторные методы, результаты которых в дальнейшем были проанализированы и подвергнуты статистической обработке.

Научная новизна

Изучены возрастные особенности влияния ЭМА на рецепторный аппарат эндометрия, пролиферативная активность у пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов, а также течения постэмболизационного периода и у пациенток с исходной гиперплазией эндометрия и без нее. На основании иммуногистохимических параметров: маркера пролиферации Ki-67 в эпителии желез и строме эндометрия разработано решающее правило прогноза риска развития гиперплазии эндометрия после ЭМА по поводу миомы матки.

Практическая значимость

Оптимизирована тактика ведения пациенток с сопутствующей миоме матки доброкачественной гиперплазией эндометрия при эмболизации маточных артерий. Обоснован алгоритм ведения пациенток с ГПЭ при проведении современного малоинвазивного органосохраняющего метода лечения миомы – ЭМА.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Проведение эмболизации маточных артерий оправдано при сочетании миомы матки и доброкачественной гиперплазии эндометрия в качестве самостоятельного метода лечения.
2. Иммуногистохимическое исследование с определением маркера пролиферации Ki-67 имеет прогностическую значимость в оценке риска формирования гиперплазии эндометрия после эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки.

3. Использование алгоритма прогнозирования развития гиперпластического процесса эндометрия после ЭМА на основе учета уровня маркера пролиферации в эпителии желез и строме эндометрия у пациенток с сочетанной и изолированной миомой матки, что позволило оптимизировать применение эмболизации маточных артерий для получения устойчивого результата лечения.

Личный вклад автора. Апробация результатов

Автор принял участие в получении исходных данных, в проведении гинекологических операций (гистероскопии, кюретаже), стационарном и амбулаторном лечении пациенток, статистической обработке результатов исследования, подготовке публикаций по выполненной работе. Основные положения работы доложены на научно-практической конференции «Инновационные технологии в охране здоровья матери и ребенка», специализированной выставке «Дитя и Мама» (Екатеринбург 2012 г); на научно – практической конференции с международным участием «Нерешенные вопросы акушерства и гинекологии» (Екатеринбург 2014 г).

Внедрение результатов работы в практику здравоохранения.

Результаты исследования внедрены в работу гинекологического отделения Городской больницы 41 (г. Екатеринбург). Основные положения исследования внедрены в педагогическую практику центра образовательных технологий ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, отражающих ее основное содержание, из них 4 - в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК Минобразования и науки РФ

Структура и объем работы

Работа изложена на 138 листах машинописного текста. Диссертация состоит из введения; обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Содержит 20 таблиц, 28 рисунков. Библиографический указатель включает 181 источник, из них 95 – русских и 86 – зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные аспекты этиологии и патогенеза гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки

Гиперпластические процессы матки - миома матки, гиперплазия эндометрия и аденомиоз - представляют собой актуальную медико-социальную проблему в виду неуклонного роста заболеваемости, в совокупности конкурируя за первое место в структуре гинекологической патологии с воспалительными процессами гениталий. [1,26,31,34,88,102,104,122]. Несмотря на создание и применение различных гормональных препаратов вероятность рецидивирования и прогрессирования миомы матки, рецидивирования и малигнизации ГПЭ не снижается [40,91,139,147]. Частота встречаемости миомы матки в популяции женщин репродуктивного и перименопаузального возраста составляет 30-35%, аденомиоза – 12-25%, гиперпластических процессов эндометрия – 5-10% [8,61,78]. Сочетание этих патологических состояний (у 30 - 85% женщин) повышает риск неопластической трансформации [56,65,73,78]. Особую актуальность проблема гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы приобрела в последнее время в связи с внедрением в клиническую практику органосохраняющих оперативных вмешательств. Их применение определяет необходимость раннего выявления гиперплазии всех локализаций, прогнозирование риска их развития и рецидивирования, определение маркеров, являющихся предикторами развития патологической пролиферации [20,32,45,94,97,103].

Достижения классической эндокринологии в 20 веке привели к доминированию «дисгормональной» теории возникновения гиперпластических заболеваний, которая рассматривает главным патогенетическим фактором возникновения миомы матки и ГПЭ относительную либо абсолютную гиперэстрогению [5,6,58,120,121,137]. Однако, данные о содержании эстрогенов и прогестерона в сыворотке крови больных с миомой матки не подтверждают данную гипотезу [55,62,63,64,92,102,103].

Рубеж 20-21 веков ознаменовался лавинообразным накоплением данных о содержании различных биомолекулярных маркеров, ответственных за пролиферацию,

апоптоз, неоангиогенез, адгезию, контактное торможение, ремоделирование межклеточного матрикса при доброкачественной и злокачественной патологии матки в фенотипически измененных, неизмененных клетках, сыворотке крови [63,85,89,149,150,164,178].

На сегодняшний день не вызывает сомнения полиэтиологичность формирования миомы матки и ГПЭ. Помимо традиционной дисгормональной концепции, согласно которой выделялись гормонозависимый и автономный патогенетические варианты [3,11,31,97,106,116], в публикациях все чаще обсуждаются сообщения о значении инфекции и воспаления, а также последствий многократных «агрессивных» акушерско-гинекологических манипуляций в развитии рассматриваемой патологии [28,37,38,104,112].

Высокая частота выявления гиперпластических процессов в эндометрии у больных с миомой матки предполагает сходство патогенетических звеньев формирования сочетанной патологии эндо - и миометрия. В связи с этим были проведены исследования, результаты которых подтверждают общность основных путей патогенеза пролиферативных заболеваний матки [5,41].

Лейомиома матки – наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль половой системы женщины. Распространенность миомы матки в репродуктивном возрасте колеблется от 20 до 25%, за последние годы наблюдается рост частоты заболевания [1,40,54,79,80]. По данным Американской Ассоциации акушеров-гинекологов в настоящее время от 30 до 52% всех гистерэктомий в мире проводится по поводу миомы матки [21,122].

Согласно современным представлениям, миома матки является доброкачественным новообразованием, развивающимся из мышечной ткани и имеющим моноклональное происхождение [9]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что в развитии миомы ведущая роль принадлежит генетическим факторам. Важная роль в возникновении миомы принадлежит соматическим мутациям гладкомышечных клеток, однако хромосомные аномалии выявляются не во всех образцах, этиология и патогенез остаются недостаточно изученными [25,63,93].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что у пациенток с патологией миометрия выраженность пролиферативных изменений в слизистой оболочке матки зависит от клинико-морфологического варианта лейомиомы. В связи с этим у больных с

миомой матки может быть выявлена покоящаяся, умеренно активная и активная форма гиперплазии эндометрия, которые отличаются характером, степенью выраженности и длительностью существования патологических изменений слизистой оболочки матки [58,66,70].

Для развития опухолевых процессов в матке характерно наличие стойких патологических изменений в организме, обуславливающих пролиферацию клеток в органах репродуктивной системы одновременно и/или последовательно. Гормонально-метаболические сдвиги в организме повышают вероятность опухолевой трансформации клеток под влиянием экзогенных факторов и создают благоприятные условия для их возникновения. Развитие и регуляция гиперпластических процессов в мио- и эндометрии характеризуются определенными закономерностями. Факторы, обуславливающие образование ГПЭ, могут приводить к развитию и поддержанию пролиферативных процессов в миометрии, затем и в других органах репродуктивной системы (яичники, шейка матки) до тех пор, пока причина опухолевой трансформации не будет устранена. По-видимому, возможна ситуация, когда длительное воздействие патологических факторов: например, рост миоматозного узла, нарушение кровообращения в миоме, аденомиоз могут влиять на пролиферативную активность эндометрия. Миома матки и ГЭ являются взаимозависимыми и взаимообусловленными патологическими процессами, о чем свидетельствует частое их сочетание и общность механизмов развития. Возникновение пролиферативных изменений в матке, возможно, обусловлено воздействием сходных по направленности, но различающихся по способу патологических процессов [67]

Широко используемой в гинекологической практике является классификация ВОЗ (1994), согласно которой выделяют следующие морфологические формы ГПЭ: простая неатипичная гиперплазия эндометрия; комплексная неатипичная гиперплазия эндометрия; простая атипичная гиперплазия эндометрия; комплексная атипичная гиперплазия эндометрия; аденокарцинома [6,31,45].

Под термином «гиперплазия» подразумевают увеличение числа клеток, внутриклеточных структур и межклеточных образований вследствие усиленной функции органа или в результате патологического новообразования ткани.

Гиперплазия эндометрия - это аномально повышенная пролиферация эндометриальных желез, имеющих неправильную форму и размеры. От типичных

ановуляторных проявлений данная патология отличается, прежде всего, степенью и объемом гистологических изменений в эндометрии [4,5].

Для простой гиперплазии эндометрия характерны железы разных размеров и формы, часть из которых имеет кистозное расширение. Выстилка желез соответствует пролиферативной фазе цикла, хотя фигуры митоза крайне редки. Строма богата клетками. Такие изменения редко трансформируются в рак и чаще заканчиваются кистозной атрофией, при которой атрофичными становятся и эпителий, и строма [19,31,51].

При сложной гиперплазии увеличено количество и размеры желез. Отличительными признаками сложной гиперплазии являются извитость и тесное расположение желез. Выстилка многорядно-многослойная, но более выраженная, чем при простой гиперплазии, при которой сохранены ровные контуры просветов желез. Клеточной атипии нет, малигнизация в последующем может достигать 4% [87,88].

При атипичной гиперплазии, помимо вышеописанных изменений, обнаруживаются неправильные внутренние контуры выстилки желез. Сильно развита стратификация, что сопровождается появлением фестончатого силуэта выстилки. Выраженная атипия эпителиоцитов дополняется утратой полярного расположения клеток, гиперхроматозом некоторых ядер, более заметными ядрышками, увеличением цитоплазматического соотношения. Встречаются очень крупные эпителиоциты, фигуры митоза [39,68]. В соскобах эндометрия сложно отличить атипичную гиперплазию от высокодифференцированной аденокарциномы [42,46].

Вопрос о риске развития злокачественной трансформации ГПЭ чаще всего остается открытым [19]. По данным ряда исследований, степень риска малигнизаций различных вариантов ГПЭ определяется морфологическим состоянием эндометрия и зависит в первую очередь от выраженности клеточного атипизма, в меньшей степени, от возраста, состояния яичников, сопутствующих эндокринных заболеваний и других факторов [4,6,19,89].

По мнению ряда авторов, у 23–52% % больных с атипичной гиперплазией развивается рак эндометрия [56,76,91]. Риск трансформации типичной гиперплазии в атипичную может достигать 10,5%, а в рак эндометрия – 2% . Возникновение инвазивного рака тела матки при рецидивирующей гиперплазии эндометрия наблюдается в 20–30% случаях [46].

К факторам риска развития ГПЭ относятся: раннее менархе, поздняя менопауза, отсутствие родов, ожирение, гиперлипидемия, инсулиннезависимый сахарный диабет, нарушение менструального цикла, обусловленное ановуляцией, эндокринное бесплодие, синдром поликистозных яичников, эстрогенсекретирующие опухоли яичников, заместительная гормонотерапия в постменопаузе [5,6,14,55,77,138,181].

Одним из необходимых условий развития ГПЭ является относительная или абсолютная гиперэстрогения. Гиперэстрогения может возникать: в результате нециклического синтеза эстрогенов в яичниках; нарушений регуляции секреции эстрогенов и их метаболизма; повышенной чувствительности рецепторов эндометрия при нормальной или пониженной секреции эстрогенов; длительного лечения большими дозами эстрогенов [9,74,89,113,129,162].

У больных с гормонозависимыми новообразованиями наиболее выраженные нарушения отмечаются в трех гомеостатических системах: репродуктивной, энергетической и адаптационной. При избыточной массе тела жировая ткань становится источником эндогенного образования эстрогена вследствие ароматизации его предшественника андростендиона, секретируемого надпочечниками, что приводит к увеличению эстрогенного пула в организме. В тканях-мишенях (эндометрий, молочная железа, толстая кишка) эстрон взаимодействует с рецепторами и метаболизируется в более активный эстрадиол. Подобный механизм развития гиперэстрогении отмечается преимущественно у больных, находящихся в менопаузе. В репродуктивном и перименопаузальном периодах источником хронической гиперэстрогении является фолликулярный аппарат яичников (тека-ткань) и гиперплазированная строма [49,157].

Согласно современным представлениям, гормоны непосредственно не вызывают опухолевую трансформацию клетки, так как не изменяют первичную структуру ДНК [88,98]. В то же время они создают условия, при которых повышается вероятность возникновения рака под влиянием истинного канцерогенного фактора. Имеются, по крайней мере, три таких условия: увеличение пула пролиферирующих клеток, ослабление противоопухолевого иммунитета и снижение способности к репарации ДНК. Наличие активного рецепторного аппарата матки к эстрогенам может вызвать гиперплазию эндометрия в условиях относительно низкого эстрогенного уровня [90].

Однако данные некоторых исследований о возможности развития ГПЭ на фоне отсутствия гормональных нарушений свидетельствуют в пользу наличия иных

механизмов формирования гиперплазии эндометрия, связанных с локальным нарушением регуляции клеточной пролиферации и местными изменениями тканевого обмена [73]. Помимо эстрогенов, активаторами пролиферативной активности эндометрия являются факторы роста и маркеры пролиферации, необходимые для репликации геномной ДНК [2,23,29].

Одним из основных генетических нарушений, необходимых для развития опухоли, является инактивация генов-супрессоров опухолевого роста. Гены-супрессоры и гены репарации в опухолях могут быть инактивированы в результате их структурного повреждения (делеция и/или мутация) или функционального повреждения (аномальное метилирование) [50,109,116].

Важным звеном в этиопатогенезе ГПЭ является хронический эндометрит [61,161,135], при котором повышена не только пролиферация клеток эндометрия, но и апоптоз, при этом баланс между этими процессами поддерживается тканевым гомеостазом. В механизмах апоптоза при хроническом эндометрите большую роль играют фактор некроза опухолей альфа (TNF- α) и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), продуцируемые макрофагами [115]. При хроническом эндометрите развитие патологической пролиферации эндометрия или атрофии возможно при нарушении баланса между разнонаправленными процессами пролиферации и апоптоза (особенно, на фоне вирусной инфекции) [27,69,128,138].

В результате многочисленных исследований установлено, что в патогенезе гиперплазии эндометрия важная роль принадлежит нарушениям экспрессии факторов роста, как инсулиноподобный фактор роста 1-го типа, эпидермальный и трансформирующий факторы роста, а также фактор роста эндотелия сосудов. Стимуляция роста клеток миомы матки осуществляется при участии этих же факторов, уровень экспрессии которых в клетках миомы многократно повышен [81,131,143,181]. По мнению Литвиновой Н. А. (2009), Закаблуковой С. В.(2005), степень продукции и накопления факторов роста в эндометрии при наличии лейомиомы зависит от пролиферативной активности гиперпластического процесса [23,41]. Значительное повышение продукции и накопления фактора роста эндотелия сосудов при активной железистой и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия у больных клинико-морфологическим вариантом пролиферирующей миомы матки свидетельствует о высокой активности ангиогенеза. В противоположность, этому при покоящейся и

слабоактивной форме гиперплазии выявлены снижение ангиогенеза при наличии склеротических изменений в стенках сосудов, а также высокие уровни экспрессии трансформирующего фактора роста и фибронектина [100,114].

Таким образом, в поддержании тканевого гомеостаза важная роль принадлежит сбалансированному взаимодействию процессов пролиферации и апоптоза. Формирование гиперпластических процессов в миометрии и эндометрии происходит ввиду изменения пролиферативной активности и снижения уровня апоптоза [140,111,160,161].

1.2. Исследование рецепторного аппарата и маркера пролиферации Ki-67 при гиперпластических процессах матки

Диагностика ГПЭ не представляет особых трудностей, однако имеет несколько спорных моментов. Изменение структуры эндометрия до появления клинической симптоматики можно выявить при проведении эхографического трансвагинального сканировании в сочетании с цветовым доплеровским картированием. Имеется четкая взаимосвязь между толщиной эндометрия и наличием патологии эндометрия, что определяется при помощи эхографического исследования. Эндометрий оценивается по результатам одного линейного измерения на 5–7-й день менструального цикла, где увеличение переднезаднего размера М-эхо на всем протяжении или локально до 7–9 мм расценивают как патологию [48,86,159]. Точность выявления патологии эндометрия снижается, если не был определен истинный переднезадний размер, при деформации полости матки или отсутствия возможности измерить толщину эндометрия [7,24].

Цитологическое исследование аспирата из полости матки имеет высокую диагностическую ценность, но не является достаточным для достоверной постановки диагноза [15,142].

Из-за возможной множественной локализации патологического процесса в слизистой матки или одновременного существования различных типов гиперплазии эндометрия оптимальным является проведение отдельного диагностического выскабливания матки под контролем гистероскопии с последующей морфологической

верификацией диагноза [36,84,145,168]. Однако и кюретаж матки не всегда позволяет полностью изучить весь эндометрий, так как участки с клеточной атипией могут не попасть к морфологу. Кроме того, отсутствие гистологических признаков атипической гиперплазии или аденокарциномы не исключает наличие злокачественного процесса в матке в том случае, если остаются клинические симптомы заболевания.

В настоящее время для распознавания гиперпластических изменений и предраковых состояний слизистой тела матки все большее распространение получает иммуногистохимический метод. Кроме рецепторов к стероидным гормонам, описанным выше, важными среди иммунохимических маркеров выделяют супрессор опухолевого роста - фосфатаза PTEN, маркер пролиферативной активности Ki-67, а также маркер апоптоза Bcl-2 [43,52,160,161,165,181].

На новом уровне при сочетанной патологии эндо- и миометрия рассматривается проблема межклеточных и межтканевых взаимоотношений, имеющая общебиологический и медицинский аспекты, которые тесно взаимосвязаны. Морфологическую характеристику структур системы «эпителий – соединительная ткань» можно рассматривать, как своеобразный модуль информации о функциональном состоянии органа [125,130]. Наиболее информативными признаками при опухолевой трансформации тканей являются: пролиферативная активность клеток, степень разнообразия клеточных типов и их взаимоотношений. В условиях патологии состояние эндометрия человека как структуры системы «эпителий – соединительная ткань», остается малоизученным [140]. Раннее распознавание злокачественных опухолей по соскобу представляет значительные трудности. В последнее время прогресс в изучении морфологических процессов на тканевом, молекулярном уровне, в частности тканей, граничащих с узлом миомы или полем злокачественной опухоли, дает возможность разрабатывать методики ранней диагностики и открывает новые аспекты межклеточного взаимодействия [36,94].

Множественные эффекты эстрогенов осуществляются через эстрогеновые рецепторы (РЭ), представленные в клетках-мишенях репродуктивных органов. В настоящее время широко известны два типа ядерных РЭ: альфа и бетта. Действие эстрогенов через рецепторы может повлиять на экспрессию генов и функцию их цитозольных белков, что обуславливает геномные и негеномные эффекты эстрогенов [67]. Через ядерные рецепторы осуществляется влияние эстрогенов на экспрессию

множества генов, что обуславливает их сложное геномное действие. Классический путь передачи сигнала эстрогенами заключается в лигандзависимой активации РЭ и последующем осуществлении своего геномного действия через активацию транскрипции генов-мишеней. Также проявление данного эффекта возможно через лиганднезависимую активацию рецепторов (в отсутствие эстрогенов). Помимо этого, предполагается наличие мембранных форм РЭ, через которые осуществляются быстрые, негеномные действия эстрогенов. Более того, геномные и негеномные эффекты могут оказывать влияние друг на друга.

Классический геномный лигандзависимый механизм действия эстрогенов осуществляется следующим образом. Молекула эстрогенов посредством пассивной диффузии попадает в цитоплазму клетки-мишени и связывается с РЭ [67,153]. Рецептор диссоциирует от своих цитоплазматических стабилизаторов, маскирующих деоксирибонуклеиновую кислоту - связывающий домен. Комплекс эстроген – РЭ перемещается к ядру. Молекула эстрогена может попадать непосредственно в ядро и связываться с ядерным рецептором. В ядре происходит димеризация рецептора с образованием гомо- или гетеродимера. Димер будет связываться с регуляторной областью гена-мишени, известной как ответный элемент для эстрогенов (ERE, «estrogen-response element») [67,177,181].

Существует альтернативный путь активации РЭ, в основе которого лежит лиганднезависимая активация транскрипции. Ряд факторов роста (эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста α , инсулин или инсулиноподобный фактор роста-1), дофамин, циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и другие могут активировать протеинкиназные каскады, что может привести к активации РЭ через фосфорилирование его сериновых или тирозиновых остатков. В данном случае не связанный с лигандом, но активированный рецептор будет осуществлять свое геномное действие [67].

Эстрогены способны непосредственно связываться с ядерными РЭ. Данная лигандзависимая активация рецептора приводит к регуляции экспрессии ряда генов, осуществлению геномного действия эстрогенов. РЭ может активироваться в отсутствие лиганда под действием протеинкиназ, которые активируются в ходе сигнальных путей, запускаемых факторами роста. В этом случае также возможно осуществление влияния на экспрессию генов.

Примерами негеномных эффектов эстрогенов могут служить кратковременная вазодилатация коронарных артерий; быстрое инсулинотропное действие эстрадиола на бета-клетки поджелудочной железы; быстрая активация связанных с факторами роста сигнальных путей в нейрональных клетках. Описанный негеномный эффект осуществляется также в остеобластах, эндотелиальных клетках, нейронах и ряде других клеток [169].

Таким образом, данные современной литературы позволяют говорить о существовании различных изоформ ядерных РЭ, имеющих доменную структуру, об их неравномерном распределении в различных органах и тканях, а также о разнообразном молекулярном влиянии на экспрессию большого количества генов. Более того, при исследовании РЭ впервые было показано, что гидрофобное биологически активное вещество (эстрогены) способно оказывать модулирующее действие на мембраны клеток, влияя на функции ряда мембранных и внутриклеточных белков и осуществляя быстрые, негеномные эффекты [67].

Несмотря на то, что сами мембранные формы ЭР на данный момент не выделены, новые данные, например, о трансмембранном рецепторе GPR30 позволяют объяснить ряд быстрых клеточных сигнальных путей, которые могут активироваться под действием эстрогенов в клетках, где «классические» РЭ отсутствуют. Оказалось, что большое количество генов, экспрессия которых контролируется эстрогенами, не имеют специфических ответных элементов для эстрогенов в своей структуре, а значит, регулируются не за счет прямого связывания РЭ с ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота). Более того, было выявлено, что некоторые негеномные эффекты могли также приводить к регуляции экспрессии генов. Существует предположение, что ряд эффектов модуляторов ЭР может осуществляться через перекрест негеномных и геномных действий [149].

Таким образом, помимо гормональных сдвигов, адекватная реакция эндометрия на оказываемые гормональные воздействия имеет большое значение в формировании ГПЭ. В литературе широко обсуждается роль нарушений гормонально-рецепторных взаимодействий в развитии ГПЭ, которые модулируются специфическими цитоплазматическими и ядерными рецепторами. Эти нарушения при ГПЭ могут быть связаны и с дефицитом рецепторов к прогестерону в клеточных элементах слизистой тела матки [23,31,33,75].

Установлено, что при миоме, как и при гиперплазии эндометрия, имеется локальная гиперэстрогемия, поддерживающая рост миоматозного узла, его прогрессию и гипертрофию миометрия [39,89]. Одной из причин локальной гипергормонемии может являться многократное увеличение ароматической активности в лейомиоме, поскольку именно ароматазой определяется лимитирующая скорость процесс конверсии андростендиона и тестостерона в эстрон. Продукты метаболизма этих реакций могут затрагивать онкогены или гены супрессоры, иницируя при этом гормонзависимый опухолевый рост [167,177].

Согласно результатам исследований, в миоматозных узлах увеличено содержание эстрогеновых рецепторов альфа и бета, являющихся транскрипционными активаторами, стимулирующими экспрессию эстрогензависимых генов, среди которых факторы роста и их рецепторы, коллаген 1 и 2 типов, рецептор прогестерона (РП) и многие другие белки [95,111,114]. Однако, углубленное изучение рецепторного аппарата в миоматозных узлах позволяет сделать вывод, что рост миомы обусловлен в значительной степени повышенной прогестероновой стимуляцией: в миоме выявлена повышенная экспрессия РП эффекторного типа (тип бета), имеющих большое сродство к прогестерону. Результаты клинических исследований, в ходе которых с целью лечения назначался антипрогестероновый препарат мифепристон, также свидетельствуют о ведущей роли прогестерона и его рецепторов в патогенезе данной патологии [66,86].

По мнению одних авторов рост миоматозных узлов происходит в результате стимуляции пролиферации половыми стероидами через факторы роста по аутокринно-паракринному механизму при относительно низкой готовности клеток миомы к апоптозу [34,64,66,98]. Согласно данным других исследований экспрессия ядерного маркера пролиферации Ki-67 в ткани простой миомы матки была в 3 раза, а в пролиферирующей – в 70 раз выше, чем в нормальном миометрии, что указывало на высокий пролиферативный потенциал растущих миоматозных узлов, несмотря на выявляемую низкую митотическую активность опухолевых миоцитов. При этом уровни экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 в 2 раза превышала таковые в неизменном миометрии [32,111,120]. Антиген Ki-67 считается идеальным маркером пролиферативной активности, поскольку выявляется только в течение митотического цикла клетки [41,160].

Некоторые исследователи сообщают о высоком уровне пролиферации клеток эндометрия при гиперплазии, но большинство авторов сообщают о снижении пролиферативной активности гиперплазированного эндометрия [15,18,23,42]. В частности, при исследовании молекулярно-биологических аспектов патогенеза гиперплазии эндометрия у больных с миомой матки установлено, что уровень пролиферации клеток эндометрия Ki-67 при типичной гиперплазии достоверно ниже, чем в эндометрии с нормальной пролиферацией [43,55,103].

Кроме ростовых факторов и цитокинов, не меньший вклад в стимуляцию пролиферативного потенциала клеток вносят дисбаланс в ферментных клеточных системах, изменение теломеразной активности, а также нарушение метаболизма стероидных гормонов и экспрессии их рецепторов. Согласно результатам исследования Литвиновой Н.А. (2009), у пациенток с миомой матки и доброкачественным гиперпластическим процессом в эндометрии повышена экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона как при простой, так и при сложной типичной гиперплазии по сравнению с нормальным эндометрием фазы пролиферации [41]. Наряду с этим, по данным Закаблуковой С. В. (2004), у больных с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия имеется крайне высокий уровень экспрессии РЭ и низкая очаговая экспрессия РП в эндометрии, однако закономерности экспрессии данных рецепторов при различных морфологических вариантах гиперплазии также не отмечается [23].

В связи с преимущественным содержанием в матке эстрогеновых рецепторов типа альфа большинство современных исследований ЭР в эндометрии при гиперплазии посвящено изучению именно данного типа рецепторов эстрадиола. Так, согласно результатам исследования К. Ни и соавт. (2005), экспрессия РЭ типа альфа в гиперплазированном эндометрии повышена [137], а по данным О. Nubobiki и соавт. (2010) и S. Virsan и соавт. (2005) – снижена [103,152]. Следует отметить, что показатель РЭ типа бета в эндометрии при гиперплазии без атипии не имеет различий по сравнению с этим показателем в нормальном пролиферирующем эндометрии [132,136].

При исследовании соотношения экспрессии изоформ РП в патологически измененном эндометрии установлено, что при гиперплазии и раке преобладает экспрессия той или иной изоформы, в то время как клетки нормального эндометрия в 75% случаев экспрессируют эквивалентные количества РПальфа и РП-бетта. При этом

экспрессия гомодимера РП-бетта обнаружена исключительно в опухолевых клетках [102]. В то же время не выявлено статистически достоверных различий между уровнями экспрессии РП-альфа и РП-бетта в нормальном и гиперплазированном эндометрии, тогда как в опухолевых клетках слизистой оболочки матки уровень экспрессии обеих изоформ РП достоверно снижен [123,162].

Таким образом, в настоящее время наибольший интерес у исследователей вызывают молекулярно-биологические аспекты патогенеза гиперплазии эндометрия, поскольку с развитием нанотехнологий именно данные аспекты смогут послужить основой для создания фармакологических препаратов, способных оказывать целенаправленное воздействие на патологически измененные клетки. Ввиду высокой распространенности гиперплазии эндометрия у больных с миомой матки необходимость дальнейших исследований патогенеза данной патологии с точки зрения выяснения молекулярных механизмов ее формирования является актуальной научной проблемой [104].

1.3. Роль эмболизации маточных артерий в лечении сочетанных заболеваний матки

Результаты опубликованных исследований свидетельствуют о том, что используются различные подходы к лечению ГПЭ - удаление патологически измененного эндометрия, гормональная терапия и оперативное лечение. Однако отсутствие единой общепризнанной классификации ГПЭ препятствует однозначному пониманию данного патологического процесса и нередко приводит к разногласиям между клиницистами и морфологами, что отражается на выборе тактики ведения пациенток с ГПЭ [84,96,108,166].

Лечебная тактика при наличии ГПЭ вырабатывается после морфологической верификации диагноза и зависит от возраста пациентки, наличия сопутствующей гинекологической патологии и экстрагенитальных заболеваний. Терапевтические возможности в отношении небольших, стабильных в размерах миом, очагов аденомиоза, гиперплазии эндометрия апробированы и хорошо известны. Если в стабилизации

размеров небольших миом и аденомиоза положительную роль может играть современная гормональная контрацепция, а в лечении гиперплазии эндометрия без атипии и эндометриоза – прогестины, то в случае сочетания этих состояний, симптомного течения заболеваний, попытки подбора гормонального препарата нередко не приводят к успеху, имеют нежелательные побочные явления или противопоказаны ввиду соматической патологии [44,47].

Кроме того, гиперплазия эндометрия – это полиэтиологическое заболевание, в развитии которого важную роль играют не только дисгормональные нарушения, но и инфекционный и травматический факторы. В этой связи в литературе широко обсуждаются вопросы, касающиеся лечения хронического эндометрита [60]. Первый этап комплексной терапии хронического эндометрита направлен на элиминацию возбудителя воспалительного процесса и снижение активности вирусной инфекции. С этой целью традиционно используют антибактериальные и противовирусные препараты в сочетании с иммуномодуляторами.

Показаниями к хирургическому лечению ГПЭ являются рецидивирующая гиперплазия эндометрия, особенно развившаяся на фоне нейроэндокринных заболеваний (сахарный диабет, ожирение и др.), наличие сочетанной патологии органов малого таза (миома матки, аденомиоз, опухоли яичников, заболевания шейки матки), отсутствие эффекта от гормонального лечения, простая и сложная гиперплазия эндометрия с атипией [10,101,107,141]. Возможны два вида хирургического лечения ГПЭ - абляция и гистерэктомия.

У больных с миомой матки на современном этапе спектр применяемых лечебных мероприятий, при правильном их выборе позволяет в большинстве случаев сохранить орган [59]. По мнению Тихомирова А. Л. (2008), можно выделить 4 подхода в зависимости от размеров миоматозных узлов, их количества, а также репродуктивных планов пациентки: радикальный, консервативно-пластический, временно-регрессионный, подразумевающий использование агонистов-гонадотропин-рилизинг-гормона и блокаторов рецепторов прогестерона, и стабильно-регрессионный, в ходе которого больным выполняется лапароскопическая окклюзия или эмболизация маточных артерий (ЭМА) – современный высокоэффективный метод органосохраняющего лечения у больных с лейомиомой матки [79].

Показания к выполнению процедуры ЭМА включают, прежде всего, наличие миомы матки, сопровождающейся менометроррагией, болевым синдромом, симптомами сдавления соседних органов и диспареунией, а также множественных растущих миом, миом матки больших размеров, миом с наличием субмукозных и перешеечных узлов, способных в последующем экспульсироваться из матки. Таким образом, по мнению ряда авторов [71,83,105,110], показания к ЭМА значительно шире показаний к хирургическому лечению пациенток с миомой матки, однако при этом эндоваскулярное вмешательство позволяет избежать наркоз, операционную травму и серьезные осложнения раннего и отдаленного послеоперационного периода.

Технически выполнить ЭМА возможно при любом виде миомы матки, однако у данного метода существует «ниша» обусловленная клинической целесообразностью [64]. Так, процедура эмболизации не рекомендуется при миомах матки, соответствующих ее размерам при сроке более 20 нед условной беременности, поскольку в этом случае эффект от эмболизации будет неудовлетворительным. Однако, в отсутствие условий для выполнения реконструктивно-пластических операций, а также, при желании женщины сохранить матку и реализовать репродуктивную функцию, возможно использование метода ЭМА, в том числе как первого этапа двухэтапного комплексного лечения.

Ряд исследователей также считают нецелесообразным выполнять ЭМА у больных с миомой матки при наличии единичных субсерозных узлов, так существует риск экспульсии таких узлов в брюшную полость [146,160]. Другие авторы, напротив, сообщают об эффективности и безопасности ЭМА в данных клинических ситуациях, поскольку после процедуры эмболизации миоматозные узлы четче отграничиваются от миометрия и даже в случае необходимости выполнения последующей миомэктомии удаление их происходит безкровно [27,147]. Относительно применения ЭМА при субмукозной миоме матки мнения исследователей также различны, однако в этом случае речь идет о большей доступности и малотравматичности трансцервикальной миомэктомии как метода лечения миомы с узлами подобной локализации. Следует отметить, что ранее причиной отказа от выполнения ЭМА у пациенток с субмукозной миомой являлась недостаточная изученность особенностей постэмболизационного синдрома. Однако в настоящее время разработана тактика ведения больных с миомой

матки данной локализации, позволяющая избежать большинства клинически значимых осложнений [27,104].

Существующие противопоказания к проведению процедуры ЭМА у больных с миомой матки можно разделить на общие и гинекологические [17,117]. К общим противопоказаниям относятся аллергические реакции на рентгенконтрастные вещества, применяемые в ходе ЭМА, к гинекологическим – воспалительные заболевания органов малого таза в стадии обострения, опухоли и опухолевидные образования яичников, подозрение на саркому матки, атипическая гиперплазия и рак эндометрия, в связи с чем больным необходимо проведение тщательного клинико-лабораторного и инструментального обследования перед выполнением ЭМА. Необходимо проведение ультразвукового исследования органов малого таза для выявления количества, размера и локализации миоматозных узлов, наличия деформации полости матки, патологии эндометрия, оценки размера и структуры яичников, а также определение параметров кровотока в узлах и эндометрии. Во-первых, существует возможность выявить ультразвуковые критерии и ангиографические признаки лейомиосаркомы, поскольку отсутствует возможность получения морфологической диагностики данной патологии при использовании процедуры эмболизации. Во-вторых, эффект ЭМА зависит от кровоснабжения миоматозных узлов, поэтому доплерометрия является важнейшим методом обследования пациенток при планировании эндоваскулярного вмешательства [12,30].

Результаты ЭМА оценивают по данным клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Согласно многочисленным исследованиям, эффективность процедуры эмболизации в отношении симптомов миомы матки составляет 78-100% [2,16,57,72,133,134,144]. Кроме того, по данным М. Voogt и соавт. 68% пациенток отмечают улучшение психологического состояния и сексуальной функции уже через 3 мес. после ЭМА [170]. Таким образом, при оценке долгосрочных результатов процедуры ЭМА у больных миомой матки установлено, что 87-90% больных полностью удовлетворены результатами эндоваскулярного вмешательства [146,148,155,156,172].

По данным ультразвукового сканирования и магнито-резонансной томографии, прогрессивное уменьшение миоматозных узлов происходит в 95-99% случаев уже через 3-6 мес. после ЭМА, и впоследствии данный процесс продолжается, правда с меньшей

интенсивностью, причем результаты редукции узлов миомы зависят от локализации в большей степени, чем от объема [16,119,173]. Через 1 год 6% опухолей в миометрии с помощью инструментальных методов не определяются. Рецидивы миомы после ЭМА, по некоторым данным, составляют около 13%, у 26% больных возникает необходимость повторного эндоваскулярного вмешательства [115,175,176].

У 1-12% пациенток положительной динамики изменения размеров матки и миоматозных узлов после ЭМА не наблюдается, что может быть обусловлено различными причинами, такими как неадекватность выполнения процедуры ЭМА, особенности кровоснабжения с наличием маточно-яичниковых анастомозов, а также некорректным определением показаний к выполнению ЭМА. В частности, особенности микроциркуляции при саркоме матки не приводят к полной редукции в опухоли после процедуры [100,118,154].

В целом, риск развития осложнений после процедуры ЭМА не превышает 5%, что существенно ниже оперативного вмешательства [127].

Среди осложнений ЭМА наиболее тяжелыми являются тромбоэмболия легочной артерии и инфекционные осложнения, раннее выявление которых имеет решающее значение для предотвращения развития потенциально смертельного септического шока. К осложнениям ЭМА также относятся аллергические реакции на введение рентгеноконтрастного вещества и местные осложнения, связанные с пункцией и катетеризацией бедренной артерии (гематомы) [126]. В литературе также имеются указания на формирование внутрибрюшных спаек после ЭМА и свищевых ходов [118]. Так, В. Vural и соавт. (2007) описывают случай формирования цервикального свища после самопроизвольной экспульсии некротизированного миоматозного узла шеечной локализации, на основании чего авторы делают вывод о том, что эндоваскулярное вмешательство может являться причиной нарушения репаративных процессов в миометрии после миомэктомии [171]. Данные осложнения способны внести серьезные коррективы в будущие репродуктивные планы пациентки.

Следует отметить, что влияние ЭМА на репродуктивную функцию пациенток в настоящее время остается дискуссионным аспектом проблемы безопасности процедуры эмболизации [158]. В ряде исследований в качестве осложнений ЭМА описывается аменоррея, риск развития которой коррелирует с возрастом пациентки [172]. Согласно результатам исследований, причиной возникновения данного осложнения может

являться как нарушение функции яичников, так и атрофические изменения эндометрия после ЭМА [124,170,174].

Результаты гистероскопии, выполненной через 3-4 мес после ЭМА, свидетельствуют о высокой частоте развития внутриматочной патологии у больных репродуктивного возраста в постэмболизационном периоде [151,180]. Так, нормальные результаты гистероскопии были выявлены только у 37% пациенток, в остальных случаях обнаружены такие гистероскопические находки, как внутриматочные синехии, деформация полости и желтоватая окраска эндометрия. По мнению авторов, поскольку клиническое значение, обратимость и влияние на последующую беременность обнаруженных аномальных результатов гистероскопии неизвестны, следует рекомендовать данное исследование всем пациенткам, планирующим беременность после ЭМА [151].

Вопрос о выборе ЭМА, как методе лечения у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией остается открытым. В ряде исследований, в ходе которых оценивалось влияние ЭМА на фертильность, установлено, что наступление желанной беременности происходит у большинства пациенток [57,163]. Однако, по мнению некоторых авторов (Honda и соавт), процедура эмболизации может быть относительным противопоказанием для пациенток с нереализованной репродуктивной функцией, поскольку существуют данные о более высокой частоте акушерских осложнений [134]. Это не согласуется с результатами отечественных исследований [17,64]. По мнению Доброхотовой Ю. Э. и соавт., ЭМА является высокоэффективной и безопасной процедурой лечения миомы матки у пациенток репродуктивного возраста, позволяющей избежать риск лапаротомной операции и обеспечить реализацию репродуктивной функции [17]. ЭМА по поводу миомы матки не только не является поводом к прерыванию беременности и оперативному родоразрешению, но и не является эффективной альтернативой хирургическим и медикаментозным методам лечения миомы у пациенток репродуктивного возраста [124,172].

Таким образом, на современном этапе эндоваскулярное вмешательство как высокотехнологичный, малоинвазивный, органосохраняющий метод лечения миомы матки при условии корректного определения показаний для процедуры в каждом конкретном случае является высокоэффективным и существенно улучшает качество жизни больных с миомой матки.

1.4. Ведение пациенток с сочетанной патологией эндо- и миометрия как дискуссионный вопрос

Оценка состояния эндометрия после ЭМА по поводу миомы матки в настоящее время проведена в единичных отечественных исследованиях. В исследовании Савельевой Г. М. и соавт. (2010) из 70 пациенток с миомой и аденомиозом у 20 выявлены признаки гиперплазии эндометрия, при ультразвуковом и аспирационном контроле в течение 2х лет у 15 (75%) из них не выявлено рецидива ГПЭ [61]. Двум из 5 пациенток с выявленным рецидивом ГПЭ проведена гормональная терапия, 3 – абляция эндометрии. Однако эта группа авторов приходит к выводу, что пациенткам с сочетанием миомы матки и ГПЭ целесообразно назначение гормональной терапии после ЭМА гестагенами или КОК или проведение абляции эндометрия при реализованной репродуктивной функции. Литвинова Н. А. и соавт. (2009) оценивали гистологические и иммуногистохимические (маркеры Ki-67 и VEGF) параметры у пациенток старше 45 лет [41]. Через 6 мес. эндометрий в стадии пролиферации был выявлен у 78.2% пациенток. Авторы предполагают, что положительный эффект обусловлен ишемией базальных и радиальных артерий, и приходят к выводу, что ЭМА снижает риск рецидива гиперпластических процессов эндометрия и в большинстве случаев не требует дополнительного медикаментозного воздействия. Однако проведение лечебно-диагностического выскабливания эндометрия не являлось обязательным в этом исследовании (в методологии указана пайпель-биопсия), что представляется нам упущением в отношении полноценной оценки слизистой оболочки, и в хирургическом этапе лечения гиперпластического процесса.

Ряд зарубежных авторов указали на более высокую эффективность ЭМА в лечении сочетанной патологии, в том числе и гиперпластических процессов эндометрия, у пациенток репродуктивного возраста, и, с учетом низкой частоты рецидивирования ГПЭ после ЭМА (5-17% по данным разных авторов), проведение различных вариантов лечения целесообразно после выявления достоверных верных признаков патологического процесса [105,110,114,119,134,146,148].

Таким образом, до настоящего времени остается нерешенным ряд вопросов, связанным с выбором тактики ведения постэмболизационного периода у пациенток

репродуктивного и перименопаузального возраста с сопутствующей доброкачественной патологией эндометрия. Необходимость назначения противорецидивной терапии с гистологически верифицированной гиперплазией эндометрия после ЭМА остается дискуссионной. В связи с этим является актуальным изучение особенностей течения постэмболизационного периода у пациенток с миомой матки, в частности, влияние ЭМА на состояние эндометрия и терапия, направленная на профилактику рецидивов гиперпластических процессов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Для достижения цели работы на базе отделения гинекологии ООО «Городская больница №41» города Екатеринбурга (главный врач – Кельмяшкин Алексей Викторович) в период с 2010 по 2012 гг. нами было проведено открытое проспективное рандомизированное исследование 100 пациенток репродуктивного и пременопаузального возраста с диагнозом миома матки, имеющие показания к оперативному лечению и отказывающиеся от него ввиду наличия противопоказаний или нежелания удалять орган, вследствие чего всем пациенткам была проведена эмболизация маточных артерий.

Исследование проведено с получением добровольного информированного согласия женщин в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993). Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, аппликационный № 12.

Определение принадлежности пациенток к группам производилось после проведения всем гистероскопии и гистологического исследования в зависимости от наличия гиперплазии эндометрия:

1 основная группа (n=60) - больные с миомой матки, сочетанной с гиперпластическим процессом эндометрия,

2 группа сравнения (n=40) - пациентки с миомой матки и эндометрием, соответствующем фазе цикла.

Пациентки обеих групп разделены по возрасту на 2 подгруппы:

А – репродуктивного возраста - менее 45 лет: 1А - 30 человек – пациентки основной группы, 2А – 20 человек – пациентки группы сравнения,

В – пременопаузального возраста – 45 лет и старше: 1В - 30 человек – пациентки основной группы, 2В – 20 человек – пациентки группы сравнения.

Критериями включения явились: наличие у больных миомы матки и показаний к оперативному лечению, отсутствие патологии эндометрия или типичная гиперплазия, отсутствие дисплазии шейки матки, предоставление письменного информированного согласия пациентки на обследование, отказ от оперативного лечения в пользу проведения ЭМА.

Критериями исключения явились: атипичная трансформация эндометрия и шейки матки (дисплазия, рак шейки матки), субсерозные миомы на тонком основании («ножке»), подозрение на саркому матки (быстрый рост миомы, высокая скорость артериального кровотока в узловых образованиях матки в совокупности с низким индексом резистентности), новообразования яичников, острые и обострения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, непереносимость контрастного вещества, тяжелое соматическое состояние, беременность, отказ от участия в предлагаемом обследовании.

Алгоритм проведенного исследования включал 3 этапа (рисунок 1), в ходе которых были сделаны: обследование и подготовка к ЭМА, ее проведение, ведение постэмболизационного периода и оценка эффективности манипуляции, изменения состояния эндометрия, обработка результатов.

Проспективная группа – 100 пациенток, планирующих ЭМА по поводу миомы матки.

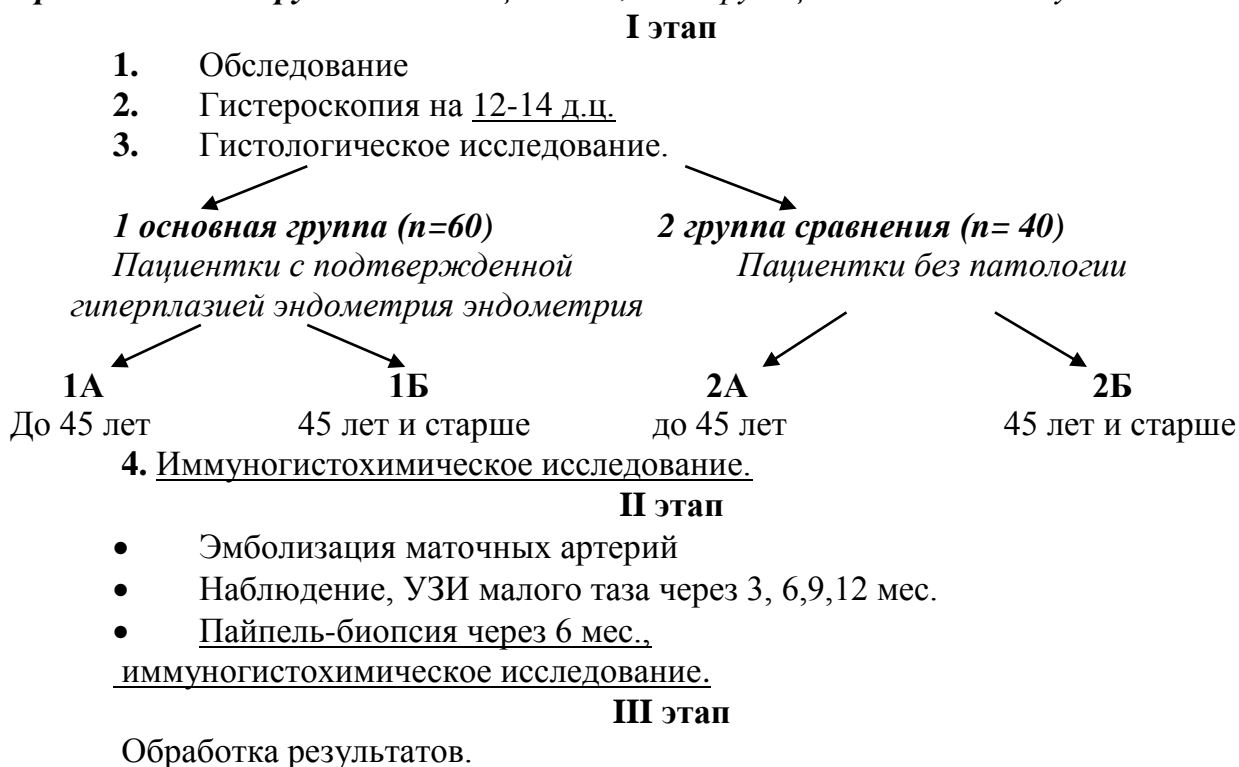


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Период наблюдения за пациентками после ЭМА составлял не менее 1 года, в течение которого, кратностью 1 раз в 3 мес. проводилось обязательное анкетирование пациенток с оценкой динамики симптомов, изменения характера менструальных выделений (путем подсчета количества использованных прокладок) и обследование, включавшее в себя УЗИ с ЦДК. Через 6 мес. после ЭМА всем пациенткам производилась пайпель-биопсия эндометрия с целью морфологической верификации состояния эндометрия. Для оценки гормональной функции яичников в динамике исследовали уровень фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола в плазме крови.

2.2. Методы исследования

На этапе обследования была разработана карта, включающая данные анамнеза (сопутствующие и предшествующие экстрагенитальные и гинекологические заболевания, перенесенные операции). Был проведен анализ жалоб, истории развития основного заболевания, предшествующего лечения и его эффективности. Пациентки подписывали письменное информированное добровольное согласие на проведение ЭМА после разъяснения альтернативных методов лечения сочетанных заболеваний эндо- и миометрия, необходимости дальнейшего наблюдения и гистологической оценки состояния эндометрия.

В процессе работы пациенткам проводились общеклинические лабораторные исследования по стандартной методике: общий анализ крови, анализ мочи, определение групповой принадлежности и резус-фактора, биохимические параметры крови, параметры свертывающей системы крови, гормонов, отражающих функцию яичников, щитовидной железы, гипофиза, онкомаркер СА-125. Состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем оценивали по результатам электрокардиограммы и флюорографии.

Исследование гормонального профиля венозной крови проводилось до ЭМА и через 3 и 6 месяцев после проведения процедуры на 3-5 день менструального цикла хемилюминисцентным методом на микрочастицах, с использованием аппарата (ARCHITECT 2000 SR), фирмы АBBОТТ (Германия).

Гинекологический статус клинически оценивался на основании данных осмотра наружных половых органов, исследования влагалища и шейки матки с помощью зеркал, бимануального влагалищного исследования. У всех пациенток оценку микробиоценоза

влагалища определяли путем микроскопического исследования вагинальных мазков, цитологического исследования мазков-отпечатков шеечного эпителия.

Мазок для цитологического исследования забирали с поверхности эндоцервикса и экзоцервикса с помощью цервикс-браншей, подвергали высушиванию на воздухе, окрашивали гематоксилин-эозином методом Романовского в модификации Май-Грюнвальда-Гимзы. Интерпритация результатов проводилась по терминологической системе Бетесда, 2001 (адаптированный вариант), не исключающей использование терминов «CIN» или «дисплазии» в качестве дополнительной информации [44].

При выполнении работы были использованы следующие инструментальные методы: ультразвуковое исследование (УЗИ), доплерометрия, цветное доплеровское картирование (ЦДК), кольпоскопия, гистероскопия, кюретаж полости матки, иммуногистохимическое исследование соскоба эндометрия, патоморфологическое исследование удаленных препаратов (фрагментов миоматозных узлов), ангиография, эмболизация маточных артерий.

УЗИ органов малого таза проводили в отделении функциональных методов диагностики ООО «Городская больница №41» г. Екатеринбурга на аппарате «Sonoline antares» фирмы Siemens с использованием мультислотных датчиков: трансабдоминального частотой 2,5-5 МГц и трансвагинального 3,6-8 МГц. Положение, размеры (длина, передне-задний, ширина), структуру матки, число, локализацию, структуру и размеры миоматозных узлов, наличие и локализацию участков аденомиоза, толщину стенок матки, оценку состояния яичников определяли при сканировании в продольной, поперечной и косой плоскостях в режиме реального времени.

Объем матки рассчитывался с использованием формулы, предложенной А. Н. Стрижаковым и соавт. [7]: $V_0 = 0,5236 * A * B * C$, где А – длина тела матки, В – ее переднезадний размер, С – ее ширина.

Наличие гиперпластического процесса эндометрия выявляли, пользуясь следующими признаками: увеличение толщины эндометрия (М-Эхо, мм) не соответствующее фазе цикла, выявление участков гиперэхогенности эндометрия, асимметричных участков на 5-7 день цикла. На основании полученных данных устанавливали предположительную нозологическую принадлежность выявленной патологии.

Для оценки васкуляризации матки, миоматозных узлов, состояния кровотока в маточных, яичниковых артериях до и после ЭМА использовали доплерографию (сканирование сосудов в В – режиме, доплерография и цветное доплеровское картирование) с измерением следующих показателей: PS – максимальная систолическая скорость кровотока и ED – конечная диастолическая скорость кровотока, на основании которых рассчитывалось S/D – систоло-диастолическое отношение – отношение максимальной систолической к конечной диастолической скорости кровотока и RI – индекс резистентности – отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к максимальной систолической скорости кровотока.

После ЭМА с помощью УЗИ оценивали динамику изменений матки, миоматозных узлов, эндометрия и яичников. УЗИ других органов (почек, печени, желчного пузыря, щитовидной и молочной желез) проводили по показаниям. УЗ-методы были выполнены сотрудниками отделения ультразвуковой диагностики ООО «Городская больница 41».

С целью определения наличия патологии эндометрия, исключения предраковых и раковых процессов, уточнения состояния полости матки, диагностики миоматозных узлов подслизистой локализации, проводили жидкостную гистероскопию, кюретаж полости матки в условиях кратковременного внутривенного наркоза (фентанил, пропофол) [60]. При исследовании использовали жесткие диагностические гистероскопы типа Hopkins II (30°) (Karl Storz GmbH&Co, Германия) с наружным диаметром 5 мм. В качестве среды растяжения матки использовали стерильный раствор глюкозы 5%, который подавали с помощью помпы Hamou Endomat (Karl Storz GmbH&Co, Германия).

Оперативную лапароскопию в условиях эндотрахеального наркоза. проводили в отдельных случаях до ЭМА с целью лечения сопутствующих гинекологических заболеваний (кисты яичников), после ЭМА – при неэффективности эмболизации или при наличии осложнений, требующих оперативного лечения [65]. Для создания пневмоперитонеума использовали углекислый газ. Затем через тот же разрез вводили троакар диаметром 10 мм (Karl Storz GmbH&Co, Германия) и переводили пациентку в положение Тренделенбурга (20-30°). Для вторичных проколов в брюшной стенке использовали 5 мм троакары с винтовой нарезкой (Karl Storz GmbH&Co, Германия).

Кольпоскопию (простую и расширенную) выполняли с помощью кольпоскопа фирмы «Carl Zeiss» (Германия) с увеличением в 10-30 раз в отделении гинекологии ООО «Городская больница №41». Кольпоскопия проводилась по общепринятой методике при помощи последовательного нанесения 3% раствора уксусной кислоты, затем 2% водного раствора Люголя (проба Шиллера) на шейку матки. При интерпретации кольпоскопических картин пользовались модифицированной в 2011 году Номенклатурным комитетом Международной Федерации по кольпоскопии и патологии шейки матки (IFCPC) классификацией [44]. При обнаружении эпителиальных и сосудистых тестов, характерных для неоплазии выполнялась прицельная биопсия.

Гистологическое исследование соскобов эндометрия и биоптатов миометрия проводили в лаборатории патоморфологии ООО «ГБ №41» по стандартным методикам. С залитых в парафин фрагментов эндометрия изготавливали срезы, окрашивали гематоксилином, эозином и пикрофуксином по Ван Гизону, проводили морфологическое исследование. На основании гистологического исследования делали окончательное заключение о состоянии эндометрия и распределение на группы.

Иммуногистохимическое исследование проводили на базе ГБУЗ СО «Свердловское областное патолого-анатомическое бюро» г. Екатеринбург (главный врач – Чистяков Михаил Александрович). Изучение рецепторного аппарата и митотической активности клеток проводили с залитых в парафин фрагментов эндометрия изготавливали срезы, окрашивали гематоксилином, эозином и пикрофуксином по Ван Гизону.

Для оценки экспрессии альфа-эстрогеновых рецепторов (ЭР), прогестероновых рецепторов (ПР) и маркера пролиферации Ki - 67 в эпителии желез и клетках стромы эндометрия использовались моноклональные антитела к альфа-эстрогеновым рецепторам («Lab Vision», клон SP1, разведение 1:200), ПР («Lab Vision», клон SP2, 1:350) и Ki-67 («Cell Marque», клон SP6, 1:100). Применяли стрэбавидинбиотиновую систему детекции KP-500. Для демаскировки антигенов применяли процедуру кипячения депарафинированных срезов на водяной бане в течение 1 ч при использовании цитратного буфера (рН 6.0). Оценку иммуногистохимической метки эстрогеновых рецепторов (ЭР), прогестероновых рецепторов (ПР) и маркера пролиферации Ki-67 производили по степени распространения окраски, которую определяли путем подсчета количества окрашенных ядер в клетках эпителия желез и

стромальных клетках (в процентах). Анализировали следующие параметры: равномерность распределения метки, интенсивность окраски и процент позитивно окрашенных клеток желез и стромы эндометрия, путем подсчета не менее 1000 клеток в 10 полях зрения [52,82].

Катетеризацию бедренной артерии, ангиографию и ЭМА проводили под местной анестезией (атараналгезия) в условиях рентген-операционной, оснащенной ангиографической установкой фирмы Shimadzu. Путем чрезкожной катетеризации бедренной артерии выполняли брюшную аортографию, для проведения которой вводили 40,0-50,0 мл неионного контрастного вещества (омнипак 350), скорость введения 12-16 мл в минуту. Частота кадров изображения составляла 1-2 кадра в 1 секунду, продолжительность съемки для получения артериальной, паренхиматозной и венозной фаз контрастирования матки варьировала от 8 до 20 секунд, необходимых для получения достоверного и четкого представления об архитектонике кровоснабжения органов малого таза, миоматозных узлов. После чего производили билатеральную селективную катетеризацию и ангиографию маточных артерий.

Весь необходимый инструментарий и расходный эмболизирующий материал, необходимый для проведения ЭМА, предназначался для одноразового применения. Используемый ангиографический инструментарий включал в себя набор пункционных игл Сельдингера; металлических, гибких проводников с тефлоновым, гидрофильным покрытием (0,035, 0,038, 0,014-0,018 дюйма); интродьюсеров; кранов-адаптеров; коннекторов; катетеров; проводниковых катетеров 5-6 F (gid-катетер); микрокатетеров для эмболизации (3-4 F) и эмболизирующих материалов. Рентгеноконтрастные исследования выполняли с помощью автоматического шприца-инъектора, позволяющего вводить контрастное вещество с заданной скоростью, синхронно с включением рентгеновского аппарата.

В качестве эмболизирующего агента использовались частицы поливинилалкоголя (PVA) фирмы «Cook». Частицы PVA имеют неправильную форму и различный диаметр и представляют суспензированное искусственное вещество, выпускаемое в стерильных флаконах. Каждый флакон содержит 100 мг сухого вещества и предназначен для однократного применения. Для выполнения ЭМА мы использовали частицы PVA диаметром 300-1000 мкм. Введение эмболизата прекращалось при достижении

остановки кровотока в маточных артериях. Техника рентгенохирургического вмешательства проведена по общепринятой методике [61,79] и описана в главе 3.

2.3. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel 2007 и «Statistica 6,0» для Windows. В большинстве выборок распределение данных отличалось от нормального распределения показателей. В связи с этим статистическая обработка результатов проводилась непараметрическими методами [22]. Сравнение двух независимых выборок проводили на основании средних значений (M), медиан (Me) 25-й и 75-й процентиля (верхний и нижний квартиль) с использованием U -критерия Манна-Уитни, критерия Краскела-Уоллиса. Для оценки статистической значимости между процентными долями двух выборок (групп) использовали значение критерия углового преобразования Фишера (ϕ). Анализ корреляционных связей переменных проводился по методу Спирмена. В качестве параметров распределения в описании данных использовались значения медианы, 25-й и 75-й процентиля: верхний и нижний квартиль ($Me (Q_{25}-Q_{75})$), критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05 [13,22,53].

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ

3.1. Клиническая характеристика больных

В процессе обследования после гистологического исследования соскоба эндометрия в 1 (основную) группу были включены 60 (100%) пациенток, имеющих гиперпластический процесс эндометрия; 40 (100%) пациенток с миомой матки, не имеющих патологии эндометрия, составили 2 группу (сравнения) в возрасте от 28 до 52 лет.

Средний возраст больных составил в 1 основной группе $44,72 \pm 6,7$ лет, во 2 - группе сравнения - $45,0 \pm 5,9$ лет ($p > 0,05$). Большинство пациенток подгрупп 1А и 2А относились к позднему репродуктивному возрасту: $40,08 \pm 4,4$ и $38,51 \pm 5,1$ лет соответственно, подавляющая часть пациенток пременопаузального возраста в подгруппах 1Б и 2Б были в возрасте от 45 до 51 года: $47,0 \pm 2,8$ и $47,9 \pm 3,2$ лет соответственно.

При изучении семейного анамнеза установлено, что 9 (15%) 1 группы и 7 (18%) – 2 группы пациенток указывали на имевшиеся у родственников 1 и 2 линии родства онкологические заболевания, в том числе от 6,7 до 10% - органов малого таза ($p > 0,05$).

Среди доброкачественной гинекологической патологии 13 (21,7%) пациенток 1 группы и 8 (20%) - 2 группы отмечали наличие миомы матки у родственниц, $p > 0,05$. По гиперплазии эндометрия наследственный анамнез отягощен у 12 (18,3%) и 7 (15%) пациенток 1 и 2 групп. Достоверно больше ГПЭ в подгруппе репродуктивного возраста, $p = 0,042$.

Аллергические реакции были выявлены у 14 (23,3%) пациенток 1 группы и у пациенток 10 (27,5%) 2 группы ($p > 0,05$). При этом чаще всего аллергические реакции в анамнезе были отмечены на антибиотики различных групп – 7 (11,7%) и 8 (20%), на обезболивающие препараты 2 (3,3%) и 2 (7,5%), и, наконец, пищевые и бытовые аллергены 4 (8,3%) и 1 (2,5%) в 1 и 2 группах соответственно ($p > 0,05$).

Для обеих групп характерна высокая частота перенесенных инфекций в детском возрасте - в среднем $68 \pm 5,6\%$, а также острых респираторных заболеваний (более 80%). Данные о перенесенных экстрагенитальных заболеваниях у исследуемых пациенток значимо не различаются ($p > 0,05$). Частота негинекологических оперативных вмешательств (таких, как тонзилэктомия, аппендэктомия, холецистэктомия) также сходная в исследуемых группах – в среднем 9(15%) и 2(7,5%) ($p > 0,05$).

Более 80% пациенток исследуемых групп имели экстрагенитальную патологию в различных сочетаниях. Частота соматических заболеваний закономерно больше у пациенток 45 лет и старше в 1 и 2 группах, что четко прослеживается по всем системам ($p = 0,036$).

Структура соматической патологии представлена по системам в таблице 1.

Таблица 1 – Структура сопутствующих хронических соматических заболеваний у обследованных больных

Заболевание	Группа 1, n=60		Группа 2, n=40		p
	1А, n(%)	1Б, n(%)	2А, n(%)	2Б, n(%)	
Органов пищеварения	10(33,3)	17(56,7)	7(35,0)	8(40,0)	$p > 0,05$
Сердечно-сосудистой системы	1(3,3) **А	12(40,0) **А	3 (15,0) **Б	7(35,0) **Б	$p > 0,05$
Почек и мочевыводящих путей	5(15,0) **АБ	10(33,6) **АБ	6(30,0)	8(40,0)	$p = 0,040^*$
Органов дыхания	8(26,7)	3(9,9)	1(5,0)	3(15,0)	$p > 0,05$
Эндокринные	5(16,6)	4(13,3)	2(10,0)	3(15,0)	$p > 0,05$
Ожирение	5(16,7)	6(20,0)	3(15,0)	3(15,0)	$p > 0,05$
Молочной железы	2(6,6)	5(16,0)	2(10,0)	4(20,0)	$p > 0,05$
Нервной системы	1 (3,3)	2(6,6)	0	2(10,0)	$p > 0,05$
Позвоночника и костной системы	0	2(6,6)	1(5,0)	1(5,0)	$p > 0,05$
Соматически здоровы	4(13,3)	1(3,3)	6(20,0)	2(6,6)	$p > 0,05$
Примечание: Фишер (φ) φ * $p < 0,05$ между основной группой и группой сравнения, φ** $p < 0,05$ между подгруппами 1А и 2А - **А; между подгруппами 1Б и 2Б - **Б; между подгруппами 1А и 2А, 1Б и 2Б - **АБ					

Патология желудочно-кишечного тракта превалирует среди хронических заболеваний: до 56% и 40% в подгруппах, и представлена хроническим гастродуоденитом, холециститом, панкреатитом.

Заболевания почек и мочевыводящих путей имели 15 (25%) и 11 (35%) пациенток 1 и 2 групп, в структуре их установлены хронический цистит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь, значимо чаще встречаясь у пациенток пременопаузального возраста ($p=0,040$).

Заболевания почек и мочевыводящих путей имели 15 (25%) и 14 (35%) пациенток 1 и 2 групп, в структуре их установлены хронический цистит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь, значимо чаще встречаясь у пациенток пременопаузального возраста ($p=0,040$).

Заболевания почек и мочевыводящих путей имели 15(25%) и 14(35%) пациенток 1 и 2 групп, в структуре их установлены хронический цистит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь, значимо чаще встречаясь у пациенток пременопаузального возраста ($p=0,040$).

Заболеваний сердечно-сосудистой системы отмечали 16(27,5%) и 15(40%) пациенток 1Б и 2Б подгрупп, среди них чаще всего встречались: гипертоническая болезнь различной степени выраженности, нейроциркуляторная дистония, атеросклероз коронарных сосудов и сосудов головного мозга, варикозное расширение вен нижних конечностей.

Эндокринная патология отмечалась с частотой 10,0-16,0% во всех подгруппах, $p>0,05$. Избыточная масса тела была в среднем у 10-15% пациенток обеих групп. При анализе заболеваний эндокринной системы преобладали заболевания щитовидной железы: аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб и гипотиреоз; сахарный диабет II типа имел место у 2(6.6%) пациенток 1 группы.

Заболевания молочной железы имела практически каждая пятая женщина старше лет - от 6(16,6%) до 8(20%) в подгруппах 1Б и 2Б, в основном имела место диффузная фиброзно-кистозная мастопатия. Реже – у 2(5%) и 1(5%) пациенток обеих групп - встречалась заболевания позвоночника и суставов, преимущественно остеохондроз.

Заболевания нервной системы - хронические головные боли, мигрень – у 1(2,5%) и 1(5%) больных. Консультация профильных специалистов и соответствующая коррекция их соматической патологии перед проведением ЭМА была проведена 18 из 100 (18%) пациенткам.

Анализ менструальной функции показал, что возраст менархе был сходным в первой (13,0лет) и второй (12,0лет) группах ($p > 0,05$). Менструации носили регулярный характер у большинства больных 1 (55-91,7%) и 2 (38-95,0%) групп. Обильные, со сгустками менструации больше были характерны для пациенток с сопутствующей гиперплазией, $p = 0,048$. Пациентки обоих возрастов с сочетанием миомы и гиперплазии достоверно чаще отмечали болезненный характер менструаций, требующий приема обезболивающих препаратов: (медиана в группе 88,30%) по сравнению с пациентками 2 группы: 33,20, $p = 0,003$.

Патология шейки матки в анамнезе встречалась у многих пациенток обеих групп (в среднем у 70%), что послужило причиной проведенных у большей части из них аргоноплазменной коагуляции и диатермокоагуляции. На момент исследования патология шейки матки (цервицит) выявлялась у 9(15%) и 6 (15%) пациенток обеих групп. Не выявлено достоверных различий в частоте лечения по поводу инфекций, передающихся половым путем, $p > 0,05$.

Частота воспалительных заболеваний придатков у пациенток до 45 лет сравнима в обеих группах ($p_{1-2} > 0,05$). Статистически значимые достоверные различия найдены при анализе частоты перенесенного эндометрита у пациенток пременопаузального возраста: 24(80%) в 1Б подгруппе и 11(55%) в 2Б подгруппе ($p = 0,016$), что также выше и по сравнению с пациентками репродуктивного возраста обеих групп ($p = 0,032$).

Самым частым оперативным лечением у пациенток была гистероскопия, лечебно-диагностическое выскабливание по поводу различных гиперпластических процессов эндометрия и цервикального канала. Пациентки основной группы нередко имели рецидивирующий характер гиперплазии, поэтому частота проведенного кюретажа в этой группе выше – 20(30,0%), $p = 0,035$. Таким образом, среди 60 пациенток 1 группы, имеющей наряду с миомой матки гиперпластический процесс эндометрия, у 6(10%) больных гормональное лечение проводилось в анамнезе без кюретажа и гистологической верификации. Полостные оперативные вмешательства на половых органах однократно в прошлом были проведены 10 (16.7%) из 60 больных 1 группы и 10 (25,0%) из 40 больных 2 группы, кроме того 6 пациенток 1 группы (у 3 больных из каждой подгруппы) перенесли 2 и более операций и имели умеренный и выраженный спаечный процесс, во 2 группе повторных гинекологических операций не проводилось ($p = 0,040$). Миомэктомия в анамнезе была выполнена у 6(10%) и 1(5,0%) пациенток 1 и 2

групп соответственно ($p > 0,05$), фокусная ультразвуковая абляция миоматозного узла 1 пациентке 1А подгруппы (3,3%), $p > 0,05$.

Структура оперативных вмешательств представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура гинекологических заболеваний, требующих оперативного лечения, в анамнезе пациенток исследуемых групп.

Заболевание, операция	Группа 1, n=60		Группа 2, n=40		P
	1А, % (n=30)	1Б, % (n=30)	2А, % (n=20)	2Б, % (n=20)	
Гиперплазия эндометрия	13,3 (4)	26,7 (8)	10,0(2)	20,0(4)	>0,05
Полипы эндометрия и цервикального канала	9,9 (3)	6,6 (2)	15,0(3)	10,0(2)	>0,05
Трубная беременность	3,3 (1)	6,6 (2)	10,0(2)	5,0 (1)	>0,05
Доброкачественные кисты яичников	3 (9,9)	3 (9,9)	2(10,0)	3(15,0)	>0,05
Гистероскопия, лечебно-диагностическое выскабливание	8 (26,7) **А	10 (30,0) **Б	3(15,0) **А	3(15,0) **Б	0,035
Миомэктомия	2 (6,6)	1 (3,3)	1 (5,0)	0	>0,05
ФУЗ-абляция	1 (3,3)	0	0	0	>0,05
Абдоминальная операция	6 (20,0)	4 (13,3)	5(25,0)	5(25,0)	>0,05
2 и более абдоминальных операций	3 (10,0) **А	3 (10,0) **Б	0 **А	0 **Б	0,040
Примечание: Фишер (φ) φ * $p < 0,05$ между основной группой и группой сравнения, φ** $p^A < 0,05$ между подгруппами 1А и 2А - **А; $p^B < 0,05$ - между подгруппами 1Б и 2Б - **Б; $p^{AB} < 0,05$ между подгруппами 1А и 2А, 1Б и 2Б - **АБ					

Длительность существования миомы матки с момента выявления заболевания до включения в данное исследование варьировала от 2х месяцев до 15 лет, в среднем составила $3,7 \pm 0,8$ года в 1 группе и $4,3 \pm 0,6$ года во 2 группе ($p > 0,05$). Быстрый рост

зафиксирован у 43(72,7%) больных 1 группы и 37(92,0%) - 2 группы без значимых различий по подгруппам ($p>0.05$).

С момента выявления миомы в целом 22(36,7%) и 14(35%) пациенткам 1 и 2 групп соответственно проводилась симптоматическая терапия противовоспалительными, анальгезирующими и антианемическими препаратами ($p>0,05$), а также гормональная терапия. Значимо больше пациенткам 1 группы 48% (29): 20(30%) - подгруппы 1А и 27(67%) подгруппы 1Б - назначались гормональные препараты (гестагены, антиандрогены, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов) по поводу нарушений менструального цикла ($p<0.05$). Суммарно (миомэктомия, внутриматочные вмешательства) хирургическое лечение проводилось несколько чаще пациенткам 1 группы 22(36,6%) по сравнению с пациентками 2 группы 12(30,0%), $p=0,009$.

Пациентки с сочетанной патологией обеих возрастных подгрупп достоверно чаще нуждались в проведении хирургического, гормонального лечения, $p<0.05$. До включения в исследование лечения не получали 14(23,3%) пациенток 1 группы и 10(25,0%) пациенток 2 группы ($p>0,05$).

Частота основных жалоб у больных исследуемых групп, представленная в таблице 3, продемонстрировала симптомное течение миомной болезни, проявлениями которой обычно являются обильные, со сгустками, анемизирующие маточные кровотечения, боли в нижней части живота и пояснице, нарушения функции соседних органов, бесплодие.

Таблица 3 – Характеристика клинических проявлений заболевания у обследованных больных

Клинические проявления	Группа 1, n=60		Группа 2, n=40		p
	1А, n(%)	1Б, n(%)	2А, n(%)	2Б, n(%)	
Меноррагия	24(80,0)	20(66,6)	15(75,0)	13 (65,0)	$>0,05$
Болевой синдром	20(66,6)	25(83,3)*	13(65,0)	8 (40,0) *	0,034
Нарушение функции смежных органов	2 (6,6)	15 (50,0) **АБ **Б	1 (5,0)	4 (20,0) **АБ **Б	0,016
Бесплодие	5 (16,6)	0	3 (15,0)	0	$>0,05$
Нет жалоб	4 (13,3)	0 *	3 (15,0)	6 (30,0) *	0,023
Длительность жалоб, месяцев	13,5±3,5	26,0±9,5*	12,2±3,4	14,3±5,0*	0,026
Примечание: Фишер (φ) φ * $p<0,05$ между основной группой и группой сравнения,					

ф**^A $p^A < 0,05$ между подгруппами 1А и 2А - **^A; $p^B < 0,05$ - между подгруппами 1Б и 2Б - **^B; $p^{AB} < 0,05$ между подгруппами 1А и 2А, 1Б и 2Б - **^{AB}

Медиана длительности жалоб на момент поступления у пациенток в 1 группе с выявленной сочетанной патологией составила $17,09 \pm 3,9$ месяцев больше по сравнению с 2 группой $12,84 \pm 1,9$ месяцев, достоверные различия выявлены при сравнении пациенток пременопаузального возраста: $26,0 \pm 9,5$ в 1Б против $14,3 \pm 5,0$ в 2Б ($p=0,026$). Наиболее частыми нарушениями самочувствия, вынудившими исследуемых пациенток обратиться за медицинской помощью, были обильные, длительные менструации и боли, снижающие работоспособность, а также нарушения функции смежных органов.

Меноррагии, нередко сопровождающиеся слабостью, головокружением, были у большинства пациенток – $46(76,2\%)$ и $29(72,0\%)$ ($p > 0,05$).

Болевой синдром у пациенток 1 группы отмечался несколько чаще – $44(71\%)$ - по сравнению со 2 группой – $24(60,0\%)$ ($p=0,034$). Достоверно больше пациенток 1 группы пременопаузального возраста – подгруппы 1Б – жаловались на частые мочеиспускания и запоры – $10(50\%)$ против $5(15-20\%)$ - во всех остальных подгруппах ($p=0,016$).

В подгруппах репродуктивного возраста $5(8,3\%)$ пациенток основной группы и $3(7,5\%)$ пациенток группы сравнения имели бесплодие в течение 2-5 лет. Первичное бесплодие отмечали $2(3,3\%)$ пациентки из 1А и $1(2,5\%)$ из 2А подгрупп, вторичное имели $3(5\%)$ из 1А и $2(5\%)$ из 2А подгрупп. Однако на момент поступления наступление беременности не было целью ни у одной больной с симптомной миомой матки.

В группе с сочетанной патологией значимо меньше пациенток, не имевших жалоб, обратившихся с учетом роста миом: 4 из $60(6,6\%)$ против 9 из $40(22,5\%)$, причем в подгруппе 1Б бессимптомного течения не было ни у одной ($p=0,023$).

Все пациентки вели половую жизнь. Беременности в анамнезе имели 95% пациенток 1 и 2 группы. У пациенток обеих подгрупп 1 группы искусственные и естественные прерывания беременности в малом сроке были чаще – 66 из 98 беременностей ($67,3\%$) у пациенток 1 группы и 43 из 107 ($40,2\%$) у пациенток 2 группы, $p=0,009$. Обращает на себя внимание большее количество искусственных аборт в анамнезе пациенток с сочетанной патологией, тогда как у больных с изолированной миомой большее количество родов, $p=0,002$.

Таким образом, анализ анамнестических данных в исследуемых группах больных выявил их схожесть по большинству основных показателей. Обе группы больных были стратифицированы по возрасту, характеризовались наличием наследственной отягощенности, высокой частотой перенесенных и хронических заболеваний. В обеих группах были выявлены сходные клинические проявления основной патологии, характеризующиеся значительными нарушениями менструального цикла, болевым синдромом, снижением общего самочувствия и функции смежных органов, а также нарушением генеративной функции.

Выявлено, что у пациенток основной группы длительность клинических проявлений миомы матки больше, несмотря на больший объем проводимого в анамнезе лечения. В подгруппе 1Б достоверно больше частота нарушения функции смежных органов, болевого синдрома, отсутствие бессимптомного течения.

3.2. Результаты клинико-лабораторного и инструментального преоперационного обследования

В ходе преоперационной подготовки всем пациенткам было проведено комплексное клинико – лабораторное и инструментальное обследование. Наружные половые органы у всех пациенток были развиты правильно. При влагалищном осмотре была произведена мануальная оценка величины матки. У пациенток репродуктивного возраста 1 и 2 групп величина матки при мануальном исследовании была сходной. Значимо больше мануальная оценка величины матки у пациенток пременопаузального возраста без патологии эндометрия: 13,00 (11,50-14,50), $p=0.034$. Такая разница, по-видимому, обусловлена сравнительно сглаженными проявлениями изолированной миомы матки, что привело к позднему обращению в более старшем возрасте и с большими размерами узлов.

При исследовании нативных мазков из влагалища у 42 (70%) пациенток I группы и 33 (83%) пациенток II группы ($p>0,05$) была зафиксирована I-II степень чистоты. Остальным пациенткам, имеющим III степень чистоты, перед ЭМА проводили санацию влагалища.

Цитологическое исследование эпителия шейки матки, проведенное всем пациенткам, позволило исключить диспластические изменения. Частота встречаемости эктопических изменений шейки матки была сравнимой в группах и по возрастам (у 75% в 1 группе и 60% во 2 группе). Всем этим пациенткам была проведена кольпоскопия, биопсия по показаниям.

Субъективно объем теряемой во время менструации крови оценивался по количеству использованных за время менструации прокладок, из расчета 1 прокладка (по три капли независимо от изготовителя) вмещает до 10 мл крови, учитывая также оценку самой пациенткой.

Таблица 4 – Характеристика объема меноррагии

Критерии кровопотери	Группа 1, n=60		Группа 2, n=40		p
	1А,n(%)	1Б,n(%)	2А,n(%)	2Б,n(%)	
////Объективная оценка менструации: -скудные	0	0	0	0	>0,05
-умеренные	3 (10,0)	4 (13,3)	3 (15,0)	4 (20,0)	>0,05
-обильные	23 (76,7)	22 (73,3) **Б	14 (70,0)	12 (60,0) **Б	0,005*
Анемия 1 степени	18 (30,0)		15 (37,5)		>0,05
	13 (43,3) **АБ	5 (16,7) **Б	8 (40,0)	7 (35,0) **Б	
Анемия 2 степени	13 (21,7)		2 (5,0)		0,005*
	2 (6,7)	12 (40,0) **Б **АБ	2 (10,0)	0	
Средний уровень гемоглобина, г/л, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	107,90 (92,25-111,30)		112,50 (105,40-119,25)		>0,05
	108,20 (99,75-109,50)	98,75 (88,0-99,75)	99,10 (95,60-103,75)	118,25 (116,50-122,75)	
Примечание: Фишер (φ) φ * p<0,05 между основной группой и группой сравнения, φ** p ^А <0,05 между подгруппами 1А и 2А - **А; p ^Б <0,05 - между подгруппами 1Б и 2Б - **Б; p ^{АБ} <0,05 между подгруппами 1А и 2А, 1Б и 2Б - **АБ					

Из таблицы 4 видно, что у пациенток с изолированной миомой жалобы на обильные кровянистые выделения встречались реже, однако значимых различий по данному признаку нет ($p>0.05$).

Объективно степень кровопотери оценивалась по данным клинических показателей крови, в частности по уровню гемоглобина. В целом, сниженный уровень гемоглобина выявлен у 31(51,7%) женщин из 1 группы и 16(41,5%) из 2 группы. Достоверные различия ($p=0,005$) наблюдаются при сравнении степени тяжести обусловленной меноррагиями анемии. В 1 группе анемия 1 степени при поступлении была у 18(30,0%) пациенток, значимо чаще встречаясь у пациенток репродуктивного возраста – 13(43,3%) и реже у в группе 1Б – 5(16,7%), $p=0,005$. Подобная тенденция наблюдается и во 2 группе: 15(37,5%) пациенток имели анемию I степени, в подгруппе 2А – у 8(40%), в 2Б – у 7(35%). Достоверно чаще у пациенток с сочетанной патологией наблюдается анемия II степени – у 13(21,7%) (в сравнении с 2 группой – 2(5,0%)), особенно после 45 лет – у 12(40%), $p<0.05$, тогда как в группе сравнения у пациенток старше 45 лет анемии II степени не было ни у кого ($p=0,004$). Таким образом, пациентки с сочетанием миомы матки и гиперпластических процессов пременопаузального возраста объективно достоверно чаще (18 (60%)) имеют клинически значимые анемизирующие меноррагии – до ($p^B=0,005$).

Незначительное повышение уровня лейкоцитов без сдвига лейкоцитарной формулы влево при поступлении имели 6 (10,0%) и 6 (15,0%) больных 1 и 2 групп соответственно ($p>0,05$). Ускорение СОЭ не выше 23 мм/час было диагностировано у 8 (15,0%) пациенток 1 группы и 6(17,5%) 2 группы без значимых возрастных различий ($p>0,05$). Значимых различий при исследовании свертывающей системы крови в группах не выявлено, у большинства женщин найдена изокоагуляция, гиперкоагуляция была диагностирована лишь у 4 (6,7%) и 2 (5,0%) пациенток 1 и 2 групп соответственно ($p>0,05$). Отклонения от нормы в биохимических показателях были у 7 (11,7%) пациенток 1 группы и 5 (12,5%) 2 группы ($p>0,05$) потребовали консультации смежных специалистов были связаны с хронической соматической патологией и не затрудняли проведение необходимых процедур.

Изменения параметров электрокардиограммы в виде гипертрофии левых отделов желудочка, нарушения проводимости по правой/левой ножке пучка Гиса, аритмии закономерно встречались у пациенток,отягощенных заболеваниями сосудисто-

сердечной системы: 13 (21,7%) в 1 группе и 10 (25%) во 2 группе. Состояние легких по данным рентгенографии грудной клетки соответствовало возрасту у всех пациенток. Достоверных отклонений в общем анализе мочи у исследуемых пациенток не было. Данные анализа половых гормонов периферической крови: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), эстрадиол (E₂) и прогестерон представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика гормонального спектра в плазме крови.

Гормон	Группа 1, n=60		Группа 2, n=40		p
	1А, n(%)	1Б, n(%)	2А, n(%)	2Б, n(%)	
ЛГ, МЕ/л Ме (Q ₂₅ -Q ₇₅)	4,11 (3,84-4,52)	4,16 (2,98-5,10)	4,80 (4,36-5,12)	5,06 (4,66-5,94)	p>0.05
ФСГ, МЕ/л Ме (Q ₂₅ -Q ₇₅)	6,08 (5,10-7,25)	11,45 (9,55-12,10)	6,64 (6,21-6,95)	11,25 (9,95-11,85)	p>0.05
Эстрадиол, нмоль/л Ме (Q ₂₅ -Q ₇₅)	350,75 (315,40-376,25)	294,25 (278,30-309,85) **Б	324,20 (295,0-340,24) ** АБ	235,1 (202,0-268,12) **Б, АБ	0,042
Прогестерон, нмоль/л Ме (Q ₂₅ -Q ₇₅)	7,55 (6,85-7,90)	6,70 (6,40-7,85)	6,78 (6,24-7,48)	7,80 (7,25-8,60)	p>0.05
Примечание: Фишер (φ) φ * p<0,05 между основной группой и группой сравнения, φ** p ^А <0,05 между подгруппами 1А и 2А - **А; p ^Б <0,05 - между подгруппами 1Б и 2Б - **Б; p ^{АБ} <0,05 между подгруппами 1А и 2А, 1Б и 2Б - **АБ					

Следует отметить, что у пациенток основной группы (с патологией эндометрия) исходный уровень эстрогена несколько выше, имеется также тенденция к повышению содержания ФСГ в подгруппах пременопаузального возраста. Однако достоверных различий в гормональном спектре между подгруппами нет (p>0,05).

Всем пациенткам (n=100) проводилось трансабдоминальное и трансвагинальное УЗИ малого таза и доплерометрия для подтверждения наличия миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия, оценки количества, локализации, состояния кровотока миоматозных узлов, расчета объема органа по формуле, предложенной А. Н. Стрижаковым и соавт. [7]: $V_0=0,5236 * A * B * C$, где А – длина тела матки, В – ее переднезадний размер, С – ее ширина.

Медиана объема доминантного узла в 1 и 2 группе составлял 155.00 (57.01-359.33) и 150.48 (113.07-244.91) см³ (p>0.05). При сравнении размеров наибольших узлов по подгруппам по возрасту, очевидно, что пациентки старшей возрастной группы (2Б), не имеющие патологии эндометрия, имели достоверно большие, чем в остальных подгруппах, размеры доминантного узла - 275.2 (107.64-453.18) (p^Б=0,008; p^{АБ}=0,041).

Обратная тенденция наблюдается и при подсчете суммарного объема матки: в среднем - большего у пациенток 1 группы - 184,89 (120,11-247,89) см³ и меньшего во 2 группе - 163,75 (132,11-486,08) см³, p=0,043. Вероятно, это обусловлено большим удельным количеством узлов у пациенток с сочетанной патологией - 4,22 (3,34-4,80) в сравнении с больными с изолированной миомой - 2,94 (2,44-3,34), p>0,05. Ультразвуковая оценка размеров матки и миом отражена в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика объема матки и миоматозных узлов (по данным УЗИ)

Параметры	1 группа, n=60		2 группа, n=40		p
	1А	1Б	2А	2Б	
Объем недоминантного узла миомы, см ³ Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	31,39 (29,39-42,40)		10,99 (8,52-15,65)		>0,05
Среднее количество узлов, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	4,22 (3,34-4,80)		2,94 (2,44 – 3,34)		>0,05
Объем матки, см ³ Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	184,89 (120,11-247,89)		163,75 (132,11-486,08)		>0,05
	44,42 (28,95-60,55)	10,77 (6,25-14,52)	8,79 (5,46-10,42)	16,26 (14,39-22,78)	>0,05
	4,36 (3,54-6,2)	4,15 (3,72-6,52)	2,69 (2,17-3,12)	3,60 (2,35-4,25)	>0,05
	199,07 (76,35-304,81)	177,56 (146,56-232,95)**Б	142,88 (127,21-182,06)**АБ	478,52 (304,86-578,36)**Б **АБ	0,008*
Примечание: Фишер (φ) φ * p<0,05 между основной группой и группой сравнения, φ** p ^А <0,05 между подгруппами 1А и 2А - **А; p ^Б <0,05 - между подгруппами 1Б и 2Б - **Б; p ^{АБ} <0,05 между подгруппами 1А и 2А, 1Б и 2Б - **АБ					

При сравнении толщины задней стенки матки, как признака сопутствующего аденомиоза, выяснено, что различия не значимы: медиана в 1 группе 20,10 (18,00-22,00) мм, во 2 – 21,00 (19,90-22,00) мм, без значимых различий и в возрастных подгруппах ($p>0,05$). Следовательно, и частота встречаемости аденомиоза I, II ст сравнима в обеих группах.

Объемные образования яичников были критерием исключения, однако исходно у некоторых пациенток (6 и 4 - 10% в обеих группах) обнаруживались функциональные (не более 40 мм в диаметре) кисты яичников, причем достоверно ($p=0,026$) чаще у пациенток репродуктивного возраста. Больным был проведен курс лечения с использованием КОК с последующим подтверждением их элиминации. У одной пациентки подгруппы 1А была выявлена эндометриоидная киста правого яичника, в связи с чем перед ЭМА было проведено лапароскопическое ее вылущение, данная пациентка имела в анамнезе миомэктомию с рецидивирующим множественным ростом миом.

Содержание онкомаркера СА-125 определяли у всех пациенток в крови. Средний уровень СА-125 в группе 1 составил 21,1 (17,95-24,56), в группе 2 - 17,1 (15,42-22,60), достоверно не различался также и в подгруппах ($p>0,05$). Ни у одной из пациенток данный показатель не превышал норму.

Большинство пациенток 1 группы – 27(45,2%) - имели интерстициальное расположение узлов, тогда как в группе 2 более половины пациенток имели субмукозные узлы миомы 21(53,2%), однако различия не значимы. У подавляющего большинства пациенток 1 и 2 группы исходно была множественная миома матки, медиана количества узлов у пациенток 4,22 (3,34-4,80)шт. и 2,94 (2,44 – 3,34)шт в 1 и 2 группе соответственно, $p>0,05$. Множественный характер миом с числом узлов более 5 характерен для пациенток с сочетанной патологией (группа 1) по сравнению с пациентками с изолированной миомой матки ($p=0,025$).

По топографии миом следует отметить, что большинство доминантных узлов у пациенток обеих групп располагалось по передней и задней стенкам. Атипичное (перешеечное) расположение, а также узлы в области дна достоверно чаще встречались у пациенток репродуктивного возраста с сочетанной патологией в подгруппе 1А - 4 (15,10%), $p=0,029$. В то же время практически у половины 9(45,0%) пациенток той же

возрастной подгруппы без патологии эндометрия (подгруппа 2А) узлы располагались по правому и левому ребру, $p=0,035$.

Основными методами диагностики гиперплазии эндометрия являются трансвагинальное УЗИ, гистероскопия и гистологическое исследование. Ультразвуковое исследование проводилось в оптимальный срок – сразу после менструации на 5-7 день цикла. Тонкое однородное М-эхо соответствует полному отторжению функционального слоя эндометрия, тогда как локальное или равномерное увеличение толщины М-эхо расценивалось как патология. Для ГПЭ патогномичными ультразвуковыми признаками являются ровные контуры М-эхо, увеличение переднезаднего размера свыше возрастной нормы, неомогенная структура М-эхо либо повышенная эхоплотность, наличие эхогенных включений. Медиана срединного маточного эха в переднезаднем размере (М-эхо) на 5-7 день цикла составляла в 1 группе 11,2 (9,40-13,65) мм и значимо отличалась от такой во 2 группе сравнения – 5,70 (5,3-6,9) мм ($p=0,036$). При сравнении М-эхо в возрастных подгруппах очевидна большая его величина у пациенток пременопаузального возраста - подгруппа 2Б – 12,40 (9,50-14,25) мм, в подгруппе 2А – 8,0 (7,29-9,35) мм ($p>0,05$). Чувствительность эхографии в отношении гиперпластических процессов эндометрия составляет в среднем 68,8 %. Ложноположительное заключение о патологии эндометрия при миоме матки встречается достаточно редко $2,5\pm 0,07\%$ в группе сравнения.

С целью решения вопроса о возможности и рациональности выполнения ЭМА всем больным было выполнено доплеровское сканирование маточных артерий с целью определения кровотока в миоматозных узлах. У пациенток с миомой матки отмечается повышение максимальной систолической (PS) скорости кровотока маточных артерий, показатель в исследуемых группах достоверно не различался и составил в 1 и 2 групп 36,0 (25,51-41,51) см/сек и 41,55 (34,62-47,14) см/сек соответственно ($p>0,05$). Средние показатели доплерометрии в фазе ранней пролиферации представлены в таблице 7.

У пациенток с патологией эндометрия (1 группы) выявлено снижение средних значений показателей сосудистого сопротивления: меньшая конечная диастолическая скорость кровотока (ED). Как следствие, большее систоло-диастолическое отношение (S/D), а также более низкий, чем в группе сравнения индекс резистентности (RI): 0,63 (0,58-0,68) и 0,73 (0,69-0,76) в основной и группе сравнения соответственно, $p=0,035$.

Разница еще более очевидна между подгруппами репродуктивного возраста: 1А – RI=0,54 (0,50-0,59) и 2А - RI=0,69 (0,62-0,74), p=0,028.

Таблица 7 – Характеристика доплерометрических параметров кровотока в маточных артериях.

Допплерометрический параметр [#]	1 группа (n=60)		2 группа (n=40)		P
	1А(n=30)	1Б(n=30)	2А(n=20)	2Б(n=20)	
PS [#] , см/сек Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	36,0 (25,51-41,51)		41,55 (34,62-47,14)		>0,05
	34,80 (29,87-41,22)	37,20 (31,42-42,43)	43,00 (36,56-49,21)	40,10 (36,40-48,25)	>0,05
ED [#] , см/сек Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	13,79 (9,05-17,65)		12,71 (9,10-14,62)		>0,05
	14,58 (11,62-15,26)	13,0 (10,50-16,05)	12,78 (9,11-14,20)	12,64 (9,84-14,26)	>0,05
S/D [#] Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	2,61 (2,16-2,95)*		3,27 (2,59-3,98)*		0,044
	2,65 * (2,18-3,12)	2,56 (2,06-2,90)	3,68 * (3,25-4,58)	2,86 (2,36-3,45)	0,038
RI [#] Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	0,63 (0,58-0,68)*		0,73 (0,69-0,76)*		0,035
	0,54* (0,50-0,59) **АБ **А	0,72 (0,65-0,78)	0,69 * (0,62-0,74)	0,77 (0,72-0,81)	0,028
<p>Примечание: Критерий Манна – Уитни: * p<0,05 между основной группой и группой сравнения, φ** p^А<0,05 между подгруппами 1А и 2А **А-; p^Б<0,05 - между подгруппами 1Б и 2Б - **Б; p^{АБ}<0,05 между подгруппами 1А и 2А, 1Б и 2Б -**АБ #PS – максимальная систолическая скорость кровотока, ED – конечная диастолическая скорость кровотока, S/D – систоло-диастолическое отношение, RI – индекс резистентности.</p>					

С целью исключения злокачественной внутриматочной патологии, оценки состояния эндометрия, проведения топической диагностики положения миом пациенткам обеих групп была проведена гистероскопия и раздельное лечебно-диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки. Для гистологического подтверждения отсутствия саркомы гистероскопия сопровождалась проведением петлевой биопсии миометрия. При наличии гиперплазии эндометрия (ГПЭ) эндометрий утолщен в виде складок различной высоты, бледно-розового цвета, отечный. В дне матки и в области устьев маточных труб определялись бахромчатые обрывки эндометрия бледно-розового цвета. При полиповидной форме ГПЭ поверхность эндометрия выглядела неровной в виде ямок, кист, бороздок, имеет полиповидную форму. Полиповидные выросты колебались от 0,3 до 1,5 см. Это диффузный процесс, поражающий весь эндометрий, однако подобные изменения более очевидны в области дна.

Информативность гистероскопии в нашем исследовании составила 98.3%. при этом у пациенток с патологией эндометрия достоверно чаще встречались такие признаки, как утолщение эндометрия - 96,05 (89,42-100,0), его складчатость, отечность, а также единичные или множественные полиповидные выросты при полиповидной форме гиперплазии ($p=0,001$). При сравнении возрастных подгрупп значимых различий между 1А и 1Б не выявлено ($p>0,05$). Окончательным методом диагностики патологии эндометрия служило гистологическое исследование удаленной при раздельном лечебно-диагностическом выскабливании ткани, представленные в таблице 8.

Таблица 8 - Результаты гистологического исследования соскобов у пациенток с патологией эндометрия

Гиперпластический процесс	1 группа, n=60 (%)		P
	1А, n=30	1Б, n=30	
Простая железистая	35 (58,4%)		>0,05
	18 (60,0%)	17 (56,7%)	
Сложная железисто-кистозная	25 (41,7%)		>0,05
	12 (40,0%)	13 (43,3%)	
Железистый полип цервикального канала	6 (10,0%)		>0,05
	2 (6,7%)	4 (13,4%)	

У пациенток группы сравнения гистологическое исследование подтвердило отсутствие патологических изменений в эндометрии поздней пролиферативной фазы.

У 35 (58,4%) пациенток основной группы выявлена простая железистая гиперплазия эндометрия, у остальных 25 (41,7%) – сложная железисто-кистозная. Сочетание гиперпластического процесса в матке с полипом цервикального канала выявлено в среднем у 10% пациенток основной группы. При сравнении распределения вида гиперплазии по возрастным группам не выявлено достоверных различий ($p>0,05$), при этом простая гиперплазия в обеих группах встречалась несколько чаще.

Таким образом, основная группа и группа сравнения, стратифицированные по возрасту, характеризовались наличием наследственной отягощенности, высокой частотой перенесенных и хронических заболеваний. В обеих группах были выявлены сходные клинические проявления основной патологии, характеризующиеся анемизирующими нарушениями менструального цикла, болевым синдромом, снижением общего самочувствия и функции смежных органов, а также нарушением генеративной функции.

Выявлено, что у пациенток основной группы длительность клинических проявлений миомы матки больше, несмотря на больший объем проводимого в анамнезе лечения. В подгруппе 1Б достоверно больше частота нарушения функции смежных органов, болевого синдрома отсутствие бессимптомного течения.

Более частые субъективные жалобы пациенток 1 группы на обильные менструации подтверждаются выявленной более чем в 50% больных железодефицитной анемией 1, 2 ст. ($p=0,002$). В подгруппах репродуктивного возраста – 1А и 2А - анемии встречаются чаще.

Остальные параметры общеклинического обследования не выявили клинически значимых отклонений. Цитологические и бактериологические исследования подтвердили отсутствие воспалительных изменений и диспластических процессов аналогично в обеих группах.

По данным ультразвукового и бимануального исследований основная группа и группа сравнения сопоставимы по среднему возрасту, средней величине матки и количеству миоматозных узлов. Для пациенток основной группы характерна множественная миома с большим количеством узлов. Причем у пациенток подгруппы

1А достоверно чаще встречалось атипичное (перешеечное) расположение узла, что, возможно, было одной из причин отказа от оперативного лечения.

Средние размеры доминантного узла достоверно больше у пациенток пременопаузального возраста без патологии эндометрия ($p < 0,005$). Вероятно, позднее обращение для лечения у этих пациенток связано с сравнительно сглаженными проявлениями изолированной миомы.

У 6(10%) и 4(10%) пациенток 1 и 2 групп исходно были диагностированы фолликулярные кисты, причем значимо чаще в подгруппах репродуктивного возраста – 15- 16,7%. Нормальные значения онкомаркера СА-125 и успешная гормональная терапия подтвердили функциональный характер объемных образований яичников и целесообразность проведения ЭМА.

Допплерометрия маточных сосудов позволила выявить небольшое повышение максимальной систолической скорости кровотока маточных артерий у пациенток с миомами сопоставимо в обеих группах ($p > 0,05$). У пациенток 1 основной группы достоверно снижено среднее значение внутрисосудистого сопротивления, повышено систолодиастолическое отношение и снижен индекс резистентности ($p = 0,035$).

Обнаружение эхографических и гистероскопических признаков гиперплазии эндометрия достоверно чаще у пациенток 1 группы ($p < 0,05$), что подтверждает высокую диагностическую информативность данных методов.

Гистологическое исследование выявило простую железистую у 35 (58,4%) и сложную железисто-кистозную у 25 (41,7%) гиперплазии в основной группе и подтвердило отсутствие патологии эндометрия у пациенток группы сравнения.

3.3. Проведение рентгенэндоваскулярной эмболизации маточных артерий

После проведенного обследования всем пациенткам в плановом порядке в условиях рентген-операционной была проведена эмболизация маточных артерий (ЭМА).

Манипуляция выполнялась под местной анестезией с назначением седативных препаратов. Доступ к маточным артериям осуществлялся посредством пункции правой бедренной артерии по стандартной методике Сельдингера. У одной пациентки основной

группы мы катетеризировали обе бедренные артерии, что было связано с особенностями ответвления маточной артерии от внутренней подвздошной.

Катетер под флюороскопическим контролем проводился максимально дистально сначала в левую маточную артерию и после окончания процесса эмболизации – в правую, где осуществляется тот же процесс. Перед непосредственным введением эмболизата производилась обзорная (см. рисунок 2) и селективная ангиография маточных артерий, по которым возможно оценить аномально сформированную сосудистую сеть, состоящую из штопорообразно извитых сосудов, обильно васкуляризирующих ткань миомы, и ее конфигурации.



Рисунок 2 - Обзорная ангиограмма

На рисунке 3 представлена селективная ангиограмма, выявляющая дополнительную извитую яичниковую ветвь, питающую миому.

Целью эмболизации являлась полная окклюзия сосудистого русла миоматозных узлов, что достигалось введением эмболизата. В нашем исследовании мы использовали частицы с поливинил алкоholes (ПВА), размер которых колебался от 355 до 710 мкм. Неровность их поверхности, может привести к их взаимному слипанию и фиксации к стенкам сосудов большего диаметра, повышая риск более проксимальной закупорки сосуда. Такое явление нивелировалось большим разведением и медленным введением раствора.

Двигаясь с током крови, эмболизат заклинивал просвет сосудов миомы. После эмболизации кровотоков по тонким и извитым сосудам миомы прекращался, что было очевидно на контрольных ангиограммах. Появлялся ретроградных кровотоков во внутреннюю подвздошную артерию. В маточных артериях оставался медленный остаточный кровоток. Нормальные миометриальные артериальные ветви маточных артерий оставались проходимыми.

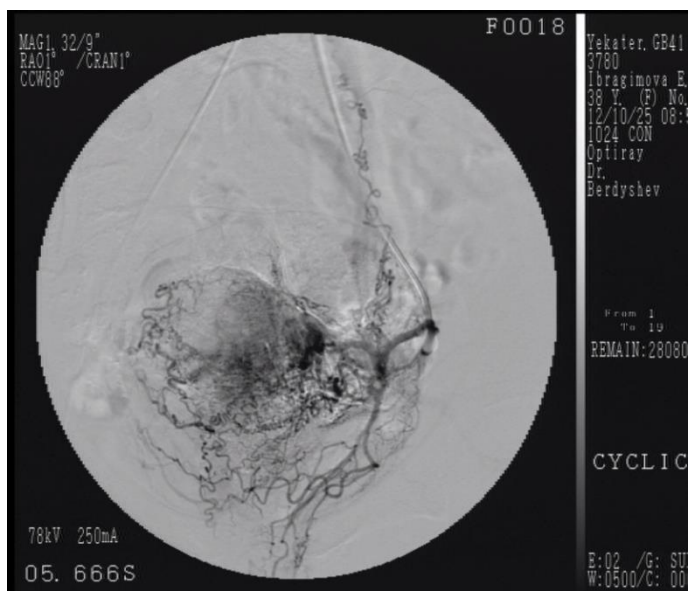


Рисунок 3 - Обзорная ангиограмма

Всем больным тотальная двусторонняя окклюзия просвета маточных артерий проведена успешно. Контроль полной закупорки сосудов осуществляли путем проведения контрольной ангиографии. На рисунке 4 показана селективная ангиография той же больной после эмболизации, подтверждающая отсутствие кровотока в дистальном отделе артерии.

Продолжительность ЭМА варьировала от 25 до 87 минуты и составила в среднем $51,1 \pm 4,5$ минуты в 1 группе и $52,1 \pm 5,7$ во 2 группе ($p > 0,05$) от начала пункции до извлечения ангиографического катетера.

Продолжительность работы рентгеновской трубки при ЭМА включало время, необходимое для проведения ангиографии, селективной катетеризации маточных артерий и их окклюзии эмболизирующими материалами. Длительность рентгеноскопии колебалась от 20 до 58 минут, и составляло в среднем в 1 группе $44,2 \pm 6,0$ минуты и $43,7 \pm 5,6$ минуты во 2 группе без значимых различий и в возрастных подгруппах ($p > 0,05$).

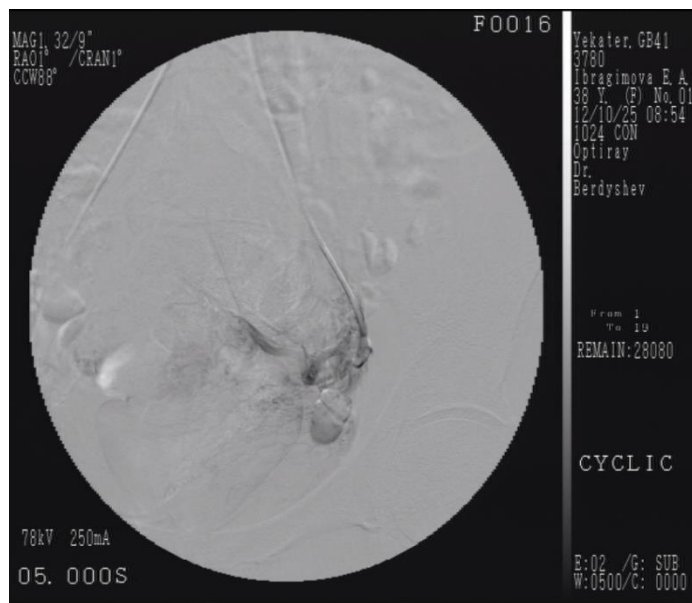


Рисунок 4 - Селективная ангиография после эмболизации левой маточной артерии

Все пациентки перенесли ЭМА удовлетворительно. У 8 (8,0%) больных в процессе проведения манипуляции появилось ощущение жара и головокружения после введения контрастных препаратов и купировалось самостоятельно. В 3 (3,0 %) случаях во время вмешательства наблюдалось сужение просвета маточных артерий, обусловленное спазмом сосудов, которое успешно купировали введением 2,0 мл 2% раствора папаверина, разведенного в 10,0 мл изотонического раствора хлорида натрия. Интраоперационных осложнений зафиксировано не было.

Таким образом, наличие или отсутствие исходной гиперплазии эндометрия не влияет на успешность проведения манипуляции, которая в нашем исследовании составила 100%.

3.4. Постэмболизационный синдром

Сразу после ЭМА с различной степенью выраженности начинал развиваться постэмболизационный синдром, включающий в себя следующие симптомы: боль в нижних отделах живота, повышение температуры, диспептические расстройства, а

также воспалительные изменения в лабораторных показателях крови. Основные клинические его проявления представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика основных клинических параметров постэмболизационного синдрома

Диспепсические симптомы	Группа 1, n=60		Группа 2, n=40		p
	1А, n(%)	1Б, n(%)	2А, n(%)	2Б, n(%)	
Слабость, недомогание	30 (100)	29(96.7)	19(95.0)	20(100)	>0,05
Тошнота	5(16,7)	4 (13,3)	3(15,0)	2(10,0)	>0,05
Тошнота, сопровождающаяся рвотой 1-3 раза	8(26,7)	10(33,3)	4(20,0)	5(25,0)	>0,05
Множественная рвота (более 3 раз)	4(13,3)	5 (16,7)	2(10,0)	3(15,0)	>0,05
Средняя продолжительность максимально интенсивной боли, час Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	14,5 (8,0-16,5)		12,0 (7,0-15,0)		>0,05
Продолжительность слабых болевых ощущений, сутки Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	9,3 (4,5-14,0)		7,9 (3,5-11,5)		>0,05
Медиана гипертермии Me (Q ₂₅ -Q ₇₅), (чел.)	38,0 (37,5-38,5) (n=56)		37,9 (37,3-38,5) (n=37)		>0,05
Продолжительность гипертермии, сут					
0-4 сут	31.4	38.7	40.4	37.1	>0,05
4-9 сут	56.9	51.3	48.0	55.5	>0,05
10 и более суток (до 20 суток)	11.7	10	7.6	7.4	>0,05
Примечание: Фишер (φ) φ * p<0,05 между основной группой и группой сравнения,					

Болевой синдром начинал проявляться после процедуры, имел нарастающий характер, достигая максимума через 4 -10 часов, после чего постепенно уменьшался. Интенсивность болевой реакции оценивалась по необходимости приема обезболивающих препаратов и на основании субъективных ощущений женщины. Для купирования боли мы применяли следующие ненаркотические анальгетики: анальгин,

кеторолак, баралгин, дормикум, перфолган и промедол. Протокол обезболивания зависел от степени интенсивности боли и подбирался индивидуально для каждой конкретной пациентки. Большинство пациенток обеих групп (48 (80%) из основной и 31 (77,5%) из группы сравнения) оценили степень болевой реакции как выраженную, что требовало использования наркотического анальгетика. Длительность и интенсивность болей не зависела от возраста, длительности заболевания и наличия патологии эндометрия и достоверно не отличалась в обеих группах. Нами отмечено, что болевой синдром более выражен у пациенток с большими размерами и множественным характером миом. К концу первых суток боли значительно уменьшались и затем носили умеренный и слабый характер.

Периодические болевые ощущения, купирующиеся приемом ненаркотических анальгетиков, одинаково часто отмечали пациентки 1 и 2 групп, сохраняясь в среднем $9,3 \pm 3,5$ и $7,9 \pm 2,5$ суток у пациенток 1 и 2 групп ($p > 0,05$).

Повышение температуры, как реакция организма на формирующийся асептический некроз узлов миомы, развивалось чаще в первые 12 часов после ЭМА у 56 (93,4%) пациенток 1 группы и у 37 (92,5%) пациенток 2 группы максимально до $38,8\text{ C}^\circ$. При этом средний уровень гипертермии между группами и возрастными подгруппами достоверно не отличался ($p > 0,05$). У 7 (10,9%) пациенток 1 группы и 3 (7,5%) 2 группы отмечали вечернее повышение температуры до $37-37,2\text{ C}$ вплоть до 20 дней после ЭМА.

Интоксикационный синдром, развивающийся вследствие происходящих в матке процессов, приводил к появлению диспептических нарушений (тошнота, рвота), слабости и недомоганию в первые сутки после. Выраженность симптомов была различной, однако достоверной разницы в проявлениях интоксикации между группами не выявлено ($p > 0,05$).

У 9 (15,0%) пациенток 1 группы и 5 (12,5%) пациенток 2 группы многократная рвота (до 5 раз в сутки) потребовала применения противорвотных препаратов (церукал). Продолжительность диспепсических явлений не превышала семи суток.

Нарушение цикла в виде появления кровянистых выделений в ближайшие (чаще на вторые) сутки после эмболизации отмечало большинство пациенток обеих групп. Как видно в таблице 10, у пациенток с сочетанной патологией - в 1 группе - частота (в среднем 86,55%) и продолжительность - $12,4 \pm 2,2$ (10,8-14,0) дней - выделений была достоверно выше, чем данные показатели во 2 группе ($p = 0,041$).

Таблица 10 - Характеристика выделений из половых путей

Кровянистые выделения	Группа 1 (n=60), %		Группа 2 (n=40), %		p
	1А	1Б	2А	2Б	
Степень интенсивности					
Нет	14,5	12,4	17,4	12,5	>0,05
Мажущие	36,7	43,3	71,0	68,5	>0,05
Умеренные	46,9	43,3	11,6	19,0	0,041
Обильные	1,9	1,0	-	-	>0,05
Средняя продолжительность выделений, суток Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	12,4 (10,8-14,0)		6,2 (4,4-7,8)		0,032
Примечание: Фишер (φ) φ * p<0,05 между основной группой и группой сравнения,					

При анализе показателей общего анализа крови, выполненных до и на первые сутки после ЭМА, констатирована неспецифическая воспалительная реакция после манипуляции, проявляющаяся в виде повышения СОЭ (22,2 мм/ч и 19,1 мм/ч в первые сутки в 1 и 2 группах), общего количества лейкоцитов (14,21 (13,4-15,02) и 10,81 (12,24-13,79) в 1 и 2 группах), в том числе за счет палочкоядерных. Указанные изменения нормализовались у 95% пациенток обеих групп к концу 3х суток после ЭМА.

В результате послеоперационного ультразвукового исследования на 1е-2е сутки после ЭМА достоверно значимых изменений размеров матки и миоматозных узлов не было выявлено. У всех пациенток обеих групп определялись признаки умеренного отека узлов миомы, признаки дегенеративных изменений и некроза в узлах миомы. По данным ЦДК (цветного доплер-картирования) отмечались признаки резкого снижения васкуляризации матки и отсутствие кровотока в узлах, что считалось критерием успешного выполнения ЭМА на данном этапе.

Выраженные изменения кровотока в маточных артериях при анализе доплерометрических показателей представлены на рис.5.

В ближайшие сутки после ЭМА больные с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы отмечали боли в области сердца и/или головные боли, сопровождающие повышение артериального давления одинаково часто (в среднем 7,8%) ($p>0,05$). Обострение гастрита, подтвержденное фиброгастродуоденоскопией, было диагностировано у 1 (5,0%) пациентки 2А подгруппы, что потребовало дополнительной консультации терапевта и коррекции симптоматической терапии.

С учетом клинических и лабораторных проявлений постэмболизационного синдрома всем пациенткам проводилась дезинтоксикационная терапия, антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия (защищенные пенициллины (амоксиклав 1,2 грамма 2 раза в сутки), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон 2,0 грамма 1 раз в сутки)), ненаркотические и наркотические анальгетики.

Среднее время нахождения в стационаре достоверно не различалось у пациенток 1 и 2 группы и составило $4,5\pm 0,5$ и $4,6\pm 0,4$ койко-дней соответственно ($p>0,05$). Выписка пациенток из стационара производилась согласно критериям, определяющих их соматическое состояние (общее состояние, данные клинических анализов, гинекологический статус, состояние области катетеризации бедренной артерии).

Таким образом, анализ данных, касающихся непосредственно проведения ЭМА, а также течения раннего послеоперационного периода показал следующие результаты. Всем пациенткам ЭМА была выполнена через трансфemorальный доступ. Тотальная двухсторонняя окклюзия маточных артерий была выполнена всем 100 пациенткам. Средняя продолжительность ЭМА составила $52\pm 2,5$ минут и достоверно не различалась в исследуемых группах. Интраоперационных осложнений зафиксировано не было.

У всех больных в раннем послеоперационном периоде развивался постэмболизационный синдром разной степени тяжести, при котором пациентки отмечали боли в области живота, диспептические нарушения и появление кровянистых выделений из половых путей. Выраженный болевой синдром требовал интенсивной анальгезии в первые сутки, затем прогрессивно уменьшался. Диспепсические явления и гипертермия отмечались с одинаковой частотой во всех подгруппах. Достоверно чаще и интенсивнее и дольше у пациенток 1А и 1Б подгрупп (с сочетанной патологией) отмечалось проявление кровянистых выделений после ЭМА. В клинических анализах крови после ЭМА появлялись признаки умеренной воспалительной реакции

(повышение общего числа лейкоцитов и СОЭ без палочкоядерного сдвига формулы), статистически не отличающиеся в обеих группах.

Значимых изменений объема матки, диаметра миоматозных узлов при анализе данных УЗИ и ЦДК в 1-2е сутки после ЭМА не было зафиксировано. У всех пациенток по данным УЗИ отмечались признаки некроза узлов миомы, их умеренного отека, а также выраженного снижения васкуляризации миометрия, отсутствие кровоснабжения узлов миомы. По данным доплерометрии было выявлено резкое снижение всех показателей кровотока в маточных артериях.

Среднее время нахождения в стационаре пациенток 1 и 2 группы составило $4,5 \pm 0,5$ и $4,6 \pm 0,4$ койко-дней соответственно и достоверно не различалось ($p > 0,05$).

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ЭМА И СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

4.1. Оценка степени регресса клинических симптомов и размера узлов миомы после проведения ЭМА

Результаты проведения ЭМА были изучены у всех 100 пациенток обеих групп. Длительность наблюдения составила 1 год. Периодичность наблюдения составила 3 месяца, включала клинические и инструментальные методы исследования, лечебные мероприятия по показаниям) и анкетирование.

Первая менструация после ЭМА в предполагаемый срок пришла у 41(68%) пациентки 1 группы и 22 (55,0%) пациенток 2 группы ($p>0.05$). К концу трех месяцев после ЭМА регулярная менструальная функция зарегистрирована у 44 (73,3%) основной группы и 25 (62,5%) группы сравнения, у 4 (6,7%) больных 1 группы и 4 (10,0%) 2 группы наблюдалась временная аменорея, продолжительность которой составляла от 2х до 6х месяцев ($p>0,05$). При анкетировании через 6 мес. 50 (83,3%) респондентов 1 группы и 38 (95,0%) 2 группы отметили регулярность менструации ($p>0.05$).

Анализ данных анкет выявил достоверные возрастные различия в структуре регулярности менструальной реакции после ЭМА. Через 6 мес. в подгруппе 1А (репродуктивного возраста с исходной патологией эндометрия) после ЭМА 29 (96,7%) больных имели регулярный цикл, у 1 (3,3%) – было нарушение менструального цикла (НМЦ) в виде нерегулярной менструации: через 20 – 40 дней, что, однако, она отмечала и до ЭМА. В подгруппе пременопаузального возраста - 1Б - 22 (73,3%) пациенток имели регулярную менструацию, тогда как 3 (10,0%) отметили НМЦ в виде промежутков от 21 до 45 дней, а оставшиеся 5 (15,0%) указали на аменорею.

По итогам 6 мес. ни у одной пациентки репродуктивного возраста из подгруппы сравнения – 1Б - не развилось НМЦ (0%), что сопоставимо в сравнении данных возрастных подгрупп ($p>0,05$). У пациенток старше 45 лет без исходной патологии эндометрия - 2Б – регулярную менструацию имели 15 (75%), у 3 (15%) цикл носил

нерегулярный характер – через 25 – 45 дней, у 2 (10%) пациенток менструация после ЭМА не наступала.

По итогам 12 мес. наблюдения регулярную менструацию имели все пациентки 1А и 1Б подгрупп – 60 человек (100 %), так же и в подгруппе репродуктивного возраста 2А (20чел - 100%), тогда как в подгруппе сравнения пременопаузального возраста -2Б – лишь 18 (90%) пациенток, у оставшихся 2 (10%) развилась стойкая аменорея. Разница данных показателей не может считаться значимой ($p>0,05$). Примечательно, что концу года наблюдения нерегулярный характер менструации определился в сторону регулярного или (у 2 пациенток) аменореи. Средний возраст данных пациенток составлял $47.2\pm 0,8$ лет. Случаев постоянной аменореи, развившейся сразу после ЭМА, отмечено не было.

Уже через 3 месяца после ЭМА отмечено достоверное снижение продолжительности менструаций в 1 и 2 группах в среднем соответственно на 17,3% и 12,9% от исходной ($p=0,001$). Также в обеих группах уменьшился объем теряемой во время менструации крови, определяемый суммой необходимых установленных прокладок из расчета 20 мл вместимости на одну стандартную прокладку. Снижение было значимым и составило уже через 3 месяца после ЭМА, в среднем, для 1 группы 22,2%, для 2 группы 12,3% ($p=0,045$).

Через 6 месяцев после ЭМА в группе 1 длительность менструаций уменьшилась, в среднем, на 27,0% ($p=0,002$), а объем менструаций – на 32,7% ($p<0,01$), в группе 2 – на 23,0% и 24,6% ($p=0,025$) соответственно. В последующем, через 12 месяцев после ЭМА, уменьшение продолжительности менструаций и объема менструальной кровопотери в основной группе достигло, в среднем, 35,5% и 53,3% в сравнении с исходными продолжительностью и объемом соответственно ($p=0,001$). Во 2 группе уменьшение показателей 29,5% и 43,8% также достоверно ($p=0,002$). Следует учесть, что исходный объем менструальных выделений и продолжительность менструаций были выше в 1 группе, чем в группе 2 ($p<0,05$), по итогам же наблюдения через 12 после ЭМА эти показатели в группах достоверно не отличались ($p>0,05$). Анализ возрастных особенностей изменения менструации выявил следующее: в первые 3 мес. после ЭМА во всех подгруппах происходит равномерное уменьшение объема и длительности менструации, однако в последующем у пациенток репродуктивного возраста 1А скорость уменьшения значимо превышает подгруппы сравнения (32,9% и 53,4% - в 1А и

23,2% и 40,8% - в 2А соответственно, $p=0.015$). Однако внутри основной группы у пациенток пременопаузального возраста с исходными меноррагиями менструации быстрее принимают характер краткосрочных. Длительность менструального цикла составляла $26,71\pm 3,3$ суток 1 группы и $27,12\pm 2,1$ суток во 2 группе больных ($p>0,05$), и практически не изменилась через 12 месяцев после ЭМА во всех возрастных подгруппах.

Таким образом, динамика нормализации менструальной функции более выражена у пациенток с исходно сочетанной патологией, и, как показал анализ, у пациенток репродуктивного возраста (53,4% от исходного в подгруппе 1А против 40,8% в подгруппе 2А, $p=0,015$). Косвенный подсчет объема менструальной кровопотери подтверждает объективное отсутствие опсоменорреи, опровергая субъективные ощущения больных, привыкших к анемизирующим выделениям.

Субъективная оценка менструальной кровопотери менялась после ЭМА. В течение года в обеих группах число пациенток, оценивающих характер менструаций как обильный, прогрессивно снижалось. Обильные менструации спустя 3 месяцев после ЭМА наблюдались, в среднем, почти в 2,5 раза реже у пациенток обеих групп, по сравнению с исходными данными. Через год после ЭМА субъективно меноррагия продолжалась у 3,3% пациенток обеих основных подгрупп и 5,0% пациенток пременопаузального возраста 2Б подгруппы сравнения ($p>0,05$). Надо отметить, что часть пациенток неосознанно считали кровянистые выделения при рождающемся узле менструальными, что подчеркивало необходимость объективной дифференциальной оценки.

Характер изменения болевого синдрома представлен в таблице 12.

Инволюционные процессы в матке, происходящие после ЭМА достаточно часто сопровождаются болевыми ощущениями разной интенсивности и продолжительности. Однако, как следует из данных таблицы 12, в течение года после ЭМА по поводу симптомной миомы матки, у больных обеих групп происходило прогрессивное уменьшение болевых ощущений, в том числе, связанных с менструациями. Наиболее активно этот процесс происходил в первые 6 месяцев после ЭМА, к исходу которых число пациенток, испытывающих боли во время менструаций сократилось в 1 группе, в среднем, с 88,3% до 33,3% ($p=0,010$), во 2 группе с 67,5% до 15% ($p=0,010$). Через 12

мес. после манипуляции выраженный болевой синдром отмечала 1 (3,3%) пациентка 1 группы и 1(5%) из 2 группы.

Таблица 12 - Динамика альгодисменореи до и после ЭМА

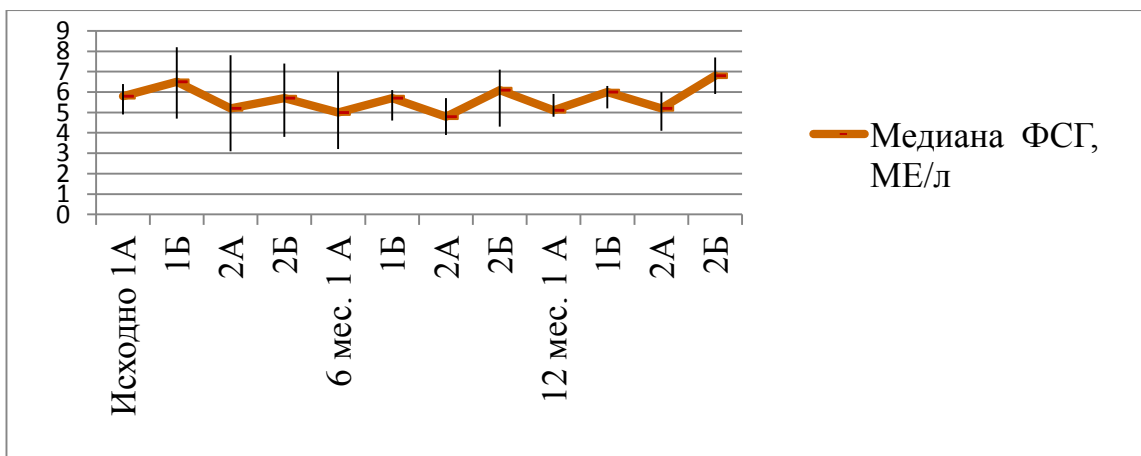
Характер боли, испытываемый после ЭМА, в том числе во время менструации	Группа 1 (n=60)		Группа 2 (n=40)		Крите- рий χ^2
	1А, %	1Б, %	2А, %	2Б, %	
До ЭМА нет	20,0	3,3	30,0	35,0	0.010
умеренный	40,0	30,0	40,0	45,0	
выраженный	40,0	66,6	30,0	20,0	
3 мес. после ЭМА нет	20	74,0	75,0	80,0	>0,05
умеренный	66,6	18,6	15,0	15,0	
выраженный	13,4	7,4	10,0	5,0	
6 мес. после ЭМА нет	56,7	76,7	80,0	90,0	>0,05
умеренный	33,3	20,0	10,0	10,0	
выраженный	10,0	3,3	10,0	-	
9 мес. после ЭМА нет	96,7	90,0	90,0	95,0	>0,05
умеренный	3,3	6,7	10,0	5,0	
выраженный	-	3,3	5,0	-	
12 мес. после ЭМА нет	96,7	96,7	90,0	95,0	>0,05
умеренный	3,3	-	5,0	5,0	
выраженный	-	3,3	5,0	-	
Примечание: * Критерий Хи квадрат: $p < 0,01$ – уровень достоверности различий между основными подгруппами и подгруппами сравнения					

Уменьшение объема менструальной кровопотери после проведения эмболизации становится объективным при анализе показателей гемоглобина в крови: выявлено статистически значимое его повышение у пациенток обеих групп в первые 3 мес. после ЭМА по сравнению с дооперационным ($p=0,010$). Затем в течение года наблюдения достоверных изменений этого показателя отмечено не было (таблица 13).

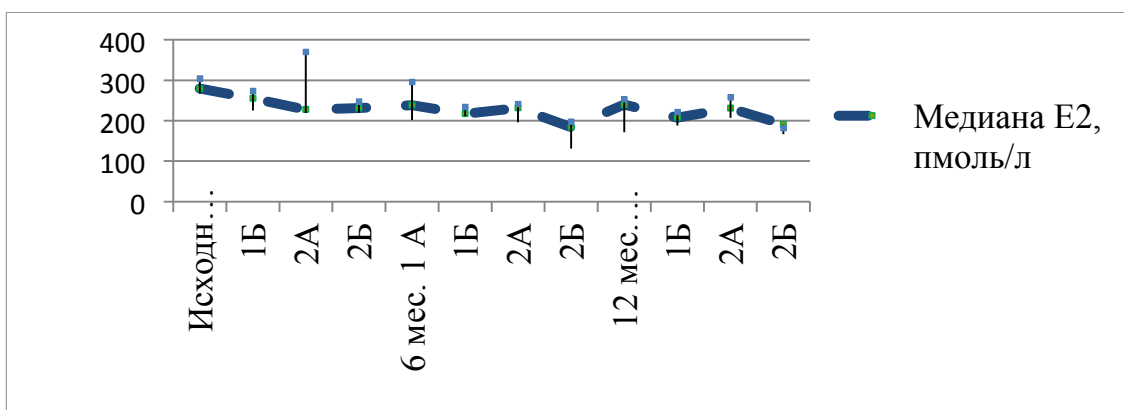
Таблица 13 - Содержание гемоглобина в крови исследованных больных до и после ЭМА

Уровень гемоглобина, г/л	Группа 1 (n=60)		Группа 2 (n=40)		Критерий Манна-Уитни и p
	1А Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	1Б Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	2А Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	2Б Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	
До ЭМА	108,20 (99,75-109,50)	98,75 (88,0-99,75)	99,10 (95,60-103,75)	118,25 (116,50-122,75)	>0,05
Через 3 месяца после ЭМА	118,41 (112,50-122,35)	121,82 (113,81-127,56)	123,02 (119,24-129,45)	119,3 (115,22-123,47)	>0,05
Через 6 месяцев после ЭМА	121,44 (117,52-125,88)	122,32 (116,15-124,53)	123,23 (117,6-126,41)	121,92 (116,52-127,82)	>0,05
Через 9 месяцев после ЭМА	122,43 (118,64-125,24)	123,52 (119,70-125,63)	121,61 (117,65-123,54)	122,44 (117,56-124,58)	>0,05
Через 12 месяцев после ЭМА	123,21 (117,44-126,95)	122,44 (118,53-123,15)	122,33 (119,47-124,78)	124,00 (119,32-127,23)	>0,05
Примечание: Критерий Манна-Уитни, при p<0.05 различия между группами достоверные.					

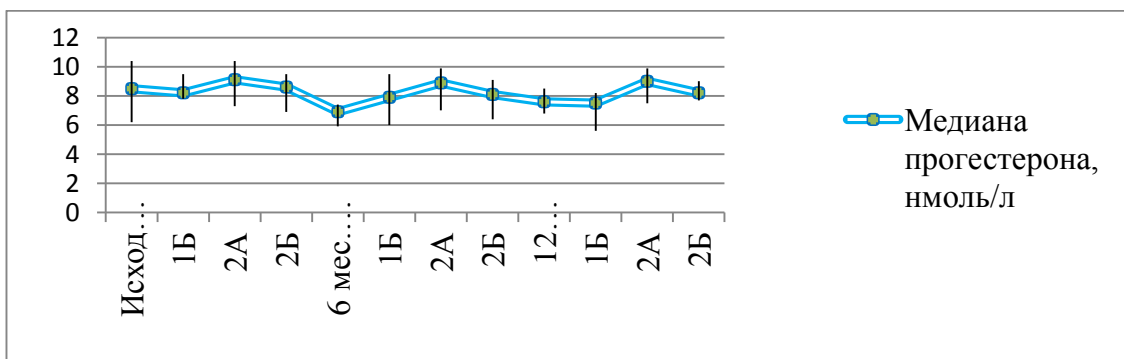
Всем пациенткам до и после ЭМА измерялось содержание в крови ФСГ, Е2 и прогестерона, что представлено графиками на рисунке 6 (а, б, в).



а) Колебания медианы уровня ФСГ



б) Колебания медианы уровня эстрадиола



в) Колебания медианы уровня прогестерона

Рисунок 6 - Показатели уровня ФСГ (а), E2 (б) и прогестерона (в) в периферической крови до лечения и в течение года после ЭМА в исследуемых подгруппах

В течение всего периода наблюдения нами не было выявлено достоверных изменений содержания половых гормонов в периферической крови у пациенток обеих групп. У пациенток пременопаузального возраста группы сравнения – 2Б (в число

которых входят больные с аменореей) имеется тенденция к уменьшению содержания эстрадиола и повышению ФСГ, что может быть обусловлено возрастными изменениями.

С целью оценки состояния матки, узлов миомы в течение всего срока наблюдения пациенткам обеих групп проводилось УЗИ. В таблице 15 представлены данные о динамике изменения размеров узлов миомы.

Таблица 15 - Динамика уменьшения миоматозных узлов

Период исследования (после ЭМА)	Средний объем доминантного узла, см ³ , Me (Q ₂₅ -Q ₇₅) в скобках процент сокращения относительно предыдущего размера, p ^{1*}		Критерий Манна-Уитни p ^{2**}	Средний диаметр недоминантного узла, мм, Me (Q ₂₅ -Q ₇₅) в скобках процент сокращения относительно исходного размера, p ^{1*}		Критерий Манна-Уитни p ^{2**}
	Группа 1	Группа 2		Группа 1	Группа 2	
До ЭМА	252,80 (233,93-274,12) (-)	358,32 (336,12-375,40) (-)	>0,05	31,40 (26,54-35,77) (-)	10,92 (6,08-14,83) (-)	>0,05
3 месяца	132,74 (124,51-145,20) (47,49%)*	90,28 (73,72-105,21) (85,97%)*	0,025**	18,39 (15,82-20,65) (58,50%)*	5,75 (3,87-7,22) (47,70%)*	>0,05
6 месяцев	116,46 (102,75-131,28) (12,27%)	65,59 (37,54-85,63) (29,22%)	>0,05	13,07 (10,13-16,25) (29,14%)	4,22 (3,45-5,21) (26,52%)	>0,05

Продолжение Таблицы 15

9 месяцев	91,20 (84,90-98,11) (21,87%)	56,53 (32,61-70,87) (25,46%)	>0,05	10,33 (8,41- 12,47) (20,73%)	1,29 (0,88- 1,94) (69,44%)*	0.040**
12 месяцев	79,66 (73,52-85,22) (12,66%)	47,71 (24,8-52,01) (33,25%)*	>0,05	7,43 (5,6- 9,35) (28,08%)*	0,67 (0,25- 0,74) (48,07%)*	>0,05
<p>Примечание: Критерий Манна-Уитни</p> <p>* - $p^1 < 0,01$ – уровень достоверности изменения показателя на каждом этапе наблюдения рассчитывался относительно предыдущего значения данного показателя до и после ЭМА.</p> <p>** - $p^2 < 0,05$ - уровень достоверности различия показателя в исследуемых группах</p>						

Из таблицы 15 видно, что наиболее динамично процессы дегенерации, соответственно, и уменьшения узлов происходят в первые 3 месяца после ЭМА. В динамике уменьшения размеров доминантного узла миомы наблюдается достоверная разница между исследуемыми группами: через 3 месяца после ЭМА в среднем у пациенток основной группы он уменьшился на 47,49%, у пациенток группы сравнения – на 85,97% ($p=0,025$). В динамике регресса недоминантного узла – обратная тенденция – в 1 группе – на 58,4%, тогда как во 2 – 47,70% ($p>0,05$). Однако процесс уменьшения всех узлов продолжается и в течение 12 месяцев после ЭМА, но уже в меньшей степени.

По мере регресса миом изменяется и размер матки, данные представлены на графиках рисунка 7.

Уменьшение общего объема матки через 3 месяца составило в 1 группе 42,1%, что достоверно меньше, чем во 2 группе - 68,52 % ($p=0,036$). опережение в скорости уменьшения узлов сохраняется во всех возрастных подгруппах без патологии эндометрия в течение 6 мес. после ЭМА., после чего динамика между группами не различается. В исходе 12 мес. медиана величины матки у пациенток с исходно сочетанной патологией была 86,93 (76,52-89,42) см³, в группе с изолированной миомой - 79,43(55,87-90,53) см³, что составило 38,43% и 25,18% от исходного объема, $p>0,05$.

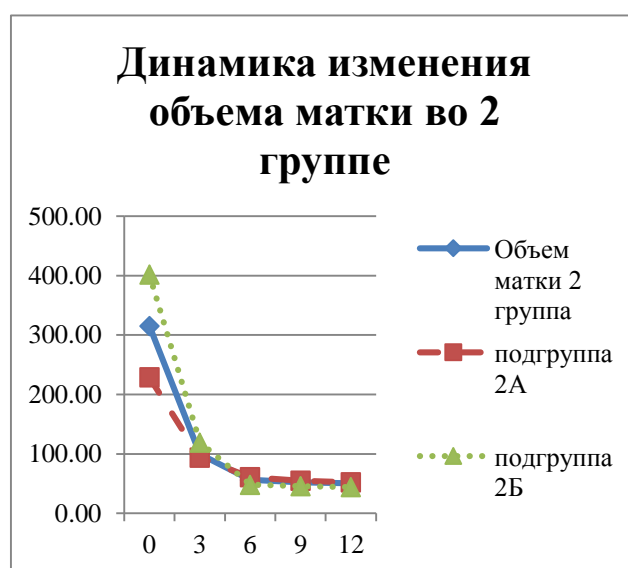


Рисунок 7 - Динамика уменьшения размеров матки в течение 12 мес. после ЭМА

Как видно на графиках, максимальная степень уменьшения объема матки отмечалась в течение первых трех месяцев после ЭМА, а затем прогрессивно снижалась к сроку 12 месяцев после ЭМА. Кривая динамики уменьшения в основной группе более пологая, что свидетельствует о более постепенном процессе, нежели в группе сравнения. Очевидных возрастных особенностей инволюции матки нет, в подгруппе 2А исходная величина матки была несколько выше ($p < 0,05$), конечный же объем матки практически не отличался, что объясняет больший угол наклона гиперболы.

Рисунки 8,9 отражают динамику дегенеративных изменений – процент уменьшения размера узлов при многоузловой форме миомы матки относительно предыдущего с кратностью ультразвукового измерения раз в три месяца. Узлы пронумерованы от

наибольшего (доминантного) – узел 1 к наименьшему – узел 5. Во-первых, по рисунку видно, что большинство узлов демонстрировали максимальную кратность уменьшения в первые 3 месяца после проведения ЭМА: от 47,49% до 78,36%. Наиболее выражен первоначальный регресс «мелких узлов» (узел 4). Объем матки уменьшался на 43,77% в первые 3 месяца, затем в среднем на 9,0% на каждом этапе. «Средние» узлы (узел 2, 3) нередко демонстрировали парадоксальные отрицательные значения регресса, что обусловлено, по-видимому, явлениями отека узлов, как транзиторного явления в процессе дегенерации, также описанного другими авторами [26]. Наименьшие узлы – узел 5 – исходный размер которых чаще всего не превышал 15 мм, подвергались полному (100%) лизису и не определялись при последующих УЗИ.

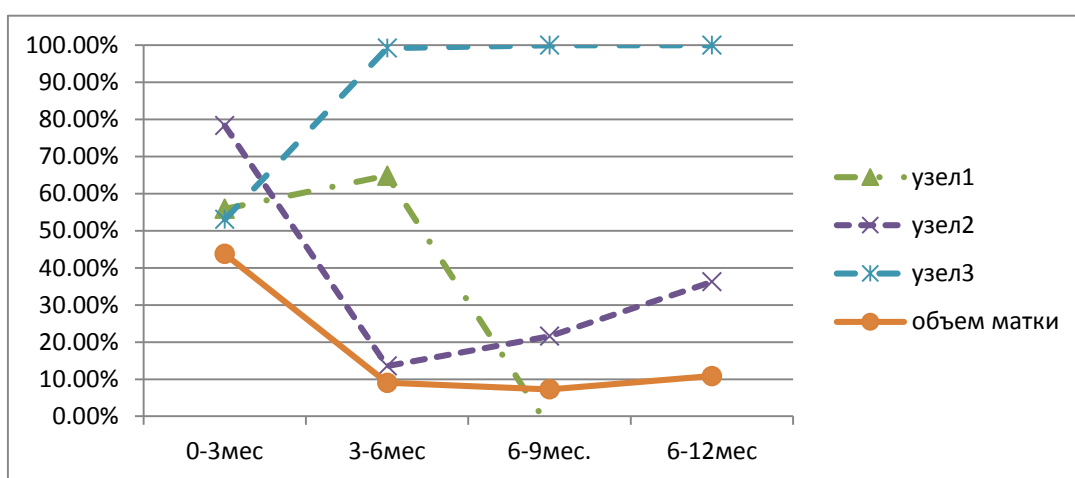


Рисунок 8 - Динамика степени уменьшения размеров узлов при множественной миоме матки в 1 группе

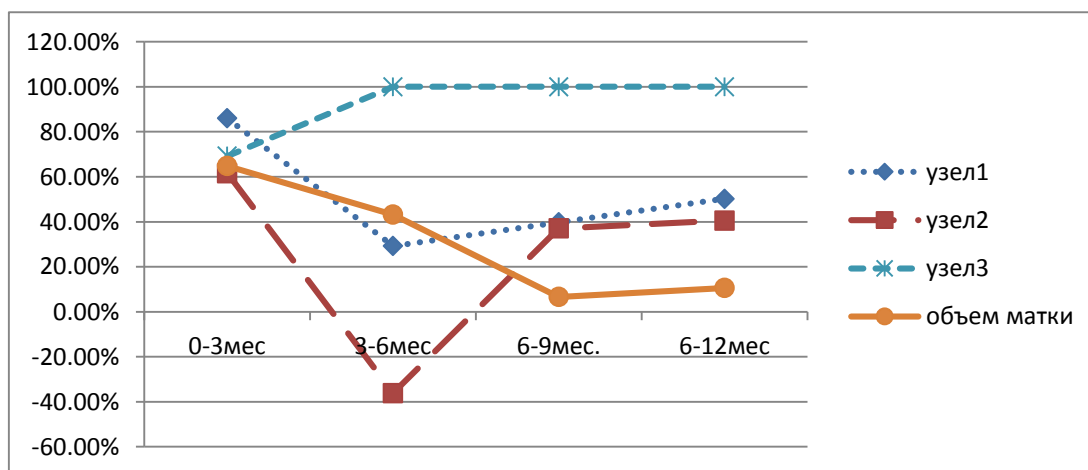


Рисунок 9 - Динамика уменьшения размеров узлов при множественной миоме матки во 2 группе

Очевидно, что динамика уменьшения размеров узлов и общего объема матки значимо не различалась в группе с исходной гиперплазией и без нее. Также не было достоверных различий в графиках регресса между возрастными подгруппами.

«Миграция» или перемещение миоматозных узлов происходило как в сторону полости матки, так и в сторону брюшной полости, формируя субсерозную локализацию уменьшившегося узла. Из таблицы 16 видно, что процессы миграции происходили в течение всех 12 мес., несколько чаще у пациенток репродуктивного возраста.

Субмукозные узлы, как правило, в последующем рождались или вызывали необходимость оперативного их удаления. Рождение могло произойти по двум путям: так называемым «мокрому» и «сухому» [26].

При «мокром» сценарии миоматозный узел начинает отделяться от стенок матки и «вытекать» в виде серо-желтоватых выделений слизистой консистенции, с неприятным запахом. Экспульсия могла сопровождаться подъемом температуры до фебрильных цифр, болями в нижней части живота, иногда данные симптомы были причиной госпитализации, что будет описано ниже. При «сухом» варианте миоматозный узел прогрессивно уменьшается и экспульсируется во время менструации, при акте дефекации, в этот период пациентки нередко также ощущали схваткообразные боли.

Изменения в локализации миоматозных узлов по данным УЗИ представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Изменение локализации узлов миомы после ЭМА по данным УЗИ

Показатель	Группа 1 (n=60), %		Группа 2 (n=40), %		P*
	1А, %	1Б, %	2А, %	2Б, %	
«Миграция» узлов после ЭМА	20.0		22.5		>0.05
через 3 мес	6.6	-	10.0	5,0	>0.05
6 мес	10.0	6,6	15.0	10.0	
9 мес	3.3	6,6	10.0	5.0	
12 мес	6,6	-	-	-	

Продолжение Таблицы 16

«Рождение» узлов после ЭМА по «сухому» типу	1,6		22,5		0.006*
	-	-	10.0	-	0.011*
	3,3	-	5.0	10.0	
	-	-	10.0	5.0	
	-	-	-	5.0	
«Рождение» узлов после ЭМА по «мокрому» типу	20.0		12.5		0.35*
	6.6	3.3	5.0	-	>0.05
	6.6	6.6	5.0	5.0	
	3.3	3.3	5.0	5.0	
	-	-	-	-	
* Критерий Хи-квадрат – $p < 0,05$ – различия между основной группой и группой сравнения достоверны.					

Нами выявлено, что у пациенток с сочетанными гиперпластическими процессами эндометрия значимо чаще был «мокрый» путь рождения узла (20,0% и 12,5% в 1 и 2 группах соответственно, $p=0.035$). В то время как в группе сравнения экспульсия проходила по «сухому» пути (1,6% и 22,5% в 1 и 2 группах соответственно, $p=0.006$). Мы полагаем, что развитие «мокрого» сценария предопределено первоначальной инфицированностью узла и гиперплазированного эндометрия у пациенток основной группы.

Эффективность ЭМА оценивали также на основании данных ЦДК, которое осуществляли при УЗИ. Единичные эхо-сигналы, свидетельствующие о наличии перинодулярного кровотока в миоматозных узлах, были выявлены через 3 месяца после ЭМА у 2 (3,3%) пациенток 1 группы и 1 (2,5%) пациентки 2 группы ($p > 0,05$). К концу 1 года наблюдения перинодулярный кровоток фиксировался у 4 (6,6%) пациенток I группы и 5 (12,5%) пациенток II группы ($p > 0,05$). При этом у данных пациенток отмечался стойкий регресс диаметра узлов и симптомов миомы.

Признаки интранодулярного кровотока в узлах миомы были выявлены у 2 (3,3%) пациенток 1 группы уже через 3 месяца после ЭМА. К концу года наблюдения

интранодулярный кровоток определялся так же у 2 (3,3%) пациенток 1 группы и 2 (5,0%) пациенток 2 группы ($p>0,05$).

В течение года с целью оценки динамики кровотока в матке после ЭМА проводилась доплерометрия маточных артерий (см. таблицу 17, рис. 10).

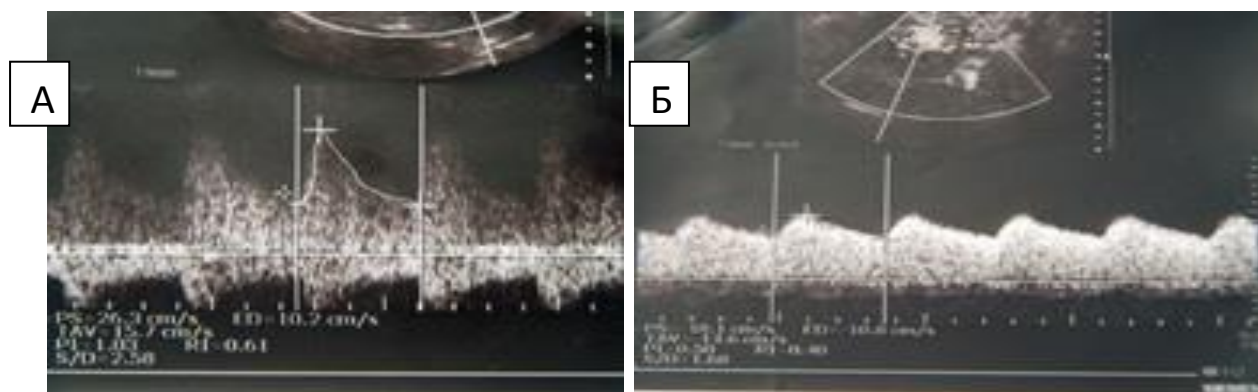


Рисунок 10 - Допплерометрия маточной артерии: А - через 3 месяца после ЭМА, Б - через 6 месяцев после ЭМА

Как следует из таблицы 17, вслед за резким снижением в первые сутки после ЭМА, затем в течение года отмечалось постепенное повышение максимальной систолической скорости кровотока (PS), конечной диастолической скорости кровотока (ED), индекса резистентности (RI) и систоло-диастолического отношения (S/D) ($p<0,01$).

Таблица 17 - Параметры спектральных характеристик кривых скоростей кровотока в маточных артериях до и после ЭМА, Ме ($Q_{25}-Q_{75}$)

Допплерометрический показатель	Группа 1 (n=60)	Группа 2 (n=40)	p^{2**}
Время исследования			
PS, см/сек перед ЭМА	37,9(31,6-40,2)	39,4(33,3-40,7)	$>0,05$
после ЭМА: 1-2е сутки	6,1(5,9-6,2)*	6,3(6,2-6,5)*	$>0,05$
3 месяца	18,1(14,1-19,8)*	19,0(17,6-21,0)*	$>0,05$
6 месяцев	32,1(28,3-31,6)*	33,2(32,8-34,4)*	$>0,05$
12 месяцев	33,1(30,5-35,1)*	34,0(30,1-37,1)*	$>0,05$

Продолжение Таблицы 17

ED, см/сек перед ЭМА	13,6(11,6-15,3)	14,1(12,4-15,9)	>0,05
после ЭМА: 1-2е сутки	3,8(3,6-4,1)*	4,0(3,8-4,3)*	>0,05
3 месяца	8,2(7,5-8,6)*	8,4(8,0-8,9)*	>0,05
6 месяцев	11,5(10,1-12,5)	12,1(11,8-12,9)	>0,05
12 месяцев	12,3(11,3-13,7)*	13,0(12,7-14,4)	>0,05
S/D : перед ЭМА	3,0(2,6-3,5)	2,8(2,4-3,6)	>0,05
после ЭМА: 1-2е сутки	1,6(1,1-2,2)*	1,5(1,1-1,7)*	>0,05
3 месяца	2,2(2,0-2,9)*	2,3(2,2-2,5)*	>0,05
6 месяцев	2,8(2,4-3,1)*	2,7(2,4-2,8)	>0,05
12 месяцев	2,7(2,4-3,0)*	2,6(2,3-3,1)	>0,05
RI перед ЭМА	0,61(0,56-0,75)	0,64(0,56-0,71)	>0,05
после ЭМА: 1-2е сутки	0,37(0,34-0,59)*	0,36(0,34-0,41)*	>0,05
3 месяца	0,55(0,52-0,60)*	0,56(0,52-0,62)*	>0,05
6 месяцев	0,64/(0,59-0,69)*	0,64(0,59-0,68)	>0,05
12 месяцев	0,63(0,59-0,66)*	0,62(0,57-0,68)	>0,05
<p>Примечание. PS – максимальная систолическая скорость кровотока, ED – конечная диастолическая скорость кровотока, S/D – систоло-диастолическое отношение, RI – индекс резистентности,</p> <p>*- $p^1 < 0,05$ – уровень достоверности изменения показателя на данном этапе наблюдения рассчитывался относительно исходных значений данного показателя до ЭМА.</p> <p>** Критерий Манна-Уитни: p^2 - уровень достоверности различия показателя в исследуемых группах</p>			

К концу года после ЭМА систолическая скорость кровотока в маточных артериях у пациенток 1 и 2 группы составила соответственно 33,1(30,5-35,1) см/сек и 34,0(30,1-37,1) см/сек и оставалась в обеих группах достоверно ниже, чем до ЭМА ($p < 0,01$). В обеих группах больных через год после ЭМА диастолическая скорость кровотока, систоло-диастолическое отношение и индекс резистентности сравнительно со значениями этих показателей до ЭМА достоверно не изменились ($p > 0,05$). Также необходимо отметить, что через год после ЭМА значения основных показателей

кровотока в маточных артериях (PS,ED,S/D,RI) I и II группах достоверно не отличались ($p>0,05$).

В течение года после ЭМА мы рекомендовали пациенткам не планировать беременность, и советовали использовать различные виды контрацепции. Однако, у одной пациентки 2А подгруппы через 7 месяцев наступила беременность, завершившаяся срочными самостоятельными родами. В процессе дальнейшего наблюдения нам стало известно о еще трех желанных беременностях (одна пациентка из 1 группы и две из 2ой), которые завершились двумя самостоятельными родами и одним кесаревым сечением (первородящая 36 лет, тазовое предлежание).

Осложнениями, характерными для отдаленного постэмболизационного периода, не требующими госпитализации, были боль в пунктированной ноге, снижение чувствительности при коитусе.

Боль периодического характера и чувство дискомфорта в пунктированной ноге через различные промежутки времени после ЭМА отмечали 5 (8,3%) пациенток 1 группы и 4 (10,0%) пациентки 2 группы ($p>0,05$). Подобные ощущения у больных развивались в первые 3 месяца после ЭМА и носили преходящий характер. Через год после ЭМА лишь одна пациентка жаловалась на периодический дискомфорт, боль при движении в правой конечности, возникающую, со слов, при смене атмосферного давления.

Снижение чувствительности во влагалище при половой жизни в течение года после ЭМА отметили 2 (6,7%) пациентки 1А подгруппы и 2 (10,0%) пациентки 2Б подгруппы ($p>0,05$), то есть данный побочный эффект наблюдался лишь у молодых пациенток.

Всем пациенткам через 6 месяцев после ЭМА на 12 – 15 день менструального цикла (или в любой день при его отсутствии) проводилась пайпель-биопсия эндометрия с целью проведения гистологического и иммуногистохимического исследований.

Результаты морфологического анализа представлены в таблице 18.

В первой группе процент рецидива гиперпластического процесса через 6 мес. после ЭМА оказался равным 6,7% за счет выявления простой железистой сложной гиперплазии у 2 (3,3%) и сложной железисто-кистозной у 1 (1,7%) гиперплазии пациенток пременопаузального возраста (подгруппа 1Б – 10,0%, $p=0.010$). Однако и во 2 группе при гистологическом контроле выявлен 1 случай развития гиперпластического

процесса эндометрия. Пациентка (2,5%), имеющая простую железистую гиперплазию, принадлежала подгруппе 2Б (5%). Статистически основные группы не различались по данному признаку, различия не достоверны даже при сравнении возрастных подгрупп: 10,0% в подгруппе 1Б и 5% в подгруппе 2Б ($p>0.05$).

Таблица 18 - Результаты гистологического исследования до и после ЭМА

Гистологический диагноз	Группа 1 (n=60) до ЭМА N (%)	Группа 1 (n=60) после ЭМА N(%)	Группа 2 (n=40) до ЭМА N (%)	Группа 2 (n=40) после ЭМА N (%)
Простая гиперплазия эндометрия	35 (58.4)	3 (5.0)	0	1 (2.5)
Сложная гиперплазия эндометрия	25 (41,7)	1 (1,7)	0	0
Неизмененный эндометрий, соответствующий фазе менструального цикла.	0	56 (93.3)	40 (100)	39 (97.5)

Гистологические признаки хронического эндометрита определялись с различной частотой до и после ЭМА в разных возрастных подгруппах. В группе 1 до ЭМА - 8 (13,3%), после ЭМА 11 (18,3%), во второй группе – 5 (12,5%) и 6(15,0%) соответственно ($p>0.05$). В подгруппе 1А данный показатель не изменился до и после ЭМА (16,7%). У пациенток репродуктивного возраста подгруппы 2А после ЭМА признаки воспаления определялись реже, чем до нее (15%, затем 10%). Закономерно, что у пациенток пременопаузального возраста обеих подгрупп обратная тенденция и равные значения: до ЭМА 10%, через 6 мес. после ЭМА 20%. По-видимому, сократительная, трансформационная способность органа снижается с возрастом и процесс редукции узлов практически неизбежно происходит с воспалительными изменениями.

У части больных в течение года после ЭМА появлялась необходимость стационарного лечения. Структура госпитализации после ЭМА представлена на рисунке 11.

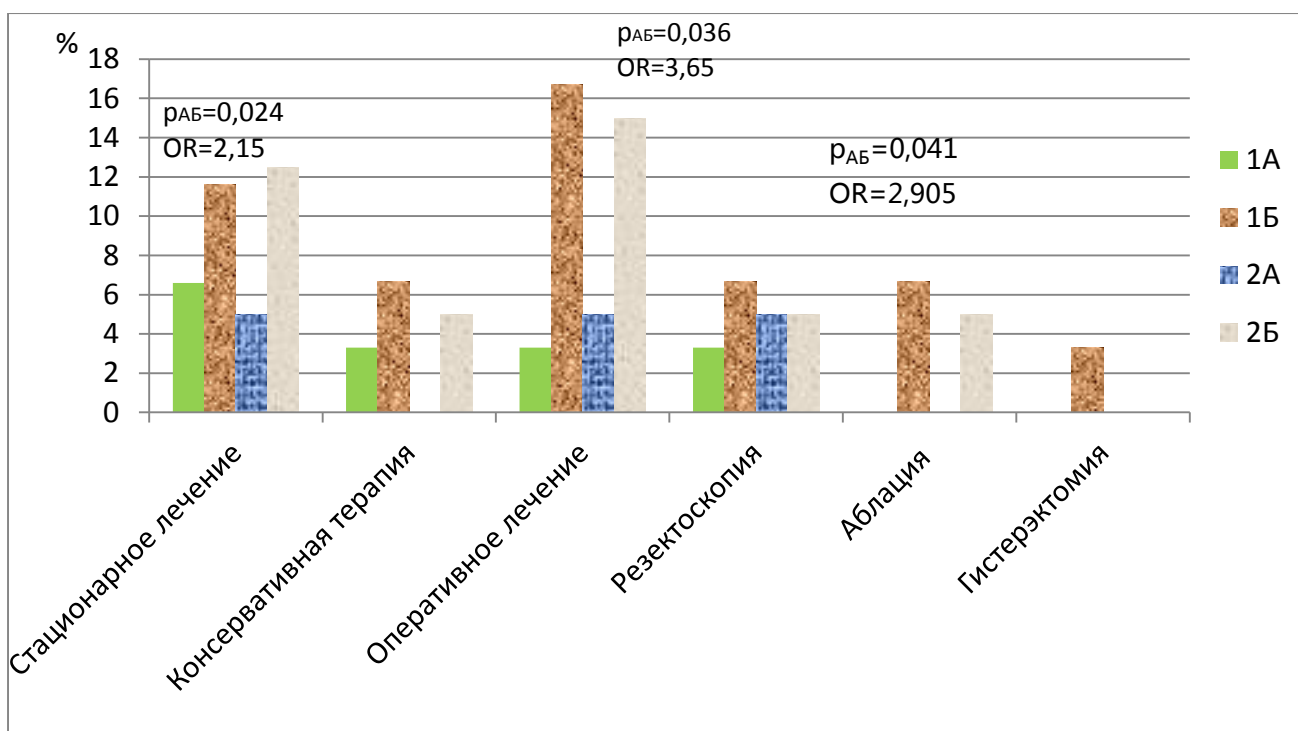


Рисунок 11 - Причины и частота проведения стационарного консервативного и оперативного лечения после ЭМА

Стационарное консервативное лечение потребовалось пациенткам с диагнозом: подострый эндометрит, чаще всего на фоне рождающегося узла после ЭМА. Больным проводилась инфузионная терапия с использованием антибактериальных препаратов (защищенные пенициллины: амоксиклав, фторхинолоны: ципрофлоксацин, метронидазол), противовоспалительная терапия (диклофенак), обработки влагалища, при необходимости, «выкручивание» рождающегося узла (руководствуясь общепринятыми методиками [26]).

Следует отметить, что в нашем исследовании консервативная терапия требовалась чаще ($p < 0,05$) пациенткам 1 группы (3 из 60 – 5,0%), чем больным группы сравнения (1 из 40 – 2,5%). И в той, и в другой группах преобладали пациентки пременопаузального возраста.

Оперативное лечение было проведено 3 (8,3 %) пациенткам 1 группы и 4 (10,0%) пациенткам 2 группы ($p > 0,05$).

Гистерорезектоскопия по поводу «рождающихся» узлов миомы была выполнена 3 пациенткам: 2 из 1 группы (по одной из каждой подгруппы) и 1 - из 2 группы. Пациентки обратились в клинику в связи с длительными кровянистыми выделениями, по данным УЗИ у них определялись дегенеративные изменения в субмукозном узле.

При гистероскопии у данных пациенток в полости матки визуализировались остатки некротизированных узлов миомы без четкой структуры, которые были успешно удалены, произведена резекция ложа.

Гистероскопия с кюретажем полости матки была проведена 2 (6,6%) пациенткам из 1Б подгруппы и 1 (3,3%) 2Б подгруппы, в связи с тем, что по данным гистологии у этих пациенток определялась простая железистая гиперплазия эндометрия без признаков атипии. Учитывая то, что у 2 пациенток 1Б группы гиперплазия носила рецидивирующий характер, несмотря на проведенное ранее гормональное лечение, а пациентка из подгруппы 2Б имела противопоказания для гормональной коррекции (варикозная болезнь, мигрень), данным больным была также выполнена микроволновая абляция эндометрия.

Отсутствие эффекта от ЭМА в виде сохранения меноррагии отмечено у 2 (3,3%) пациенток 1 группы. У одной из них из подгруппы 1Б продолжал регистрироваться интранодулярный кровоток в доминантном узле миомы уже через 3 месяца после ЭМА, у второй из подгруппы 1А восстановление кровотока в узле миомы произошло к 6-му месяцу после ЭМА. У данных пациенток не отмечалось регресса узлов миомы, хотя и увеличение узлов зафиксировано не было. У обеих этих пациенток исходно имел место аденомиоз, оцениваемый на II степень.

Во 2 группе у одной пациентки 2Б подгруппы, несмотря на отсутствие интранодулярного кровотока в миоматозных узлах, не отмечалось уменьшения объема матки. Пациентка предъявляла жалобы на неизменно болезненный характер менструации. У этой пациентки также исходно по гистероскопическим признакам определялась III степень аденомиоза, и в течение года не отмечалось динамики в ультразвуковых признаках аденомиоза: сохранялась неоднородность миометрия и высокая васкуляризация участков аденомиоза.

Учитывая отсутствия эффекта от ЭМА, 2 пациенткам 1 группы и 1 пациентке 2 группы было предложено оперативное лечение.

Пациентка из 1А подгруппы (39 лет) и пациентка из 2Б (48 лет) подгруппы категорически отказались от операции, им был назначен курс гормональной терапии агонистом гонадотропинрилизинггормона (люкрин-депо) на 6 мес. Пациентка репродуктивного возраста в нашу клинику больше не обращалась, у пациентки

пременопаузального возраста после лечения менструация пока не наступала, боли она отрицает.

Гистерэктомия (без придатков матки) вследствие неэффективности ЭМА была осуществлена 1 пациентке из 1 группы (лапароскопическим доступом). При гистологическом исследовании удаленных макропрепаратов микроэмболы (частицы поливинилалкоголя) выявлялись в дистальных участках маточных артерий, в аркуатных артериях наружной части миометрия и в узлах миомы. В узлах миомы отмечались дегенеративные изменения с признаками склероза и гиалиноза, множественные очаги диффузного аденомиоза.

Ни у одной пациентки за период наблюдения роста новых миоматозных узлов не было зафиксировано.

Таким образом, у 3,3% женщин 1 группы и у 5% пациенток 2 группы мы расценили ЭМА как неэффективную, вследствие восстановления кровоснабжения миоматозных узлов, а также сохраняющейся гиперполименореи и болевого синдрома.

Всех пациенток путем анкетирования мы попросили оценить их удовлетворенность результатами ЭМА по пятибалльной шкале: пациентки 1 группы оценили манипуляцию на 4,66 балла, больные 2 группы на 4,80 балла. Причем по подгруппам оценки неравномерные: 1А подгруппа: 4,74 балла, 1Б подгруппа: 4,58 балла; в то же время 2А подгруппа 4,75 балла а 2Б подгруппа единогласно 5,0 балла. Очевидно, что большая частота нарушения менструального цикла в течение года после ЭМА, более сдержанная динамика уменьшения узлов по УЗИ, а также большее количество госпитализаций и необходимость того или иного оперативного лечения (от гистерорезектоскопии, аблации эндометрия до гистерэктомии, пусть даже единственной) именно при сочетанной патологии пациенток пременопаузального возраста влияет на оценку метода лечения. Высокий балл, выставленный больными той же возрастной подгруппы сравнения (2Б) они, в большинстве своем, видели в возможности органосохраняющего лечения, что, по их мнению, было наиболее важным.

В ходе контрольного морфологического исследования через 6 мес. нами выявлено 4 пациентки пременопаузального возраста с рецидивировавшим гиперпластическим процессом: 3 случая рецидива простой железистой гиперплазии и 1 случай сложной гиперплазии - 6,7% в 1 группе и 1 случай появления простой железистой гиперплазии (2,5%) во 2 группе ($p > 0.05$).

Наши данные частично согласуются с данными отечественных авторов [48], однако в их исследовании участвовали только пациентки пременопаузального возраста и по их данным подобный низкий процент рецидива гиперпластического процесса (менее 10%) возможно достичь, только применяя гормональную терапию (дидрогестерон) в течение 6 мес. после ЭМА.

Вывод об эффективности ЭМА был сделан нами на основании достоверного стойкого регресса узлов миомы, уменьшения объема матки, регресса клинических симптомов и отсутствия гиперпластического процесса в течение 1 года после проведения ЭМА. Таким образом, общая эффективность ЭМА по нашим данным в первой группе составил 93,3%, во второй группе - 95% ($p > 0.05$).

4.2 Результаты исследования экспрессии рецепторов половых гормонов до и после ЭМА

Поиск предикторов развития или рецидивирования гиперпластического процесса эндометрия после проведения ЭМА, выяснение роли возрастного фактора, а также попытка создания решающего правила для определения группы риска сделали необходимым детальный анализ данных гистологического и иммуногистохимического исследований в основной группе и группе сравнения.

4.2.1. Результаты иммуногистохимического исследования до ЭМА

При проведении иммуногистохимического исследования изучали экспрессию ядерных рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в фазе поздней пролиферации на 12-14 день цикла. Рецепторный статус у пациенток 1 группы характеризовался преобладанием количества РЭ в железистом эпителии: 60,00(22,50-70,00)% над их количеством в строме: 35,00(17,75-60,00)%. У пациенток 2 группы медианные значения РЭ несколько выше и аналогично преобладают в железах: 70,00(32,50-80,00)% и

50.00(32.50-77.50)% соответственно. Экспрессия рецепторов к прогестерону больше, нежели рецепторов к эстрадиолу и в той, и в другой группе, преобладавая так же в эпителиальном слое: 80.00(52.50-85.50)% и 87.00(50.00-90.00)% в 1 и 2 группах соответственно. Достоверных различий в медианных значениях РЭ и РП в строме и эпителиальном слое между основной группой и группой сравнения нет, $p > 0.05$. При верифицированной гиперплазии эндометрия в основной группе и в пролиферативном эндометрии группы сравнения получены следующие данные, отраженные в таблице 19.

Таблица 19 - Экспрессия рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в гиперплазированном и неизменном эндометрии, Ме (Q_{25} - Q_{75}).

Параметр, %	1 группа		2 группа		Критерий Манна – Уитни, p^*
	1А	1Б	2А	2Б	
Рецепторы к эстрадиолу в железах эндометрия	60,00(22,50-70,00)		70,00(32,50-80,00)		>0.05
Рецепторы к эстрадиолу в строме эндометрия	45,00(16,25-72,50)	62,00(37,50-68,50)	40,00(17,50-80,00)	80,00(70,00-85,00)	>0.05
Рецепторы к прогестерону в железах эндометрия	35.00(17.75-60.00)		50.00(32.50-77.50)		>0.05
Рецепторы к прогестерону в строме эндометрия	25,00(17,50-42,50)** ^A	50,00(17,00-60,00)	60.00(25.00-75.00)** ^A	40.00(35.00-60.00)	>0.05
Рецепторы к эстрадиолу в железах эндометрия	80,00(52,50-85,50)		87.00(50.00-90.00)		>0.05
Рецепторы к эстрадиолу в строме эндометрия	80,00(50,00-82,50)	80,00(65,00-85,00)	50,00(30.00-87.00)	90,00(85.00-95.00)	>0.05
Рецепторы к прогестерону в железах эндометрия	65,00(60,00-85,25)		72.50(60.00-80.00)		>0.05
Рецепторы к прогестерону в строме эндометрия	60.00(60.00-80.00)	70,00(50,00-87,00)	65.00(50.00-82.00)	80.00(70.00-80.00)	>0.05
* - Критерий Манна-Уитни: при значениях $p < 0.05$ различия между основными группами статистически достоверны. ** ^A - Критерий Манна-Уитни: $p < 0.01$ - различия достоверны между подгруппами репродуктивного возраста.					

При изучении особенностей рецепции внутри групп стало очевидно, что при неизменном эндометрии характерна вариабельность значений между пациентками репродуктивного и пременопаузального возраста. У пациенток старше 45 лет (подгруппа 2Б) уровень рецепторов прогестерона в эпителии и в строме, а также рецепторов эстрадиола в эпителии выше, чем у пациенток позднего репродуктивного возраста.

При наличии гиперпластического процесса эндометрия распространённость рецепторов к прогестерону, к эстрадиолу в эпителии «усредненная» в обеих возрастных группах.

Однако при сравнительном анализе данных между группами по возрастным подгруппам выявлены значимые различия. У пациенток репродуктивного возраста без патологии эндометрия в подгруппе 2А выявлено достоверно большее число РЭ в клетках стромы - 60,00 (25,00-75,00) % по сравнению с уровнем рецепторов у молодых пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в подгруппе 1А – 25,00 (17,50-42,50)% ($p < 0.01$).

Для оценки значимости относительности показателей вычислены соотношения значений рецепторов половых гормонов к друг другу, что обозначено на рисунке 13.

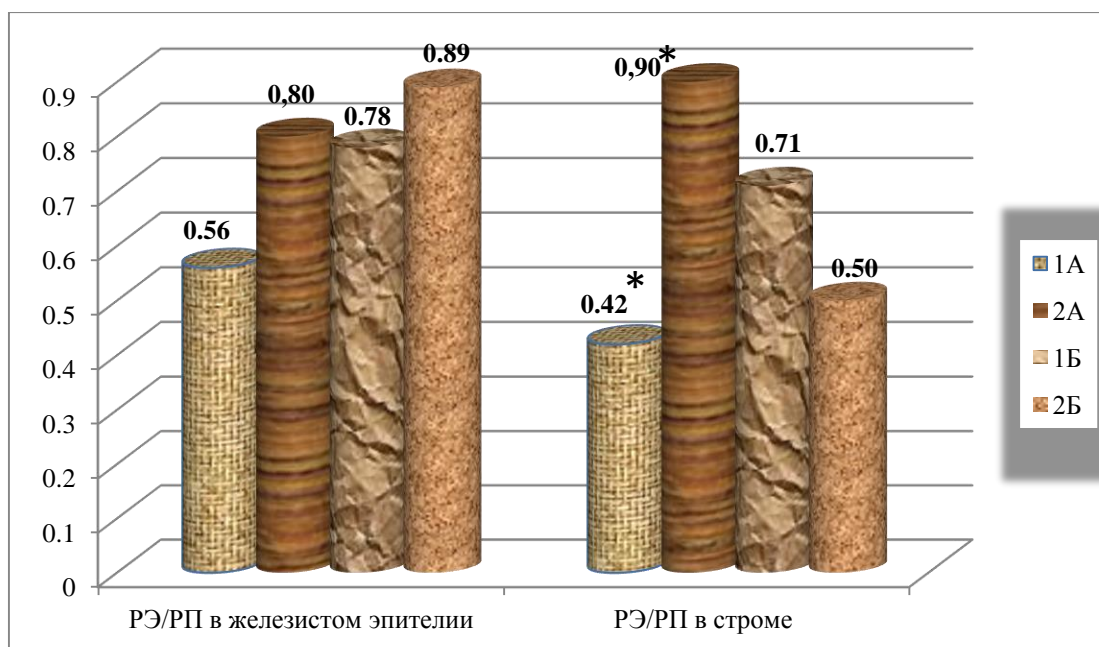


Рисунок 13 - Соотношение РЭ/РП в эпителии желез и строме эндометрия в подгруппах основных групп.

Из рисунка 13 очевидно, что различия более показательны в стромальных клетках внутренней оболочки матки.

Соотношение РЭ/РП в строме эндометрия у пациенток с патологией эндометрия – 0,54(0,30-0,70), что меньше, чем у пациенток с пролиферативным эндометрием - 0,69(0,54-0,97) ($p>0.05$). Разница обусловлена в большей степени большим количеством рецепторов к эстрогенам в неизмененном эндометрии.

Достоверная разница соотношения РЭ/РП у пациенток репродуктивного возраста: у пациенток основной группы 1А -0,42(0,29-0,53), тогда как в сравнительной группе 2А этот показатель 0,90(0,50-0,91) ($p=0.005$). То есть значимо большее количество рецепторов к эстрадиолу у пациенток без патологии эндометрия, небольшая разница также и в значениях рецепторов прогестерона приводят к достоверному маркеру гиперпластических изменений.

Стоит отметить, что описанная ранее разница показателей рецепторов эстрадиола в железистом эпителии у пациенток пременопаузального возраста (62,00(37,50-68,50)% – в подгруппе 1Б и 80,00(70,00-85,00)%– в 2Б) компенсируется небольшими различиями в уровне рецепторов прогестерона (80,00(65,00-85,00)% – 1Б и 90,00(85.00-95.00)% - 2Б). В этих возрастных подгруппах соотношение РЭ/РП значимо не различается.

Сравнение преимущественной локализации рецепторов в эпителии и строме представлено на рисунке 14.

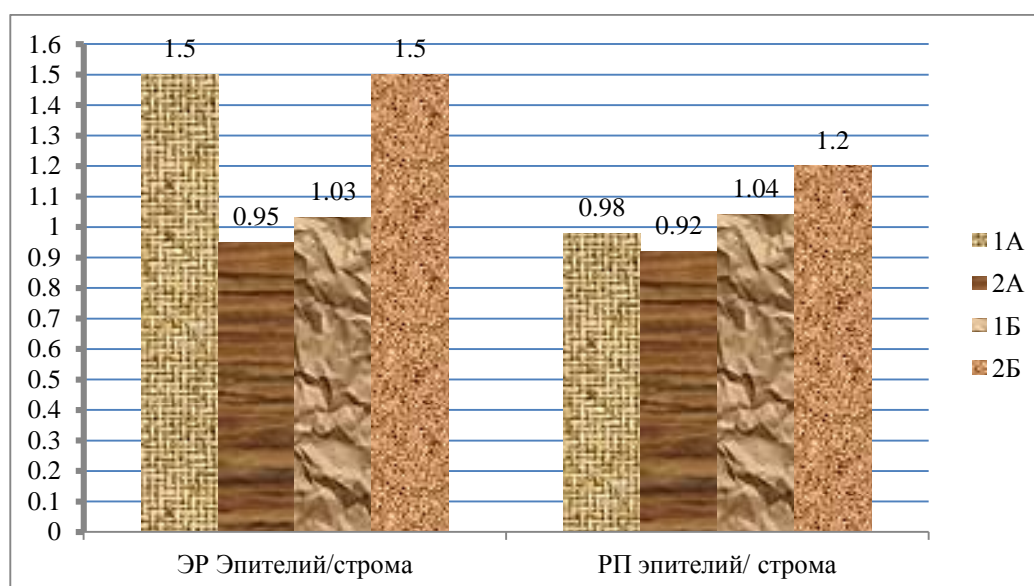


Рисунок 14 - Распределение рецепторов эстрадиола и рецепторов прогестерона между стромой и железистым эпителием

Выявлено, что в обеих подгруппах пременопаузального возраста большая часть рецепторов половых гормонов находится в эпителии, поэтому коэффициенты ЭР и РП эпителий/строма 1,5 и 1,2 соответственно.

У пациенток основной группы 1А рецепторов эстрадиола также в 1,5 раза больше в эпителиальном слое. В то время как у пациенток та без патологии эндометрия подгруппы 2А строма более насыщена обоими типами рецепторов, соотношение эпителий/строма не более 0,95.

Итак, подводя итог вышесказанному, найдены следующие особенности экспрессии рецепторов половых гормонов в эндометриальном слое матки.

Достоверных различий в абсолютных значениях процентного числа рецепторов к эстрадиолу и прогестерону между основной и группой сравнения нет. И в той, и в другой группе в строме и эпителии желез эндометрия обнаружилось, что процентное содержание РП, в целом, преобладало над таковым РЭ.

Сравнительный анализ данных иммуногистохимического анализа выявил возрастные особенности. У пациенток репродуктивного возраста с патологией эндометрия – подгруппа 2А - число РЭ в стромальном слое 25,00(17,50-42,50)% значимо меньше по сравнению с аналогичной подгруппой группы сравнения –60,00(25,00-75,00)% ($p<0.01$).

В строме эндометрия соотношение РЭ/РП у пациенток 1 группы - 0,54(0,30-0,70) - меньше, чем у пациенток 2 группы 0,69(0,54-0,97) ($p>0.05$). Достоверная разница данного показателя у пациенток репродуктивного возраста: 0,42(0,29-0,53) и 0,90(0,50-0,91) в 1А и 2Б соответственно ($p<0.01$).

У пациенток 1А рецепторов эстрадиола в 1,5 раза больше в эпителиальном слое, нежели в стромальном, тогда как при отсутствии патологии в подгруппе 2А соотношение РЭ эпителий/строма 0,98.

4.2.2. Результаты иммуногистохимического исследования рецепторного статуса после ЭМА

Данные иммуногистохимического исследования рецепторного статуса после ЭМА представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Характеристика иммуногистохимических показателей рецепторов эстрадиола и прогестерона в эндометрии через 6 месяцев после ЭМА.

Параметр, Ме (Q ₂₅ -Q ₇₅)	1 группа, %		2 группа, %		p*
	1А	1Б	2А	2Б	
Рецепторы к эстрадиолу в железах эндометрия	60,00 (27,50-63,75)		60,00(23,00-80,00)		>0.05
	52,00(12,50-60,00)	70,00(67,50-72,50)	31,50(13,25-55,00)	90,00(85,00-90,00)	
Рецепторы к эстрадиолу в строме эндометрия	60,00(30,00-70,00)		60,00(21,50-75,00)		>0.05
	65,00(20,00-70,00)** ^А	60,00(55,00-65,00)	21,50(12,25-37,50)** ^А	80,00(75,00-85,00)	
Рецепторы к прогестерону в железах эндометрия	80,00(45,00-90,00)		90,00(56,00-90,00)		>0.05
	72,50(17,50-87,50)	90,00(82,50-90,00)	59,00(36,50-83,00)	90,00(56,00-90,00)	
Рецепторы к прогестерону в строме эндометрия	80,00(70,00-80,00)		80,00(70,00-85,00)		>0.05
	75,00(62,50-80,00)	80,00(77,50-82,50)	70,00(57,75-80,00)	90,00(85,00-90,00)	
Примечание: Критерий Манна-Уитни: * при p<0.05- различия между основными группами статистически достоверны, ** ^А p<0.05 – различия статистически достоверны при сравнении подгрупп репродуктивного возраста.					

Как видно в таблице 20, значимых различий между основными группами в процентном распределении рецепторов к эстрадиолу и прогестерону нет (p>0,05). В железистых клетках эпителия в основной группе рецепторы прогестерона (РП) преобладали над рецепторами к эстрадиолу (РЭ), подобная тенденция отмечается и в группе сравнения (p>0.05). В стромальных клетках эндометрия такое распределение также в обеих группах: РП 80,00(70,00-80,00)% и 80,00(70,00-85,00)%; РЭ 60,00(30,00-70,00)% и 60,00(21,50-75,00)% - в 1 и 2 группах соответственно без значимых различий

($p > 0.05$). Данные о распределении РЭ и РП по слоям эндометрия представлены на рисунке 15.



Рисунок 15 - Соотношение рецепторов эстрадиола и прогестерона в эпителии желез к строма эндометрия после ЭМА

При анализе данных возрастных подгрупп выявлены значимые особенности распределения РЭ в эпителиальных клетках. Данный показатель существенно различается в подгруппах 1Б и 2Б: 70,00(67,50-72,50)% и 90,00(85,00-90,00)% соответственно ($p < 0,01$). Установлены достоверные различия уровня РЭ при сравнении с пациентками репродуктивного возраста: 52,00(12,50-60,00)% и 31,50(13,25-55,00)% в подгруппах 1А и 2А ($p < 0,01$).

При сравнении индекса соотношения РЭ/РП между основными группами нет значимых различий. Однако описанные выше особенности распределения рецепторов в возрастных подгруппах проявляются в разности и этого показателя. Так, РЭ/РП характеризуется относительной сходностью в обеих подгруппах в основной группе и возрастными скачками в группе сравнения. В клетках желез эпителия РЭ/РП в подгруппе 2А равен 0,66, в подгруппе 2Б – 1,0 ($p < 0,05$); в строма эндометрия РЭ/РП в подгруппе 2А составил 0,42, тогда как в подгруппе 2Б – 0,89 ($p < 0,05$), значимо отличаясь и по сравнению с подгруппой 1А – 0,85 ($p < 0,05$). Соотношение РЭ/РП проиллюстрировано на рисунке 16.

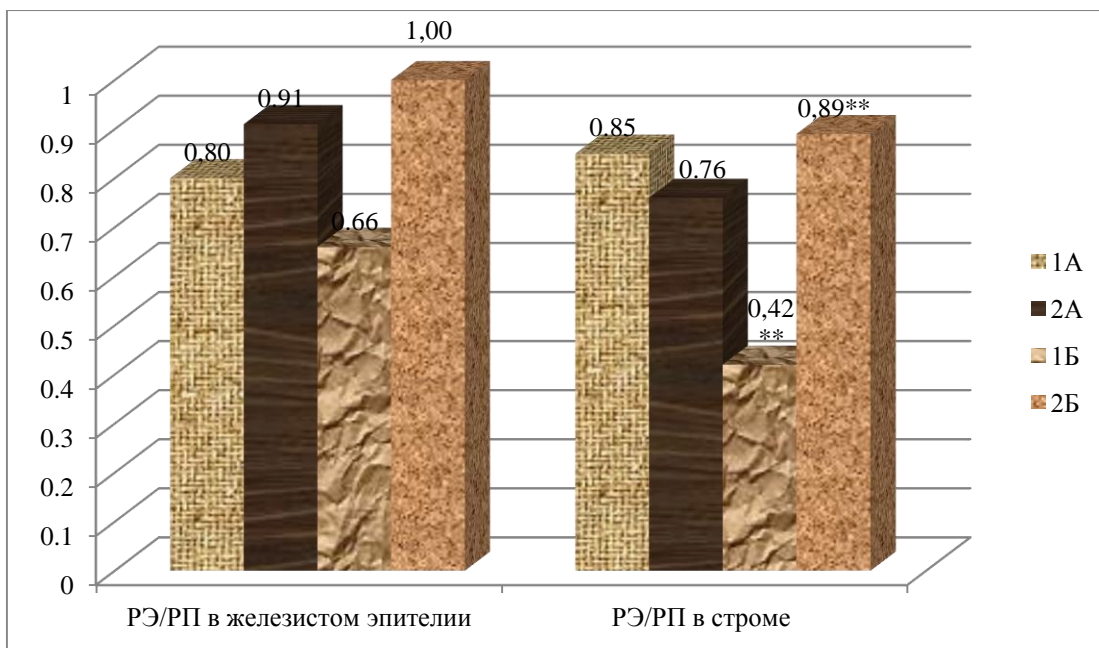


Рисунок 16 - Индекс РЭ/ЭП в строме и эпителии в возрастных подгруппах после ЭМА

У пациенток репродуктивного возраста подгрупп 1А и 2А значения соотношения РЭ/ЭП значимо не различаются: 0,80 и 0,91 в эпителии желез и 0,85 и 0,76 в строме соответственно.

При сравнении этого параметра среди пациенток перименопаузального возраста наблюдаются значимые различия: в подгруппе 1Б коэффициент составляет в эпителии и в строме 0,66 и 0,42, тогда как в подгруппе 2Б 1,0 и 0,89 соответственно. Такая разница, очевидно, обусловлена меньшим количеством РЭ (что отражено в таблице 42) в данной подгруппе.

По итогу иммуногистохимических данных следует отметить следующие значимые особенности:

1. У пациенток обеих основных групп в целом число рецепторов прогестерона преобладало над числом рецепторов эстрадиола в строме и в эндометрии.
2. При анализе данных по возрастным подгруппам выявлено, что уровень РЭ достоверно различался в эпителии желез эндометрия между подгруппами репродуктивного возраста 1А и 2А: 65,00(20,00-70,00)% и 21,50(12,25-37,50)% соответственно ($p < 0,05$), значимо отличаясь и от пациенток той же группы перименопаузального возраста 2Б - 80,00(75,00-85,00), $p < 0,05$.

3. Соотношение РЭ/РП значимо не отличался при сравнении основных групп, имея некоторые возрастные колебания: в подгруппе 1Б коэффициент составил в эпителии и в строме 0,66 и 0,42, тогда как в подгруппе 2Б 1,0 и 0,89 соответственно, то есть у пациенток пременопаузального возраста основной группы имело место относительное уменьшение удельного числа рецепторов эстрадиола в эндометрии.

4.2.3. Анализ изменений рецепторного статуса до и после ЭМА

Динамика изменения удельного веса рецепторов к половым гормонам представлена на рисунке 17 – для 1 группы и на рисунке 18 - для 2 группы.

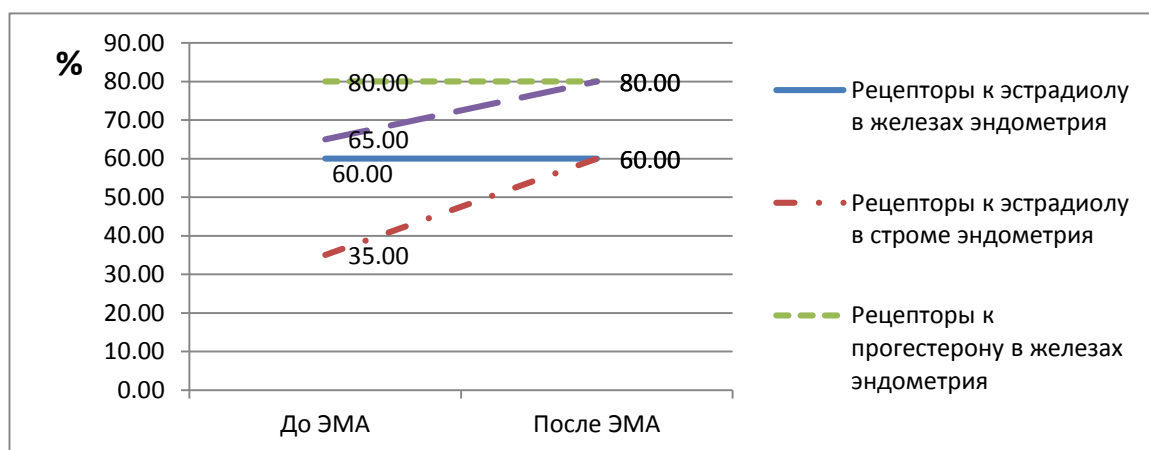


Рисунок 17 - Изменения рецепторного статуса в эндометрии до и после ЭМА у пациенток с исходной гиперплазией эндометрия (1 группа).

Очевидно, что в железистом эпителии эндометрия у больных с исходной сочетанной патологией медианные значения рецепторов к прогестерону и эстрадиолу оставались постоянными до и после ЭМА: 80,00% и 60,00% соответственно. В строме же иммуногистохимические показатели демонстрировали повышение рецептивности, следовательно, приближаясь к значениям пациенток без исходной патологии внутренней оболочки матки, особенно рецепторы к эстрадиолу: от медианного значения 35% до ЭМА к 60% после ЭМА.

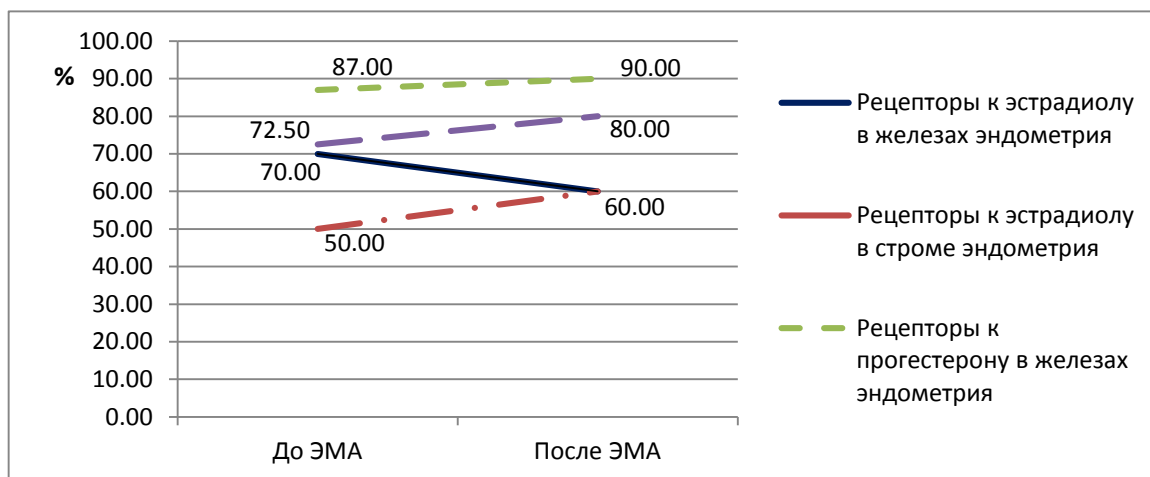


Рисунок 18 - Изменения рецепторного статуса до и после ЭМА у пациенток с изолированной миомой матки (2 группа)

Во второй группе, не имевшей патологии эндометрия ни до, ни после ЭМА, диапазон изменений меньше: в эпителиальном слое рецепторы к прогестерону практически не изменились: 87,00% и 90,00%, рецепторы к эстрадиолу не значительно уменьшились: от 70% к 60%, $p > 0,05$. В строме же аналогично первой группе медиана удельного количества рецепторов к обоим половым стероидам повысилась: с 50,00% до 60,00% для РЭ и с 72,50% до 80,00% для РП.

Анализ иммуногистохимических изменений у пациенток с обнаруженной после ЭМА гиперплазией эндометрия представлен на рисунке 19.

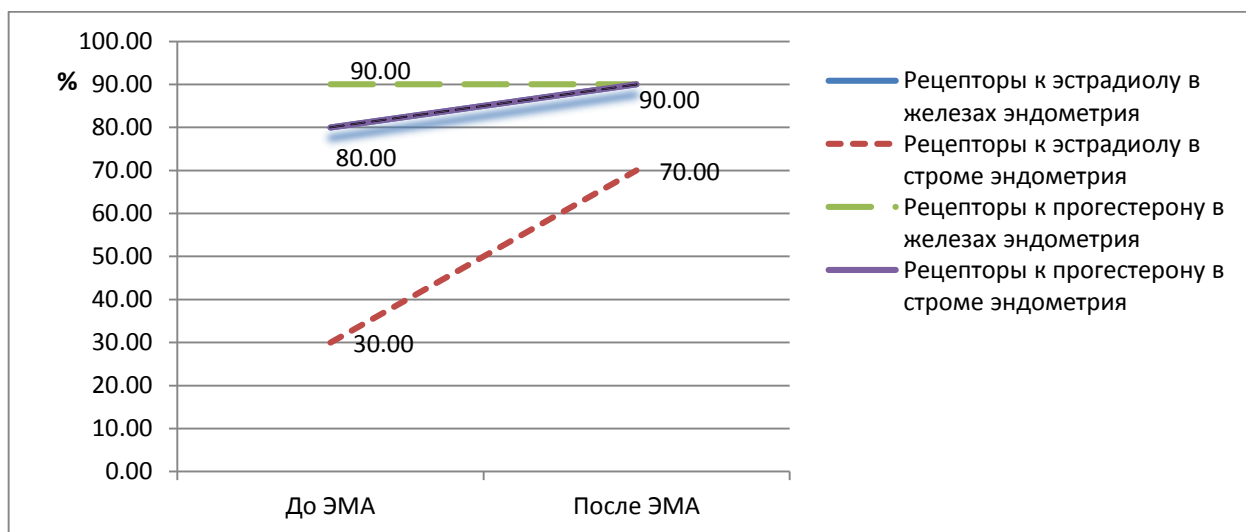


Рисунок 19 - Изменение рецепторного статуса у пациенток с гиперплазией эндометрия после ЭМА

Как показано на рисунке 219, изменения в рецепторном статусе пациенток с гиперплазией после ЭМА были аналогичными: наблюдалось увеличение содержания рецепторов к эстрадиолу и прогестерону как в строме, так и в эпителии желез.

Изменения соотношения ЭР/ПР до и после ЭМА изображены на рисунке 20.

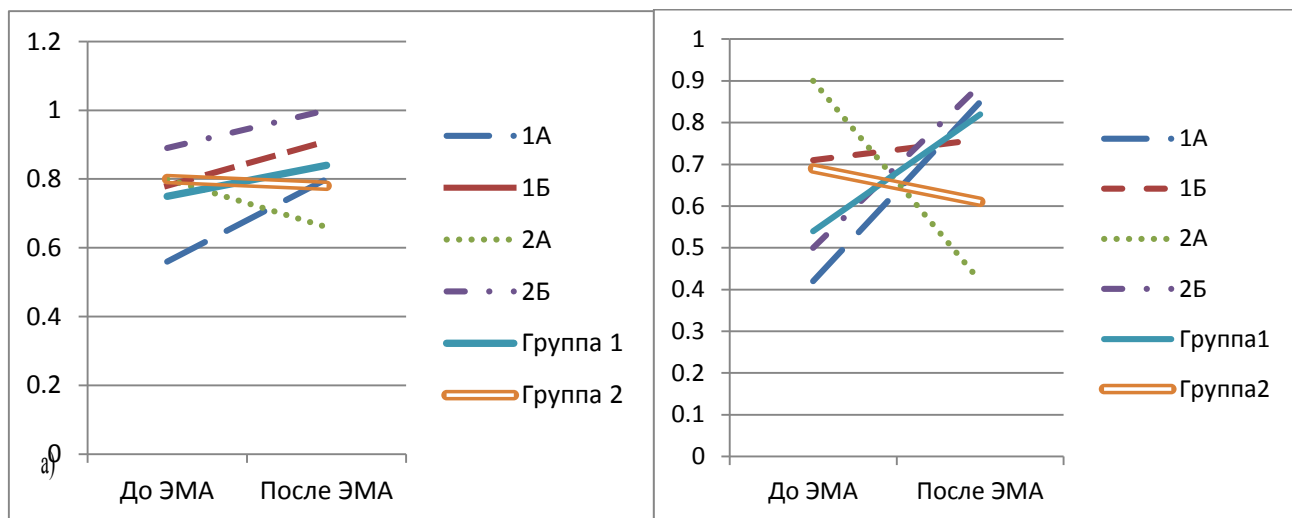


Рисунок 20 - Изменение индекса ЭР/ПР в железистом эпителии (а) и в строме (б) эндометрия до и после ЭМА

Изменения индекса РЭ/РП в строме и железистом эпителии разнонаправлены. Очевидная закономерность в основных группах: в группе с исходной патологией эндометрия данный показатель повышался после ЭМА в обоих слоях эндометрия: от 0,75 до 0,84 в железистых клетках ($p > 0,05$), и, значимо, от 0,54 до 0,82 в строме ($p < 0,05$). В группе без патологии в соскобе индекс ЭР/ПР снижался и в железистых клетках – от 0,80 до 0,78 ($p > 0,05$), и в строме – с 0,69 до 0,61 ($p > 0,05$). Уменьшение соотношения РЭ/РП также характерно для пациенток репродуктивного возраста группы сравнения (с изолированной миомой матки) в отличие от всех остальных подгрупп.

Имело место разнонаправленное изменение рецепторов к эстрадиолу в железах эндометрия: у пациенток с исходной гиперплазией этот показатель оставался постоянным – 60%, тогда как у пациенток без патологии - незначительно уменьшился: от 70% к 60%, однако, такие колебания нельзя назвать достоверными ($p > 0,05$).

Индекса РЭ/РП имел разные значения в основных группах, достоверно различаясь в строме эндометрия. В группе с исходной патологией эндометрия данный показатель был равен 0,54 и значимо повышался после ЭМА до 0,82, $p = 0,005$. В группе сравнения индекс ЭР/ПР не изменялся достоверно. При практически постоянном высоком уровне

прогестероновых рецепторов такие изменения обусловлены относительным повышением количества рецепторов к эстрадиолу. Значение данного индекса в группе сравнения в строме колебалось в пределах 0,61 - 0,69, $p=0,045$.

4.2.4. Корреляционный анализ

Иммуногистохимические параметры были подвергнуты корреляционному анализу, результаты которого представлены на рисунке 21.

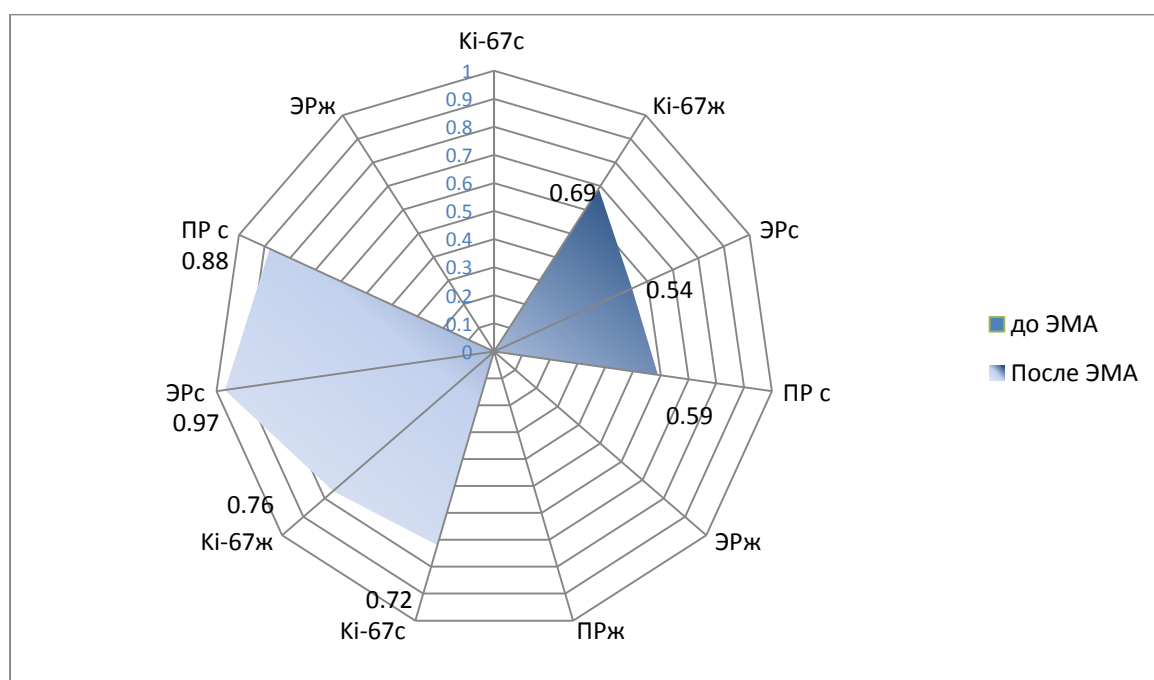


Рисунок 21 - Коэффициент корреляции (R) между иммуногистохимическим параметрами у пациенток с гиперплазированным эндометрием (основная группа) до и после ЭМА.

На рисунке 21 автором обозначены корреляции с коэффициентом корреляции R более 0,5, при этом информативной взаимосвязь считалась при уровне достоверности $p<0,05$. Установлена слабая прямая корреляционная связь между рецепторами к прогестерону в строме и рецепторами к эстрогену в строме ($R = 0,72$) в соскобе до ЭМА. В тканях эндометрия после ЭМА обнаружена сильная прямая взаимосвязь рецепторов к эстрогену в железистом эпителии и рецепторов к эстрогену в строме ($R = 0,97$).

Данные корреляционного анализа иммуногистохимических параметров группы сравнения представлены на рисунке 22.

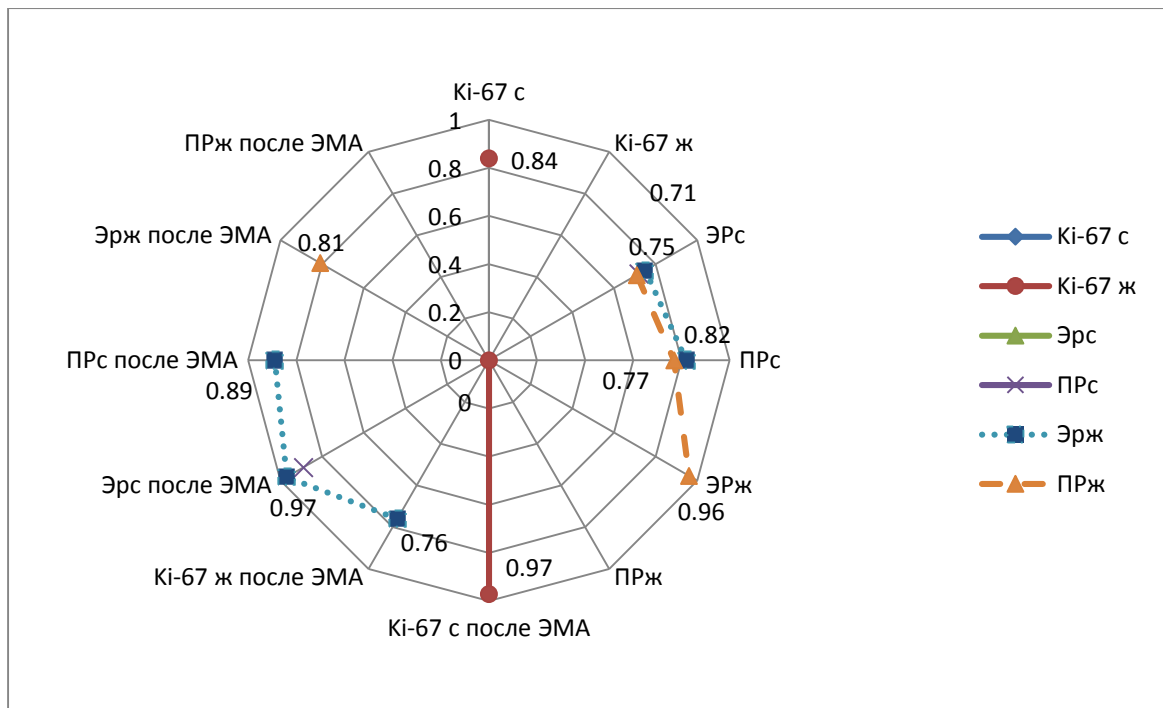


Рисунок 22 - Коэффициент корреляции (R) между иммуногистохимическими параметрами у пациенток с неизменным эндометрием (группа сравнения) до и после ЭМА

Статистически значимые прямые взаимосвязи наблюдались между эстрогановыми и прогестероновыми рецепторами в железистом эпителии эндометрия до ЭМА ($R=0.96$). Те же рецепторы к эстрогену также коррелировали с прогестероновыми рецепторами в строме ($R=0.82$).

В соскобе эндометрия после ЭМА выявлена прямая корреляция числа эстрогеновых рецепторов в железистом эпителии и в строме ($R=0,97$)

Важно отметить, что корреляционный анализ был проведен также между всеми возрастными подгруппами. В результате выяснено, что достоверно значимых взаимосвязей между иммуногистохимическими параметрами, информативность которых превышала бы основные группы, не найдено.

В целом, сравнивая данные корреляционного анализа в основной группе и группе сравнения, мы установили следующие особенности. Во-первых, формирование преимущественно прямых взаимосвязей между количеством рецепторов к эстрогену и прогестерону происходит по-разному в группе с гиперплазией эндометрия и без нее: в основной группе взаимосвязано число рецепторов в строме, в случае нормального эндометрия – в железистом эпителии. Во-вторых, не обнаружено устойчивых

взаимосвязей между параметрами до эмболизации и после нее, иными словами, оценка лишь рецепторного статуса эндометрия, проведенная до ЭМА, не может достоверно прогнозировать его параметры после процедуры. Следовательно, оценка пролиферативной активности (в нашем исследовании на основе экспрессии маркера пролиферации Ki-67) становится необходимым инструментом в попытке прогнозирования изменений эндометрия после эмболизации маточных артерий у пациенток с миомой матки.

4.3. Результаты исследования экспрессии маркера пролиферации Ki-67

4.3.1. Результаты иммуногистохимического исследования до ЭМА

При проведении иммуногистохимического исследования соскобов в фазе поздней пролиферации (на 12-14 день цикла) нами был исследован уровень маркера пролиферации Ki-67, что отражено на рисунке 24.

При анализе иммуногистохимических показателей маркера Ki-67 до ЭМА выявлено, что и в основной, и в группе сравнения данный показатель выше в эпителии желез (медианы 32,08% и 17,00% в 1 и 2 группе соответственно), чем в строме (18,24% и 11,94% соответственно). Соотношение эпителий/стромы у пациенток с сочетанной патологией - 0,53, у пациенток без патологии эндометрия - 0,66 ($p > 0,05$).

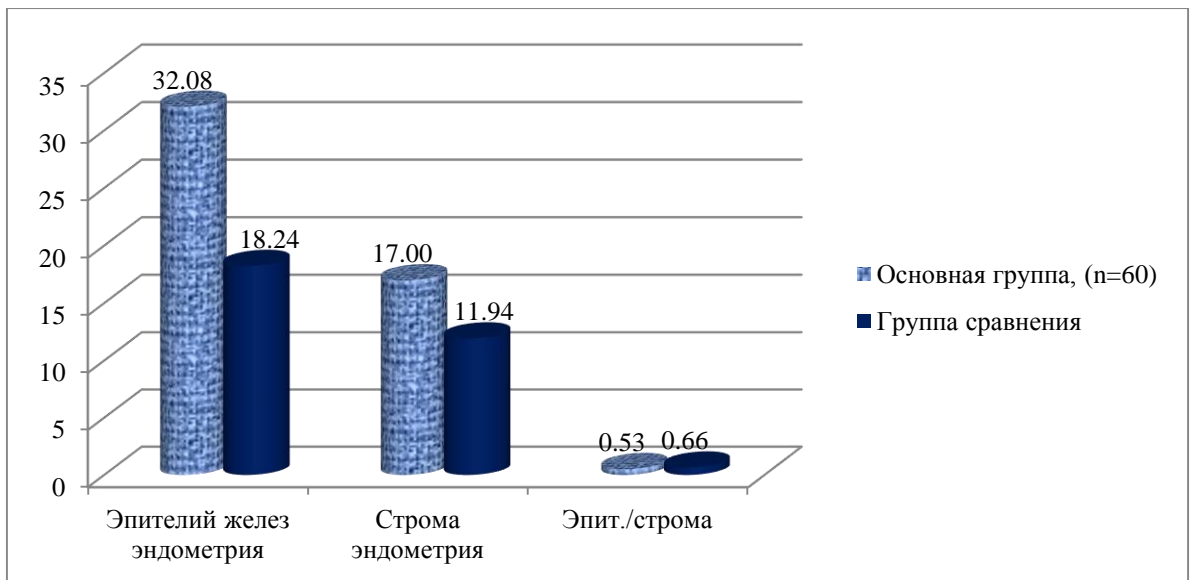


Рисунок 24 - Иммуногистохимические показатели маркера Ki-67 до ЭМА

При анализе возрастных различий (рис. 25) уровень маркера пролиферации Ki-67 имел достоверно меньшие значения у пациенток репродуктивного возраста группы сравнения: в строме – 6,18, в железах – 10,45 ($p < 0,05$). Соотношение эпителий строма минимальное у молодых пациенток с сочетанной патологией – 0,46.

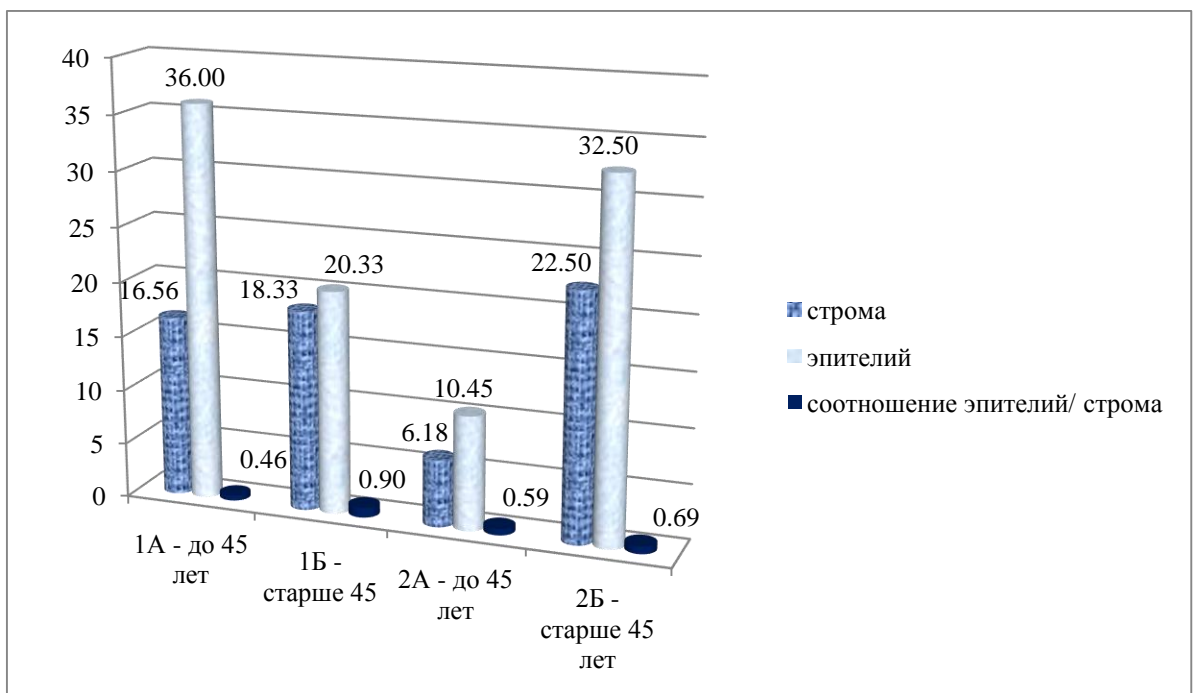


Рисунок 25 - Маркер пролиферации Ki-67 в возрастных подгруппах.

Соотношение маркера пролиферации в эпителии и строме эндометрия, по-видимому, меняется с возрастом: у пациенток до 45 лет в обеих группах (1А и 2А) этот показатель 0,46 и 0,59, что ниже, чем у пациенток пременопаузального возраста

подгрупп 1Б и 2Б – 0,9 и 0,69 соответственно, однако разница не является достоверной ($p>0,05$).

4.3.2. Результаты иммуногистохимического исследования после ЭМА

Гистогическое исследование пайпель-биоптатов на 12-14 д.ц. выявил 4 случая рецидива простой железистой гиперплазии: у 3 пациенток пременопаузального возраста подгруппы 1Б (9,9%) и у 1 пациентки репродуктивного возраста (3,3%) подгруппы 1А и 1 случай появления гиперплазии у пациентки подгруппы 2Б (3,3%).

Уровень маркера пролиферации Ki-67 представлен на рисунке 26.

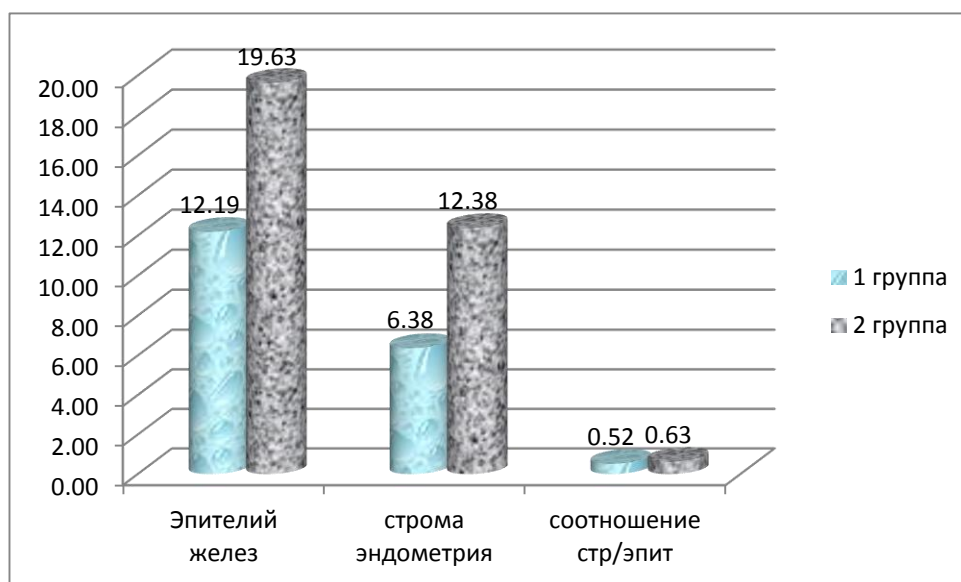


Рисунок 26 - Иммуногистохимические показатели уровня маркера Ki-67 после ЭМА.

Среднее значение маркера Ki-67 в эпителии желез составило 12,19 % в 1 основной группе и 19,63% во 2 группе сравнения ($p>0.05$). Значимые различия между основными группами по данным показателям наблюдались в строме эндометрия: $6,38\pm 1,27\%$ в 1 основной группе и $12,38\pm 5,18\%$ во 2 группе сравнения ($p<0.05$).

Соотношение строма/эпителий маркеров Ki-67 сравнимо: 0,52 в основной группе и 0,63 в группе сравнения ($p>0,05$), то есть в обоих случаях маркер пролиферативной активности преобладал в эпителии желез эндометрия.

Анализ возрастных особенностей распределения маркера Ki-67 наглядно представлен на рисунке 27.

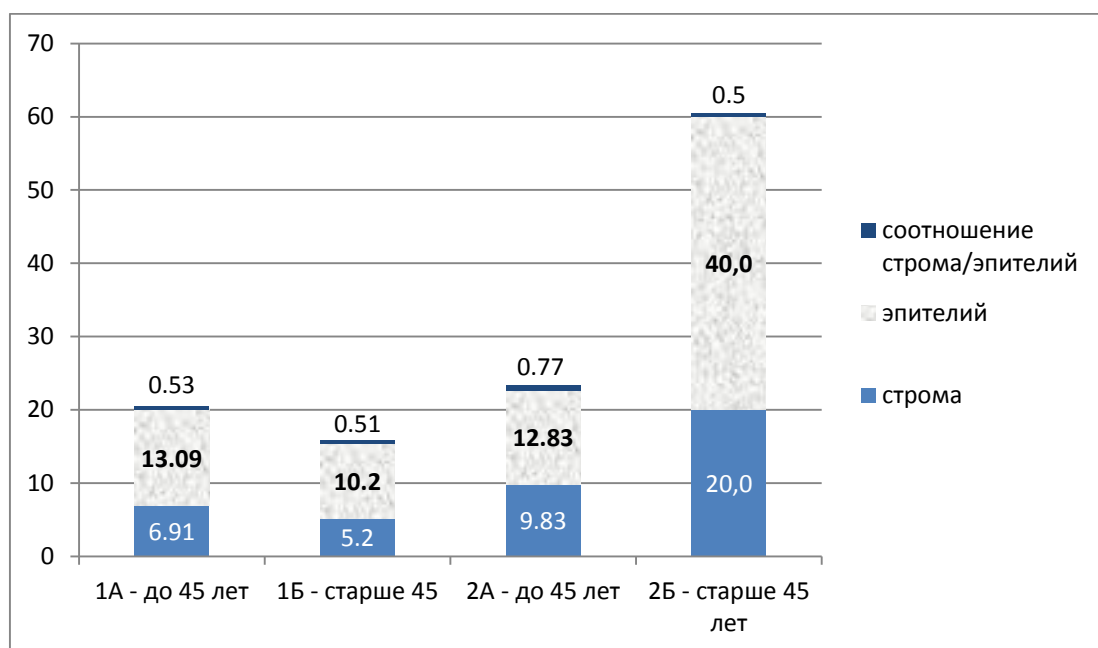


Рисунок 27 - Маркер пролиферации Ki-67 в возрастных подгруппах после ЭМА.

В основных подгруппах 1А и 1Б значения маркера сходные в эпителии и строме, и соотношение стромы/эпителий также аналогично (0,53 и 0,51 соответственно, $p > 0.05$). В группе сравнения наблюдались возрастные различия: медиана маркера пролиферации значительно отличались и в строме, и в эпителии в подгруппе 2Б по сравнению со всеми остальными подгруппами ($p < 0.05$), соотношение сходно с основными подгруппами - 0,50 ($p > 0.04$). В подгруппе 2А соотношение значений маркера стромы/эпителий - 0,77, однако разница с другими подгруппами не являлась достоверной ($p > 0.05$).

Подводя итог иммуногистохимическим данным всех пациенток основной группы и группы сравнения через 6 мес. после ЭМА, следует отметить следующие значимые особенности.

Маркер пролиферации Ki-67 значительно меньше в строме эндометрия в 1 - основной группе ($6,38 \pm 1,27\%$) по сравнению со 2 группой ($12,38 \pm 5,18\%$), $p < 0,05$. При этом в подгруппе 2Б медиана маркера пролиферации достоверно больше и в строме (20%), и в эпителии (40%) по сравнению со всеми остальными подгруппами ($p < 0.05$).

4.3.3. Описание результатов корреляционного анализа значений маркера пролиферации до и после ЭМА

На рисунке 22 и 23, наряду со взаимосвязями рецепторов, представлены результаты корреляционного анализа значений маркера пролиферации в строме и эпителиальных клетках желез до и после ЭМА. В группе с исходной гиперплазией эндометрия параметры Ki-67 в строме и эпителии напрямую умеренно связаны друг с другом до ЭМА ($R=0.71$), и очень сильно в материале после ЭМА ($R=0.98$).

То же явление наблюдается во второй группе, не имеющей патологии эндометрия до ЭМА: Ki-67 в строме и эпителии до ЭМА связаны напрямую ($R=0.84$), сильная положительная связь через 6 мес. после ЭМА ($R=0.97$).

Следовательно, маркер пролиферации Ki-67, возможно, является наиболее перспективным в качестве оценки изменений эндометрия.

4.4. Решающее правило прогнозирования формирования гиперпластических процессов эндометрия после ЭМА

С целью поиска диагностических маркеров формирования гиперпластического процесса, клинические данные пациенток (5 человек), с выявленной гиперплазией после ЭМА, были детально изучены. По результатам клинического анализа представляется очевидным необходимость лечебно-диагностического выскабливания перед эмболизацией с двумя важными целями: максимально точно определить наличие гиперпластического процесса, а также нельзя недооценивать и лечебную роль кюретажа. Наши данные о всего 5,0% случаев формирования гиперплазии после ЭМА расходятся с некоторыми другими авторами [41], которые описывают от 5 до 25% рецидивов. Полагаем, что именно роль лечебного выскабливания, а не диагностической пайпель-биопсии является ведущей и уменьшает вероятность возникновения ГПЭ. Кроме того, корреляционный анализ показал значительную разницу формирования взаимосвязей

иммуногистохимических параметров между основной группой и группой сравнения. Принадлежность к группе, возможно, будет важна для прогнозирования развития ГПЭ. Следует отметить также, что наиболее информативными по результатам этого анализа становятся значения маркера пролиферации Ki-67 в строме и эпителии эндометрия.

Экспрессия ядерного антигена Ki-67 значительно повышается при переходе клеток из фазы G₀ в фазу S клеточного цикла, потенцируя увеличение скорости митотического деления клеток [69,83,84]. Существует зависимость уровня маркера пролиферации от фазы менструального цикла. В нашем исследовании мы использовали соскобы поздней фазы пролиферации, то есть на 12-14 д.ц.

Все имеющиеся результаты клинично – лабораторных и инструментальных исследований были подвергнуты дискриминантному анализу, в результате чего удалось создать алгоритм, позволяющий прогнозировать формирование гиперпластического процесса эндометрия после эмболизации маточных сосудов по поводу миомы матки.

Наглядно алгоритм представлен в приложении 1. Итак, пациенткам, имеющим показания к ЭМА в связи с наличием миомы матки, проводить гистероскопию, лечебно-диагностическое выскабливание на 12-14 день менструального цикла. Проводить патоморфологическое исследование соскобов по стандартной методике. В зависимости от гистологического результата пациенток подразделить на две группы

I группа – простая или сложная гиперплазия эндометрия без атипии.

II группа – эндометрий фазы поздней пролиферации.

Всем пациенткам провести ЭМА по общепринятой технологии с предварительной пункцией бедренной артерии методом Сельдингера [4] и обзорной ангиографией с использованием частиц поливинилалкоголя (PVA) фирмы «Cook». Введение эмболизата прекращать лишь при достижении остановки кровотока в маточных артериях.

Через 6 месяцев после ЭМА провести пайпель – биопсию эндометрия в последующим патоморфологическим исследованием биоптата.

Биоптаты пациенток, не имеющих патологии эндометрия по данным гистологии, дополнительно подвергнуть иммуногистохимическому исследованию по общепринятой технологии [4]. Иммуногистохимическое исследование позволяет определить процентное содержание маркера пролиферации Ki-67 в эпителии желез эндометрия (коэффициент А) и в стромальных клетках эндометрия (коэффициент В).

Полученные значения использовать для вычисления прогностического индекса D_1 и D_2 по формуле, разработанной с использованием метода дискриминантного анализа.

$$1 \text{ группа: } D_1 = A \times 0,05 - 0,74;$$

Где А - % содержание маркера пролиферации Ki – 67 в эпителии желез эндометрия.

При D_1 более 0 или равно 0 - прогнозируется высокий риск рецидива гиперплазии эндометрия.

При D_1 менее 0 - делается заключение о низком риске гиперплазии эндометрия.

Чувствительность алгоритма распознавания к элементам группы 1 составляет 92,86%, эффективность 94,46%

2 группа: $D_2 = B \times 0,02 - 0,30$; где В – процентное содержание маркера пролиферации Ki-67 в строме эндометрия.

При D_2 более 0 – можно судить о низком риске появления гиперплазии эндометрия.

При D_2 менее 0 или равно 0 - прогнозируется неизбежное появление гиперплазии эндометрия.

Чувствительность алгоритма распознавания к элементам группы 2 составляет 83,33%, эффективность 99,00%.

Алгоритм ведения пациенток с миомой матки после ЭМА представлен в Приложении.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Миома матки является одной из самых распространенных доброкачественных опухолей у женщин. Параллельное существование миомы матки и гиперпластического процесса эндометрия отмечается у 55-60% обследованных по поводу маточных кровотечений [156]. Высокая частота сочетания заболеваний предполагает сходство патогенетических звеньев формирования сочетанной патологии эндо- и миометрия. Клинические проявления миомы усугубляются наличием патологии эндометрия и нередко могут служить причиной радикальной хирургической тактики.

В нашем исследовании участвовало 100 пациенток, имеющих миому матки, которым в качестве метода лечения была предложена эмболизация маточных артерий, всем им предварительно была проведена гистероскопия, лечебно-диагностическое выскабливание. Основную группу составили 60 пациенток с гистологически подтвержденной доброкачественной гиперплазией эндометрия, группу сравнения – 40 пациенток без патологии слизистой матки. Группы больных были стратифицированы по возрасту, сопоставимые по наследственной отягощенности, частоте перенесенных и хронических соматических заболеваний. При этом следует отметить, что в нашем исследовании получены значимые отличия между больными с сочетанной и изолированной патологией эндо- и миометрия в формировании менструальной функции, гинекологическом анамнезе. Больные с сочетанной патологией достоверно чаще отмечали болезненный характер менструации с момента менархе, требующий приема обезболивающих препаратов: 88,30% по сравнению с больными изолированной миомой матки – 33,20%, $p=0,025$. Статистически значимые достоверные различия найдены при анализе частоты перенесенного эндометрита у пациенток пременопаузального возраста: 80,0% в 1Б подгруппе и 55,0 % в 2Б подгруппе ($p=0,021$), что также чаще, чем у пациенток репродуктивного возраста обеих групп ($p=0,012$). Не выявлено достоверных различий в частоте лечения по поводу инфекций, передающихся половым путем, $p>0.05$. Полученные данные согласуются с фактами из литературных источников [19,29], подтверждающих роль воспалительного генеза пролиферативных процессов.

Длительность существования миомы матки с момента выявления заболевания до включения в данное исследование варьировала от 2х месяцев до 15 лет, медиана во 2

группе несколько выше и составила 4,3 (3,7-5,0) года против 3,7 (2,9-4,6) года в 1 группе ($p>0,05$). И это несмотря на то, что значимо чаще пациенткам 1 группы (48%) назначались гормональные препараты (гестагены, антиандрогены, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов) и проводилось хирургическое лечение (миомэктомия, внутриматочные вмешательства): 36,6% по сравнению с пациентками 2 группы 30,0%, $p=0,014$.

Медианы длительности жалоб на момент поступления у пациенток в 1 группе с выявленной сочетанной патологией составила 17,09 (12,04-18,60) месяцев, что больше по сравнению с 2 группой 12,84 (10,32-14,79) месяцев; достоверными были различия при сравнении пациенток пременопаузального возраста: 26,0(16,5-28,4) в 1Б против 14,3(9,5-17,4) в 2Б ($p=0,001$). Наиболее частыми нарушениями самочувствия, вынудившими исследуемых пациенток обратиться за медицинской помощью, были: обильные, длительные менструации (до 76,2% в основной группе и 72,0% в группе сравнения, $p>0,05$) и боли, снижающие работоспособность (71,0% и 60,0% соответственно, $p=0,034$), а также нарушения функции смежных органов. У пациенток с патологией эндометрия пременопаузального возраста значимо выше частота нарушения функции смежных органов: частые мочеиспускания, запоры (50% против 5-20% во всех остальных подгруппах, $p=0,002$) и отсутствие бессимптомного течения, $p=0,030$. На момент поступления ни у одной из пациенток репродуктивного возраста наступление беременности не было целью, однако первичное и вторичное бесплодие было отмечено у 8,3% больных 1 группы и у 7,5% 2 группы, $p>0,05$.

Общепринято, что существует 2 клинко-морфологических варианта развития миомы матки: простой и пролиферирующий [33]. В нашем исследовании быстрый рост миоматозных узлов зафиксирован у 72,7% (64,3-85,1) больных с сочетанной патологией и 92,0% (86,1-93,6) - с изолированной миомой группы ($p=0,021$), без значимых различий по подгруппам ($p>0,05$). При этом частота и длительность клинических проявлений выше в первой группе. Данное наблюдение подтверждает мнение многих авторов [156, 157,8, 151] о том, что патология эндометрия значимо усугубляет клинические проявления миомы.

Более частые субъективные жалобы пациенток с гиперплазией эндометрия на обильные менструации подтверждаются лабораторно. В 1 группе анемия 1 ст при поступлении была у 30,0% пациенток, чаще встречаясь у пациенток репродуктивного

возраста - 43,3% и реже у в группе 1Б – 16,7%, $p=0,0188$. Подобная тенденция наблюдается и во 2 группе: 37,5% пациенток имели анемию I ст, в подгруппе 2А – у 40%, в 2Б – у 35%. Достоверно чаще у пациенток с сочетанной патологией наблюдается анемия II степени – у 21,7% (в сравнении с 2 группой – 5,0%), особенно после 45 лет – у 40%, $p=0,027$, тогда как в группе сравнения у пациенток старше 45 лет анемии II степени не было ни у кого ($p=0,004$). Таким образом, пациентки с сочетанием миомы матки и гиперпластических процессов пременопаузального возраста объективно достоверно чаще имеют клинически значимые анемизирующие меноррагии – до 60% ($p=0,024$).

У пациенток основной группы (с патологией эндометрия) исходный уровень эстрогена несколько выше (в среднем 322,5 в 1 группе и 304,7 во 2, $p>0,05$), имеется также тенденция к повышению содержания ФСГ в подгруппах пременопаузального возраста, однако достоверных различий в гормональном спектре между подгруппами нет ($p>0,05$).

В настоящее время пересмотрена доминирующая ранее концепция о ведущей роли эстрогенов в патогенезе миомы матки [52] в пользу некоего синергизма пролиферирующего воздействия и эстрадиола, и прогестерона, а также нарушениям концентрации и чувствительности рецепторов половых стероидов и неполноценность циклических превращений даже при адекватном уровне секреции [38,50]. Данные исследований о возможности развития ГПЭ на фоне отсутствия гормональных нарушений свидетельствуют в пользу наличия иных механизмов формирования гиперплазии эндометрия, связанных с локальным нарушением регуляции клеточной пролиферации и местными изменениями тканевого обмена [32].

Оценка величины матки и миоматозных узлов была проведена бимануально, а также посредством ультразвукового исследования. Средний суммарный объем матки, рассчитанный по формуле Стрижакова и соавт [7], больше у пациенток с патологией эндометрия: 184,89 (120,11-247,89)см³ по сравнению с пациентками группы сравнения: 163,75 (132,11-486,08), $p=0,04$. Наибольший же размер доминантного узла найден у пациенток старшей возрастной группы без патологии эндометрия (2Б) - 275.2 (107.64-453.18) см³ против 150.48-155.0 см³ в остальных подгруппах ($p=0,035$). Вероятно, это обусловлено большим удельным количеством узлов у пациенток с сочетанной

патологией - 4,22 (3,34-4,80) в сравнении с больными с изолированной миомой - 2,94 (2,44 – 3,34), $p=0,041$.

Большинство пациенток 1 группы имели интерстициальное расположение узлов 45,2 (34,04-51,36), тогда как в группе 2 более половины пациенток имели субмукозные узлы миомы 53,2 (42,55-54,2), однако различия не значимы, $p>0,05$.

Атипичное (перешеечное) расположение, а также узлы в области дна достоверно чаще встречались у пациенток репродуктивного возраста с сочетанной патологией (подгруппа 1А- 15,10% (8,46-21,56)), $p=0,029$.

Нормальные значения онкомаркера СА-125 и успешная гормональная терапия подтвердили функциональный характер выявленных у 10% больных объемных образований яичников (функциональные кисты) и целесообразность проведения ЭМА. Следует отметить, что эхография в отношении гиперплазии эндометрия при миоме матки имела дополнительные трудности из-за измененной архитектоники полости матки. В нашем исследовании информативность ее составила 68,8%, при этом в 2,5% случаев дано ложноположительное заключение.

У пациенток основной 1 группы выявлено снижение средних значений показателей сосудистого сопротивления: меньшая конечная диастолическая скорость кровотока (ED). Как следствие, большее систоло-диастолическое отношение (S/D), а также более низкий, чем в группе с изолированной миомой индекс резистентности (RI): 0,63 (0,58-0,68) и 0,73 (0,69-0,76) соответственно, $p=0,035$. Разница еще более очевидна между подгруппами репродуктивного возраста: 1А – RI=0,54 (0,50-0,59) и 2А - RI=0,69 (0,62-0,74), $p=0,028$. Информативность гистероскопии в нашем исследовании составила 98,3%, при этом у пациенток с патологией эндометрия достоверно чаще встречались такие признаки, как утолщение эндометрия - 96,05 (89,42-100,0), его складчатость, отечность, а также единичные или множественные полиповидные выросты при полиповидной форме гиперплазии ($p=0,001$).

Гистологическое исследование выявило простую железистую у 35 (58,4%) и сложную железисто-кистозную у 25 (41,7%) гиперплазии в основной группе и эндометрий фазы поздней пролиферации в группе сравнения.

По итогу инструментальных исследований, мы пришли к выводу, что миома, сочетанная с гиперпластическим процессом эндометрия, чаще множественного характера, имеет более выраженные клинические проявления, вынуждая пациенток

раньше обращаться за медицинской помощью, в числе которой и проведение эмболизации маточных артерий. Изолированные миомы, ввиду нередко стертой клинической картины, попадают на эмболизацию с бо́льшими размерами доброкачественной опухоли и большей длительностью заболевания. Подобные клинические наблюдения сгласуются с данными других авторов [19,34,48].

Двусторонняя эмболизация маточных артерий трансфеморальным доступом всем пациенткам выполнена вплоть до тотальной двусторонней окклюзии. Инстраоперационных осложнений не было. Наличие гиперплазии эндометрия не влияло на продолжительность процедуры. В течении постэмболизационного синдрома нами замечено, что у больных с сочетанной патологией достоверно чаще и дольше сохранялось проявление кровянистых выделений, $p=0,011$. Болевой и интоксикационный синдром, диспептические явления и гипертермия значимо не отличались в группах, $p>0,05$, и были купированы инфузионной, антибактериальной терапией и анальгетиками. По данным УЗИ и цветового доплерокартирования на 1-2 сутки у всех пациенток отмечались признаки асептического некроза и резкое снижение всех показателей кровотока в маточных сосудах. Среднее время нахождения в стационаре достоверно не различалось у пациенток 1 и 2 группы и составило 4,5 (4,0-5,0) и 4,6 (4,2-4,8) койко-дней соответственно ($p>0,05$).

Анкетирование и клинико-лабораторные анализы позволили оценить эффективность проведенного лечения миомы. Нормализация менструальной функции после ЭМА происходило постепенно: в первые 6 мес. отмечались колебания от аменореи до нерегулярных «мажущих» кровомазаний (частота которых не зависела от исходного состояния эндометрия). По итогам 12 мес. наблюдения регулярную менструацию имели все пациентки с сочетанной патологией и все пациентки репродуктивного возраста из группы сравнения. У 2 пациенток пременопаузального возраста (46,5 и 49,1 лет) с изолированной миомой матки менструации сначала носили нерегулярный характер, затем развилась стойкая аменорея, $p=0,048$.

Учитывая, что исходно суммарный объем менструальных выделений был выше в группе с сочетанной патологией, очевидно, что динамика нормализации менструальной функции в этой группе более выражена. Значимое уменьшение объема и продолжительность кровопотери происходило уже в первые 3 мес и к концу года после ЭМА составило 35,5% и 53,3% от исходных ($p=0,001$) в основной группе и 29,5% и

43,8% соответственно от исходных в группе сравнения ($p=0,001$). Следует отметить, что объективный расчет менструальной кровопотери (подсчет стандартных прокладок, ведение календаря) позволил дифференцированно относиться к оценке анемизированными больными их менструации, как «скудные».

Инволюционные процессы, происходящие в матке после ЭМА, сопровождались болевыми ощущениями разной интенсивности и продолжительности. Наиболее активно этот процесс происходил в обеих группах в первые 6 мес., через 12 мес. болевой синдром отмечала 1 (3,3%) пациентка из первой группы и 1 (5,0%) из второй.

Достоверного изменения содержания половых стероидов в периферической крови в течение 1 года после ЭМА нами выявлено не было, однако у пациенток старше 45 лет сохранялась тенденция к уменьшению значений эстрадиола и повышению цифр ФСГ (6,0-6,8 против 5,1-5,2 в репродуктивном возрасте), что, по-видимому, может быть связано с возрастными изменениями.

Максимальная степень уменьшения объема матки отмечалась в течение первых трех месяцев после ЭМА (42,1% в первой группе и 68,52% во второй, $p=0,036$), а затем прогрессивно снижалась к сроку 12 месяцев после ЭМА, составляя по итогам наблюдения 47,47% в группе с сочетанной патологией и 31,52% в группе с изолированной по сравнению с исходным объемом, $p>0,05$.

«Миграция» или перемещение миоматозных узлов происходило как в сторону полости матки, так и в сторону брюшной полости в течение всех 12 мес., несколько чаще у пациенток репродуктивного возраста.

Субмукозные узлы, как правило, в последующем рождались или вызвали необходимость оперативного их удаления. Рождение могло произойти по так называемым «мокрому» и «сухому» путям [26]. При «сухом» варианте миоматозный узел прогрессивно уменьшался и экспульсировался во время менструации, при акте дефекации, некоторые пациентки отмечали непродолжительные схваткообразные боли. При «мокром» сценарии миоматозный узел отделялся от стенок матки и «вытекал» в виде серо-желтоватых выделений слизистой консистенции, с неприятным запахом. Экспульсия могла сопровождаться подъемом температуры до фебрильных цифр, болями в нижней части живота, данные симптомы были одной из причин госпитализации. Нами выявлено, что у пациенток с сочетанными гиперпластическими процессами эндометрия значимо чаще был «мокрый» путь рождения узла (20,0% и 12,5% в 1 и 2 группах

соответственно, $p=0,036$). В то время как в группе сравнения экспульсия проходила по «сухому» пути (1,6% и 22,5% в 1 и 2 группах соответственно, $p=0,006$). Мы полагаем, что развитие «мокрого» сценария предопределено первоначальной инфицированностью узла и гиперплазированного эндометрия у пациенток основной группы.

Вслед за резким снижением в первые сутки после ЭМА, затем в течение года отмечалось постепенное повышение максимальной систолической скорости кровотока (PS), конечной диастолической скорости кровотока (ED), индекса резистентности (RI) и систоло-диастолического отношения (S/D) ($p<0,01$). Интенсивное восстановление кровотока в маточных артериях наблюдалось в первые 6 месяцев после ЭМА, когда основные показатели кровотока достоверно увеличивались относительно первых суток после операции ($p=0,001$). В последующие 6 месяцев показатели кровотока достоверно не изменялись ($p>0,05$).

К концу года после ЭМА систолическая скорость кровотока в маточных артериях у пациенток 1 и 2 группы составила соответственно 33,1 (30,5-35,1) см/сек и 34,0 (30,1-37,1) см/сек и оставалась в обеих группах достоверно ниже, чем до ЭМА ($p=0,011$), диастолическая скорость же кровотока, систоло-диастолическое отношение и индекс резистентности через год после ЭМА сравнительно с данными показателями до ЭМА достоверно не изменились ($p>0,05$) и не отличались в группах.

Госпитализация в стационар с клиникой подострого эндометрита в постэмболизационном периоде потребовалась 11,6% больных с сочетанной патологией и 12,5% с изолированной миомой. В нашем исследовании консервативная терапия требовалась чаще ($p=0,025$) пациенткам 1 группы, чем больным группы сравнения, причем преобладали пациентки старших возрастных подгрупп. Гистерорезектоскопия по поводу «рождающихся» узлов миомы была выполнена 3 пациенткам: 2 из 1 группы (по одной из каждой подгруппы) и 1 - из 2 группы, $p>0,05$, остатки некротизированных узлов миомы были успешно удалены, произведена резекция ложа.

В целом, оперативное лечение (включая гистероскопию, лечебно-диагностическое выскабливание, микроволновую аблацию, гистерорезектоскопию, лапароскопическую гистерэктомию) было проведено 3 (8,3 %) пациенткам 1 группы и 4 (10,0%) пациенткам 2 группы ($p>0,05$).

Роста новых миоматозных узлов не было зафиксировано ни у одной пациентки за период наблюдения. Однако отсутствие эффекта от ЭМА в виде сохранения

меноррагии, восстановления кровотока, отсутствие регресса узлов отмечено у 2 (3,3%) пациенток 1 группы, исходно имевших II степень аденомиоза. Во 2 группе у одной пациентки 49 лет, имевшей сопутствующий аденомиоз 3 степени, несмотря на отсутствие интранодулярного кровотока в миоматозных узлах, не отмечалось уменьшения объема матки, сохранялись болезненные менструации. Гистерэктомия (без придатков матки) вследствие неэффективности ЭМА была осуществлена 1 пациентке из 1 группы (лапароскопическим доступом). Двое из больных от предложенного оперативного лечения категорически отказались, им были назначены агонисты гонадотропин – рилизинггормона.

Таким образом, у 3,3% женщин 1 группы и у 5% пациенток 2 группы мы расценили ЭМА как неэффективную, вследствие восстановления кровоснабжения миоматозных узлов, а также сохраняющейся гиперполименореи и болевого синдрома.

Пациентки 1 группы оценили манипуляцию на 4,66 балла, больные 2 группы на 4,80 балла, причем в подгруппе 2Б – единогласно 5.0. Полагаем, что большая частота нарушения менструального цикла в течение года после ЭМА, более сдержанная динамика уменьшения узлов по УЗИ, а также большее количество госпитализаций и необходимость того или иного оперативного лечения (от гистерорезектоскопии, абляции эндометрия до гистерэктомии, пусть даже единственной) именно при сочетанной патологии пациенток пременопаузального возраста влияет на оценку метода лечения.

В ходе контрольного морфологического исследования через 6 мес. нами выявлено 4 пациентки пременопаузального возраста с рецидивировавшим гиперпластическим процессом: 3 случая рецидива простой железистой гиперплазии и 1 случай сложной гиперплазии - 6,7% в 1 группе и 1 случай появления простой железистой гиперплазии (2,5%) во 2 группе ($p > 0.05$).

Наши данные частично согласуются с данными отечественных авторов, однако в их исследовании участвовали только пациентки пременопаузального возраста и подобный низкий процент рецидива гиперпластического процесса (менее 10%) возможно достичь, только применяя гормональную терапию (дидрогестерон) в течение 6 мес. после ЭМА [48].

Вывод об эффективности ЭМА был сделан нами на основании достоверного стойкого регресса узлов миомы, уменьшения объема матки, регресса клинических

симптомов и отсутствия гиперпластического процесса в течение 1 года после проведения ЭМА. Таким образом, общая эффективность ЭМА по нашим данным в первой группе составил 93,3%, во второй группе - 95% ($p > 0.05$).

По результатам клинического анализа мы пришли к выводу о необходимости лечебно-диагностического выскабливания перед эмболизацией с двумя важными целями: максимально точно определить наличие гиперпластического процесса, а также нельзя недооценивать и лечебную роль хирургического удаления гиперплазированного субстрата. Наши данные о всего 5,0% случаев формирования гиперплазии после ЭМА расходятся с некоторыми другими авторами [41], которые описывают от 5 до 25% рецидивов. Мы считаем, что именно роль лечебного выскабливания, а не диагностической пайпель-биопсии является ведущей и уменьшает вероятность возникновения ГПЭ.

Поиск предикторов развития или рецидивирования гиперпластического процесса эндометрия после проведения ЭМА, выяснение роли возрастного фактора, а также попытка создания решающего правила для определения группы риска сделали необходимым детальный анализ данных гистологического и иммуногистохимического исследований в основной группе и группе сравнения.

В связи с преимущественным содержанием в матке рецепторов эстрогена типа альфа большинство современных исследований при гиперплазии посвящено изучению именно данного типа рецепторов эстрадиола [156]. Согласно результатам исследования К. Ни и соавт. [73], экспрессия эстрогена типа альфа в гиперплазированной эндометрии повышена, а по данным О. Nuboviki и соавт. И S. Vircan и соавт. [74,75] – снижена.

В нашем исследовании достоверных различий в процентных значениях числа рецепторов к эстрадиолу (РЭ в строме 36,9% и 49,5%, в железах 46,7% и 56,0%, $p > 0,05$) и прогестерону (РП в эпителии желез 66,5% и 65,4%, в строме 66,2% и 63,8%, $p > 0,05$) между основной и группой сравнения соответственно не получено. Процентное содержание РП, в целом, преобладало над таковым РЭ в обеих группах.

У пациенток репродуктивного возраста с патологией эндометрия – подгруппа 2А - число РЭ в стромальном слое 25,00(17,50-42,50)% значительно меньше по сравнению с аналогичной подгруппой группы сравнения –60.00(25.00-75.00)% ($p = 0.011$).

Соотношение РЭ/РП в строме эндометрия у пациенток 1 группы - 0,54(0,30-0,70) - меньше, чем у пациенток 2 группы 0,69(0,54-0,97) ($p > 0.05$). Достоверная разница

данного показателя у пациенток репродуктивного возраста: 0,42(0,29-0,53) и 0,90(0,50-0,91) в 1А и 2Б соответственно ($p=0.005$).

У пациенток 1А рецепторов эстрадиола в 1,5 раза больше в эпителиальном слое, нежели в стромальном, тогда как при отсутствии патологии в подгруппе 2А соотношение РЭ эпителий/строма 0,98. Через 6 мес. после ЭМА в обеих группах число рецепторов прогестерона преобладало над числом рецепторов эстрадиола и в строме, и в эндометрии.

Уровень РЭ достоверно различается в эпителии желез эндометрия между подгруппами репродуктивного возраста 1А и 2А: 65,00(20,00-70,00)% и 21,50(12,25-37,50)% соответственно ($p<0,05$), значимо отличаясь и от пациенток той же группы пременопаузального возраста 2Б - 80,00(75,00-85,00), $p=0,015$.

Соотношение РЭ/РП значимо не различалось в основных групп, $p>0,05$. В подгруппе 1Б коэффициент составил в эпителии и в строме 0,66 и 0,42, тогда как в подгруппе 2Б 1,0 и 0,89 соответственно, то есть у пациенток пременопаузального возраста основной группы имело место относительное уменьшение удельного числа рецепторов эстрадиола в эндометрии.

В настоящее время активно обсуждается роль различных патологических процессов, способных повлиять на рецептивность эндометрия: среди которых наличие миомы матки, эндометрит, эндокринное бесплодие и другие [19,27,38,82,105]. Хронический эндометрит, например, может значительно нарушать рецептивность эндометрия за счет повреждения поверхностного эпителия слизистой оболочки матки, эпителия желез [24]. Традиционно эстрогены рассматриваются как главные стимуляторы роста. Предполагается, что развитие гиперпластических процессов эндометрия связано не только с гиперэстрогенией, но может определяться и содержанием рецепторов эстрадиола и прогестерона. Гиперэстрогения может оказывать действие на экспрессию генов, приводя к изменению регуляции клеточных сигналов и развитию ГПЭ.

Однако данные о содержании рецепторов стероидных гормонов в ткани эндометрия при различных формах гиперпластических процессов, по данным разных авторов, варьируют в широких пределах и нередко противоречивы [26,27,69].

С учетом всего вышесказанного, в нашем исследовании мы производили лечебно-диагностическое выскабливание и пайпель-биопсию в перивульторную фазу – на 12-14

д. ц., ставя задачу объективизации оценки пиковых значений, в отличие от исследователей, занимающиеся проблемами бесплодия и использующих «окно имплантации» в секреторную фазу цикла [24].

Изучение изменений рецепторного статуса эндометрия до и после эмболизации не показало значимых различий между основными группами. Концентрация рецепторов к прогестерону в железах эндометрия по результатам нашего исследования в фазе поздней пролиферации была достаточно высокая и существенно не изменялась и в основной группе, и в группе сравнения: от 80% до 90%, $p > 0,05$.

Высокая плотность рецепторов к прогестерону в фазе поздней пролиферации в группе пациенток с миомой матки без патологии эндометрия согласуется с данными других авторов и является закономерным циклическим преобразованием эндометрия [41,61,91].

В группе пациенток, имевших гиперпластический процесс эндометрия наряду с миомой матки, стабильно высокое число рецепторов к прогестерону в строме и железах эндометрия мы можем объяснить следующим образом. В нашем исследовании не выявлено значимых различий гормонального статуса – в том числе, гиперэстрогемии – в периферической крови. В настоящее время предполагается ведущая роль локальной гиперэстрогемии в формировании гиперпластических процессов. Гиперэстрогения, а также относительная прогестероновая недостаточность в тканях-мишенях, может приводить к увеличению числа прогестероновых рецепторов.

То есть, сравнение данных до и после ЭМА показало, что имело место разнонаправленное изменение рецепторов к эстрадиолу в железах эндометрия: у пациенток с исходной гиперплазией этот показатель оставался постоянным – 60%, тогда как у пациенток без патологии - незначительно уменьшился: от 70% к 60%, однако такие колебания нельзя назвать достоверными ($p > 0,05$).

Индекс РЭ/РП имел разные значения в основных группах, достоверно различаясь в стромальном слое эндометрия. В группе с исходной патологией эндометрия данный показатель был равен 0,54 и значимо повышался после ЭМА до 0,82, $p = 0,005$. В группе сравнения индекс ЭР/РП не изменялся достоверно. При практически постоянном высоком уровне прогестероновых рецепторов такие изменения обусловлены относительным повышением количества рецепторов к эстрадиолу. Значение данного индекса в группе сравнения в строме колеблется в пределах 0,61 - 0,69, $p = 0,045$.

По результатам проведенного нами исследования можно сделать вывод о возможном косвенном влиянии ЭМА на нормализацию гормонального гомеостаза у пациенток с сочетанной патологией эндо- и миометрия в виде повышения уровня рецепторов к эстрадиолу в стромальном слое эндометрия при постоянных значениях этих рецепторов в железистом эпителии.

Корреляционный анализ выявил, что, во-первых, формирование преимущественно прямых взаимосвязей между количеством рецепторов к эстрогену и прогестерону происходит по-разному в группе с гиперплазией эндометрия и без нее: в основной группе взаимосвязано число рецепторов в строме, в случае нормального эндометрия – в железистом эпителии. Данные взаимосвязи объяснимы единством функции и регуляции в основном посредством половых стероидов. Причем в нашем исследовании не выявлено взаимосвязности между количеством и распределением рецепторов и уровнем половых стероидов гормонов в периферической крови, что косвенно подтверждает справедливость существующей гипотезы о роли локальной гиперэстрогении в формировании гиперпластических процессов.

Во-вторых, не обнаружено устойчивых взаимосвязей между параметрами до эмболизации и после нее, иными словами, оценка лишь рецепторного статуса эндометрия, проведенная до ЭМА, не может достоверно прогнозировать его параметры после процедуры. Следовательно, оценка пролиферативной активности (в нашем исследовании на основе экспрессии маркера пролиферации Ki-67) становится необходимым инструментом в попытке прогнозирования изменений эндометрия после эмболизации маточных артерий у пациенток с миомой матки.

Экспрессия ядерного антигена Ki-67 значительно повышается при переходе клеток из фазы G₀ в фазу S клеточного цикла, потенцируя увеличение скорости митотического деления клеток. Данные литературы относительно уровня экспрессии маркеров пролиферации, в том числе Ki-67, в железистом и стромальном компонентах эндометрия при ГЭ достаточно противоречивы. Так, в одних исследованиях выявлено увеличение экспрессии маркеров пролиферации в гиперплазированном эндометрии [24,30,38], особенно при атипичической гиперплазии и раке эндометрия; в других получены данные о низкой экспрессии Ki-67 и PCNA по сравнению с пролиферативным эндометрием и отсутствии существенных различий при разных формах ГЭ [69,77, 82]. Разночтения могут быть связаны с использованием биоптатов в разные фазы менструального цикла, а

также вариациями в методике приготовления иммуногистохимических препаратов. Согласно последним результатам Чернуха Г.Е., Шигорева Т.В., 2011 [69], в образцах гиперплазированного эндометрия были определены более низкие уровни маркеров пролиферации PCNA и Ki-67 по сравнению с эндометрием стадии пролиферации. Подобные результаты описывают ряд других авторов [125,133,137]. По мнению Steinbakk A. и соавт., 2011[144], высокая экспрессия PCNA и Ki-67 при ГЭ является неблагоприятным прогностическим фактором и может свидетельствовать о начале неопластической трансформации.

Существует зависимость уровня маркера пролиферации от фазы менструального цикла. В нашем исследовании мы использовали соскобы поздней фазы пролиферации, то есть на 12-14 д.ц.

В соскобе эндометрия до ЭМА в основной и группе сравнения Ki-67 выше в эпителии желез (медианы 32,08% и 17,00% в 1 и 2 группе соответственно, $p=0,024$), чем в строме (18,24% и 11,94% соответственно, $p>0,05$). Соотношение его содержания эпителий/stroma у пациенток с сочетанной патологией - 0,53, у пациенток без патологии эндометрия - 0,66 ($p>0,05$).

При анализе возрастных различий маркер пролиферации Ki-67 достоверно меньше у пациенток репродуктивного возраста группы сравнения: в строме – 6,18%, в железах – 10,45% ($p=0,015$). Соотношение эпителийstroma минимальное у молодых пациенток с сочетанной патологией – 0,46.

После эмболизации маркер пролиферации Ki-67 практически не изменился и остался значимо меньше в строме эндометрия в 1 - основной группе (6,38%) по сравнению со 2 группой (12,38%), $p=0,001$. При этом в подгруппе 2Б в медиана маркера пролиферации была после ЭМА достоверно больше и в строме (20%), и в эпителии (40%) по сравнению со всеми остальными подгруппами ($p=0.005$).

Корреляционный анализ показал, что в группе с исходной гиперплазией эндометрия параметры Ki-67 в строме и эпителии напрямую умеренно связаны друг с другом до ЭМА ($R=0.71$), и очень сильно в материале после ЭМА ($R=0.98$). То же явление наблюдалось во второй группе, не имеющей патологии эндометрия до ЭМА: Ki-67 в строме и эпителии до ЭМА связаны напрямую ($R=0.84$), сильная положительная связь через 6 мес. после ЭМА ($R=0,97$).

Наиболее информативными по результатам корреляционного анализа оказались значения маркера пролиферации Ki-67 в строме и эпителии эндометрия. Выявлена значительная разница формирования взаимосвязей иммуногистохимических параметров между основной группой и группой сравнения.

Путем дискриминантного анализа данных клиническо – лабораторных и инструментальных исследований удалось создать решающее правило прогнозирования формирования гиперпластического процесса эндометрия после эмболизации маточных сосудов по поводу миомы матки. Способ заключается в определении наличия гиперпластического процесса до ЭМА и, в зависимости от этого, изучении маркера пролиферации через 6 мес. после ЭМА – в эпителии желез эндометрия у пациенток с исходной доброкачественной патологией, и в стромальном слое у больных с миомой матки без патологии эндометрия. Эффективность вычисления данного прогностического критерия, оцененная методом скользящего экзамена, составила до 95,5%, что позволяет предугадать риск формирования гиперпластического процесса после ЭМА у пациенток с сочетанной и изолированной миомой матки, на основе чего разработан алгоритм ведения пациенток с миомой матки (приложение №1).

Безусловно, для полноценной оценки риска необходимо длительное динамическое наблюдение за обследуемыми пациентками, а также проверка прогностических возможностей модели на контрольной группе пациенток. Дальнейшие исследования в этом направлении позволят получить новые, возможно более объективные критерии для прогнозирования течения гиперпластических процессов матки и оптимизировать применение эмболизации маточных артерий в интересах получения устойчивого результата лечения.

ВЫВОДЫ

1. Эмболизация маточных артерий у пациенток с сочетанием миомы матки и доброкачественным гиперпластическим процессом эндометрия оправдана в качестве первичного и самостоятельного метода лечения. Общая эффективность эмболизации у больных с сочетанием миомы матки и гиперплазии эндометрия составляет 93,3%, с изолированной миомой - 95% ($p>0,05$).
2. Течение постэмболизационного периода у пациенток с сочетанной патологией характеризуется большей вероятностью экспульсии узла ($p=0,035$), требующей своевременной госпитализации в стационар. У пациенток старше 45 лет с сочетанной и изолированной миомой матки после эмболизации достоверно чаще требуется стационарное лечение по сравнению с больными репродуктивного возраста ($p=0,024$, $OR=2,15$).
3. После эмболизации маточных артерий эндометрий без патологии определяется у 93,3% пациенток с исходной сочетанной и у 95,0% пациенток с изолированной миомой матки. Соотношение РЭ/РП в стромальном компоненте составляет 0,69, оставаясь постоянным у пациенток с неизменным эндометрием, и значимо повышается с 0,54 до 0,72 ($p=0,005$, $OR=3,01$) после эмболизации у пациенток с исходной гиперплазией эндометрия. Прогностической ценностью обладает показатель Ki-67 через 6 мес. после эмболизации в эпителии желез у пациенток с сочетанной миомой матки и в строме эндометрия у пациенток с изолированной миомой.
4. Разработанный способ прогнозирования формирования гиперпластических процессов позволяет с эффективностью 94,5% и чувствительностью 83,3% предполагать риск их развития после проведения эмболизации. Разработанный алгоритм позволяет оптимизировать тактику ведения пациенток с миомой матки и гиперпластическими процессами эндометрия при эмболизации маточных артерий.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) Эмболизация маточных артерий может быть использована как первичный и самостоятельный метод для лечения пациенток с сочетанием миомы матки и гиперплазии эндометрия.
- 2) Перед проведением данного вмешательства рационально проводить комплексное предоперационное обследование пациенток: гистероскопия, лечебно-диагностическое выскабливание эндометрия на 12-14 день цикла; ультразвуковое исследование, доплерометрия; посев из цервикального канала на микрофлору. Проведение лечебно-диагностического выскабливания эндометрия всем пациенткам перед эмболизацией маточных артерий позволяет максимально точно оценить исходное состояние эндометрия и значимо уменьшить удельный вес развития гиперпластического процесса после нее, $p=0,020$.
- 3) Через 6 мес. после эмболизации необходимо проведение пайпель-биопсии эндометрия для гистологического и иммуногистохимического исследования с целью морфологической оценки состояния эндометрия. У пациенток, исходно имеющих гиперплазию эндометрия, необходимо исследовать экспрессию Ki-67 в эпителии желез эндометрия. У пациенток без патологии эндометрия (исходно) необходимо определить экспрессию Ki-67 в строме эндометрия.
- 4) Использование алгоритма и решающего правила прогнозирования риска формирования гиперплазии эндометрия способствует дифференцированному назначению профилактической гормональной терапии.
- 5) Динамическое наблюдение за пациентками после эмболизации маточных артерий с УЗИ контролем и доплерометрией периодичностью 4 раза в течение первого года и в дальнейшем 1 раз в год, что позволит лечащему врачу проследить не только положительный результат (регресс симптомов, узлов миомы), но и своевременно выявить возможные осложнения, восстановление симптоматики, а также профилактировать возможное развитие гиперпластического процесса в эндометрии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГПЭ – гиперпластический процесс эндометрия
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
Е2 – эстрадиол
ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РП – рецепторы прогестерона
РЭ – рецепторы эстрадиола
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
цАМФ - циклический аденозинмонофосфат
ЭМА – эмболизация маточных артерий

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Новые подходы к медикаментозному лечению симптомной миомы матки (обзор литературы) / Л.В.Адамян, А.В.Козаченко, З.В.Ревазова // Проблемы репродукции, 2013. – №3. –С.21–23.
2. Антропова, Е.Ю. Оценка постэмболизационного синдрома у пациенток с миомой матки / Е.Ю.Антропова, В.В.Коробов // Медицинский альманах, 2011.-№6.-С.134-137.
3. Арутюнян, А.В. Состояние про- и антиоксидантной системы у женщин с сочетанными гиперпластическими процессами матки / А.В.Арутюнян, Э.Н.Попов, М.А.Тарасова, Д.А.Ниаури, Р.Г.Гвасалия // Журнал акушерства и женских болезней, 2009.-№3.-С.62-66.
4. Аскольская, С.И. Частота выявления эндометриоидной аденокарциномы у пациенток перименопаузального возраста с преоперационным диагнозом атипической гиперплазии эндометрия (клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование) / С.И.Аскольская, Е.А.Коган, Р.Р.Сагиндыкова //Акушерство и гинекология, 2014.-№9.-С.59-62.
5. Ашрафян, Л.А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). / Л.А.Ашрафян, В.И.Киселев - М., 2008 – 60 с.
6. Бохман, Я. В. Полинеоплазии органов репродуктивной системы / Я. В. Бохман, Е. П. Рыбин - СПб.: Нева, 2001. - 240 с.
7. Бреусенко, В.Г. Место баллонной термоабляции эндометрия в лечении больных с гиперпластическими процессами эндометрия / В.Г.Бреусенко, О.И.Мишиева, Ю.А.Голова, А.П.Политова, Т.Н.Ивановская // Журнал акушерства и женских болезней, 2013.-№6.-С.19-24.
8. Буянова, С.Н. Оптимизация диагностики и лечения у больных с гиперплазией эндометрия в постменопаузе при сочетанной патологии / С.Н.Буянова, Э.М.Гитинов, Н.В.Юдина, И.Д.Рижинашвили // Российский вестник акушера-гинеколога, 2013.-№4.-С.58-62.

9. Буянова, С.Н. Современные аспекты роста миомы матки / С.Н.Буянова, Н.В.Юдина, С.А.Гукасян, М.В.Мгелиашвиди // Российский вестник акушера-гинеколога, 2012.- №4.-С.42-48.
10. Вихляева, Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е.М.Вихляева.-М.: Медпресс-информ. 2004. - 399 с.
11. Войташевский, К.В. Генетические аспекты гиперпластических процессов эндометрия в постменопаузе / К.В.Войташевский, И.М.Ордянец, Н.Р.Степанова, О.О.Гигани // Дальневосточный медицинский журнал, 2007.-№1.-С.40-42.
12. Выклюк, М.В. Ультразвуковые характеристики состояния миомы матки до и после эмболизации маточных артерий / М.В.Выклюк, Т.В.Деды // Вестник рентгенологии и радиологии, 2011.-№1.-С.18-21.
13. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. М.: МИА, 1999 - 99 с.
14. Гребенникова, Э.К. Конституциональные особенности женщин с гиперпластическими заболеваниями матки / Э.К.Гребенникова, В.Б.Цхай, Н.Н.Медведева // Сибирское медицинское обозрение, 2012.-N 4.-С.37-40.
15. Дзюбий, Т.И. Значение метода иммуноцитохимического исследования в диагностике предрака эндометрия / Т.И.Дзюбий, А.Э.Протасова, Г.А.Раскин, А.А.Цыпурдеева, Н.И.Тапильская // Журнал акушерства и женских болезней, 2013.- №5.-С.35-40.
16. Доброхотова, Ю.Э. Эмболизация маточных артерий / Ю.Э.Доброхотова. Изд: Экстен Медикал, 2013.- 150 с.
17. Доброхотова, Ю.Э. Эмболизация маточных артерий в акушерстве и гинекологии / Ю.Э.Доброхотова, С.А.Капранов, И.Г. Кнышева, А.С.Хачатрян, Д.М.Ибрагимова, А.А.Алиева, Э.М.Джобава, И.И.Гришин // Российский медицинский журнал. 2014.- №1. –С.42-47.
18. Дубровина, С.О. Маркеры пролиферативной активности и ангиогенеза у больных с гиперпластическими процессами эндометрия / С.О.Дубровина, Ю.Д.Берлим // Проблемы репродукции, 2012.-3.-С.22-27.
19. Думановская, М.Р. Вероятность неопластической трансформации при различных типах гиперплазии эндометрия / М.Р.Думановская, Г.Е.Чернуха, О. В.Бурменская, А.Е.Донников, Д.Ю.Трофимов // Акушерство и гинекология, 2013.-№8.-С.56-62.

20. Думановская, М.Р. Особенности экспрессии маркеров пролиферации в гиперплазированном эндометрии / М.Р.Думановская, Г.Е.Чернуха, О.В.Бурменская, О.С.Непша, С.В.Павлович, Е.А.Коган, Д.Ю.Трофимов // Гинекология, 2013.-№2.-С.4-8.
21. Загородняя, Э.Д. Влияние гистерэктомии на функцию яичников и качество жизни больных миомой матки / Э.Д.Загородняя, Т.М.Баркан, А.Д.Колесников, В.С.Баркан, В.С.Резанович, А.А.Бутунов, Е.А.Целюба // Дальневосточный медицинский журнал, 2013.-№2.-С.47-49.
22. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М.Зайцев, В.Г.Лифляндский, В.И.Маринкин. - СПб.: Фолиант. 2006. – 439 с.
23. Закаблукова, С.В. Опухоли и предопухолевые процессы у больных с простой и прлиферирующей миомой матки / С.В.Закаблукова // Врач, 2004.-№11.-С.32-33.
24. Занько, С.Н. Гиперплазия эндометрия: возможности ультразвуковой и морфологической диагностики / С.Н.Занько, О.В.Лысенко // Акушерство и гинекология, 2013.-№11.-С.41-47.
25. Ибрагимова, Д.М. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием / Д.М.Ибрагимова, Ю.Э.Доброхотова // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011.- №2.-С.37-43.
26. Ищенко, А. Доброкачественные пролиферативные заболевания матки: социальные аспекты проблемы / А. Ищенко, Е. Кудрина, И. Станоевич // Врач, 2008.-№8.-С.14-16.
27. Казачков, Е.Л. Анализ морфологических особенностей рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. / Е.Л.Казачков, И.Г.Хелашвили, Э.А.Казачкова, Е.Е.Воропаева // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов.- Белгород, 2013.- С. 60-62.
28. Казачкова, Э.А. Хронический эндометрит: клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия / Э.А.Казачкова, И.Г.Хелашвили, Е.Л.Казачков, Е.Е.Воропаева, Л.Е.Мирошниченко // Уральский медицинский журнал, 2014.-№4.-С.47-52.
29. Капушева, Л.М. Современные подходы к лечению больных с маточными кровотечениями в перименопаузе / Л.М.Капушева, С.В.Комарова, З.А.Ибрагимова,

- О.М.Коган // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. -2005. -Т.4, №3. - С. 354-360.
30. Кипров, Р.Ю. Ближайшие результаты рентгенохирургического лечения миом матки - эмболизации маточных артерий, выполненного в ОКБ ХМАО - Югры / Р.Ю.Кипров, П.И.Павлов, В.В.Аксенов, А.Ю.Нехороших, Н.Л.Шариков, М.В.Малхасьян, Л.Ф.Некрасова, П.С.Некрасов, Д.Н.Шевченко // Бюллетень сибирской медицины, 2012.-№5.-С.48-52.
31. Киселев, В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. / В.И.Киселев, И.С.Сидорова, А.Л.Унанян, Е.Л.Мужнейк. М.: Медпрактика – М. 2011; 468 с.
32. Киселев, В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В.И.Киселев, А.А.Ляшенко. М.: Димитрейд График Групп 2005. -348 с.
33. Клинышкова, Т.В. Клиническое значение комплексной оценки рецепторного аппарата при полипах эндометрия / Т.В.Клинышкова, Н.Б.Фролова, С.И.Мозговой / /Акушерство и гинекология. 2011.-№3.-С37-41.
34. Коган, Е.А.Лечение сочетанных доброкачественных гиперпластических заболеваний матки / Е.А.Коган, Е.В.Кудрина, И.А.Станоевич // Врач, 2009.-№3.-С.19-23.
35. Коган, Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста / Е.А.Коган, С.И.Аскольская, П.Н.Бурькина, Т.А.Демура, Н.М.Файзуллина, Ю.Е.Караваев, Ю.В.Попов, Т.В.Булынина // Акушерство и гинекология.2013.- №8. -С.46-51.
36. Кондриков, Н.И. Воспроизводимость диагнозов гиперплазии эндометрия по классификации ВОЗ и по модифицированной (бинарной) классификации / Н.И.Кондриков, А.В.Асатурова, И.В.Барина // / Акушерство и гинекология. 2011. - №3.- С.42-46.
37. Коробов, В.В. Усовершенствование лечебно-профилактических мероприятий с целью предупреждения развития тромботических осложнений у больных миомой матки после эмболизации маточных артерий / В.В.Коробов, Е.Ю.Антропова, Е.С.Куртасанова // Медицинский альманах, 2010.-№3.-С.86-89.
38. Краснопольский, В.И. Новая технология противорецидивной гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин позднего репродуктивного

- возраста / В.И.Краснопольский, Н.Д.Гаспарян, Л.С.Логутова, Е.Н.Карева, О.С.Горенкова, Д.А.Тихонов // Лечащий врач, 2012.-№11.-С.12-16.
39. Кулагина, Н.В. Консервативное лечение гиперпластических процессов органов репродуктивной системы / Н.В.Кулагина // Акушерство и гинекология. 2010.-№4.- С.82-86.
40. Кулаков, В.И. Национальное руководство. /В.И.Кулаков, И.Б.Манухин, Г.М. Савельева Гинекология: М: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 1079 с.
41. Литвинова, Н.А. Проллиферативная активность эндометрия у пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий / Н.А.Литвинова // Акушерство и гинекология - 2009.-№4. -С.41-44.
42. Макаров, И.О. Онкологические аспекты гиперпластических процессов в эндометрии / И.О. Макаров, Т.В.Овсянникова, Н.А.Шешукова, Е.И.Боровкова, Н.В.Антипова, А.С.Федотова, М.И. Шапаронов // Российский вестник акушера-гинеколога, 2011.- №1.-С.13-16.
43. Мартынова, А.Е. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки с учетом маркеров рецептивности эндометрия - пиноподий, LIF, VEGF-A, клаудина -5 / А.Е.Мартынова, В.Ю.Смольникова, Т.А.Демура, Е.А.Коган // Акушерство и гинекология, 2013.-№8.-С.40-45.
44. Межевитинова, Е.А. Кольпоскопия. Практическое руководство. / Е.А.Межевитинова, С.И.Роговская, В.Н.Прилепская. - Москва.: МИА, 2006.-330 с.
45. Новикова, Е.Г. Клиническая значимость морфологической классификации гиперпластических процессов эндометрия / Е.Г.Новикова, Ю.Ю.Андреева, С.М.Пронин, С.В.Анпилогов // Российский онкологический журнал, 2010.-№6.-С.49-51.
46. Новикова, Е.Г. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. / Е.Г.Новикова, О.В.Чулкова, С.М. Пронин - М.: МИА, 2005.- 256 с.
47. Нужнов, С.Г. Оценка качества жизни женщин с миомой матки при эмболизации маточных артерий и гормональном лечении. / С.Г.Нужнов, Е.В.Брюхина, Е.Н.Усольцева // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура.- 2010.- № 6 (182).- С. 44-47.

48. Озерская, И.А. Ультразвуковая дифференциальная диагностика узлов миометрия в зависимости от гистологического строения опухоли // И.А.Озерская, А.А.Девицкий // Медицинская визуализация, 2014.-№2.-С.110-121.
49. Озолиня, Л.А., Патрушев Л.И., Болдина Е. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов эндометрия и возможности их лечения Лечение и профилактика, 2013.-№2.-С.106-112.
50. Осинская, Н.С. Особенности полиморфизма генов рецепторов эстрогена и прогестерона у женщин с миомой матки / Н.С.Осинская, Т.Э.Иващенко, Л.Х.Джемлиханова, В.С.Баранов, А.Н.Ткаченко, И.Ю.Султанов // Журнал акушерства и женских болезней, 2012.-№3.-С.109-114.
51. Пальцев, М.А., Патологическая анатомия. / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков. -М.: Медицина, 2001. -Т. 2,ч.2. - С. 202-206.
52. Петров, С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В.Петров. – Казань: Татмедиа, 2012. - 623 с.
53. Платонов, А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы / А.Е.Платонов, М.: изд. РАМН, 2000. 346 с.
54. Попов, А.А. Хирургическое и медикаментозное лечение больных репродуктивного возраста с миомой матки / А.А.Попов, О.В.Мачанските, Т.Н.Мананникова // Российский вестник акушера – гинеколога. 2014.-№5.-С.111-114.
55. Попов, Э.Н. Клинико-патогенетическое обоснование комбинированного лечения гиперпластических процессов матки / Э.Н.Попов, Т.И.Опарина, В.М.Прокопенко, М.Г.Степанов // Журнал акушерства и женских болезней. -2010. - №4 -С. 71-75
56. Прилепская, В.Н. Клиническая гинекология: Избранные лекции / В.Н. Прилепская. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 324 с.
57. Рогожина, И.Е. преимущества эмболизации маточных артерий в хирургическом лечении миомы матки / И.Е.Рогожина, Н.Ф.Хворостухина, И.В.Нейфельд, Е.В.Проданова // Лечение и профилактика, 2013.-№2.-С.13-19.
58. Роузвиза, С. К.. Гинекология / Сильвия Роузвиза; под общ. ред. Э.К. Айламазян. - М.: Медпресс, 2004. - 519 с.
59. Савельева, Г.М. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки. Современное состояние вопроса / Г.М.Савельева, В.Г.Бреусенко, В.Н.Шиповский,

- С.А.Капранов, И.А.Краснова, Б.Ю.Бобров, В.Б.Аксенова, Д.Г.Арютин, Е.Ф.Ваганов
// Журнал акушерства и женских болезней, 2010.-№2.-С.81-87.
60. Савельева, Г.М. Гистероскопия. Атлас и руководство./ Г.М.Савельева, В.Г.Бреусенко, Л.М.Каппушева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014 г. – 617 с.
61. Савельева, Г.М. Эффективность эмболизации маточных артерий (ЭМА) в комплексном лечении аденомиоза / Г.М.Савельева, В.Г.Бреусенко, С.А.Капранов // Росс. вестн. акуш.-гин.- 2011.-№4.-С. 91-97.
62. Савицкий, Г.А. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г.А.Савицкий, А.Г.Савицкий. 3-е изд. Перераб. и доп.- СПб: ЭЛБИ-СПб. 2003.-236 с.
63. Сагиндыкова, Р.Р. Молекулярно-генетические механизмы гиперплазии и интраэпителиальной неоплазии у женщин перименопаузального возраста / Р.Р.Сагиндыкова, С.И.Аскольская, Е.А.Коган, В.Д.Чупрынин // Акушерство и гинекология, 2014.-№7.-С.22-28.
64. Самойлова, Т.Е., Перспективы применения мифепристона в лечении гормонально-зависимых заболеваний у женщин (обзор литературы)/ Т. Е. Самойлова, Т. С. Аль-Сейкал // Проблемы репродукции 2004.№6. –С. 35-42.
65. Сидорова, И. Клинико-морфологические особенности сочетанных гиперпластических заболеваний матки / И.Сидорова, Е.Кудрина, И.Станоевич, И.Фен // Врач, 2010.-N 8.-С.39-42.
66. Сидорова, И.С. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки / И.С.Сидорова, М.Б.Агеев // Российский вестник акушера - гинеколога.- 2013.-№6.-С. 25-29.
67. Сметник, А.А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы) / А.А.Сметник // Проблемы репродукции. 2011.-№3. -С. 31-36.
68. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П.Сметник, Л.Г.Тумилович. М.: МИА.- 2005.- 423 с.
69. Соколова, Ю.А. Клинические и иммунологические аспекты миомы матки в сочетании с хроническим эндометритом / Ю.А.Соколова, А.А.Лукач // Уральский медицинский журнал, 2011.-№4.-С.90-94.
70. Соловьева, М.Е. Дифференцированный подход к лечению миомы матки / М.Е.Соловьева, Ф.К.Тетелютина, К.Б.Клестов, Е.А.Толстолуцкая, О.И.Мейтис // Медицинский альманах, 2010.-№3.-С.91-92.

71. Соловьева, М.Е. Результаты эмболизации маточных артерий при лечении больных миомой матки / М.Е.Соловьева, Ф.К.Тетелютина, К.Б.Клестов, Е.А.Толстолуцкая, О.И.Мейтис // Медицинский альманах, 2010.-№3.-С.89-91.
72. Соснова, Е.А. Отдаленные результаты лечения больных миомой матки репродуктивного возраста с помощью эмболизации маточных артерий / Е.А.Соснова, Г.А.Грачев, У.Р.Гасимова // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии, 2012.-№5.-С.41-46.
73. Станоевич, И. Доброкачественные гиперпластические заболевания матки: от тактики лечения к стратегии профилактики / И.Станоевич // Врач, 2009.-№2.-С.9-12.
74. Стрижаков, А.Н. Дифференцированный подход к диагностике и тактике ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в постменопаузе / А.Н.Стрижаков, Н.Е.Кушлинский, М.Н.Шахламова, Э.А.Исаева, Е.А.Колосов, Е.Г.Рощина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2014.-№1.-С.5-14.
75. Сухих, Г.Т. Молекулярные механизмы дидрогестерона (дюфастона). Исследование селективности взаимодействия дидрогестерона с прогестероновыми рецепторами методами молекулярной механики / Г. Т. Сухих, И.Ю. Торшин, О.А. Громова и др. // Проблемы репродукции. - 2010. - №1.-С. 14-23.
76. Табакман, Ю.Ю. Аномальные маточные кровотечения: структура патологических изменений эндометрия, вопросы патогенеза и тактики ведения / Ю.Ю.Табакман, А.Х.Биштави, О.А.Горных, А.Г.Солопова, В.Н.Гулиева // Проблемы репродукции, 2013.-№5.-С.54-56.
77. Тарасова, М.А. Эффективность фитоэстрогенов в лечении климактерического синдрома у женщин с миомой матки / М.А.Тарасова, М.И.Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней, 2009.-№1.-С.71-77.
78. Тихомиров, А.Л. Миома матки в сочетании с эндометриозом и гиперплазией эндометрия. Как лечить? / А. Л. Тихомиров, И. Б. Манухин, С. И. Сарсания // Росс. Вестник акушера-гинеколога, №3, 2014, с. 76-78.
79. Тихомиров, А.Л. Органосохраняющее лечение миомы матки. Современные достижения. / А. Л. Тихомиров. // Трудный пациент 2007.-№5(9) -С.4-6.
80. Фёдоров, И.В. Оперативная лапароскопия в хирургии, гинекологии и урологии./Федоров И. В. М.: Профиль 2007, 407 с.

81. Федотова, Л.В. Оценка функции эндотелия у женщин с гиперпластическими процессами в матке / Л.В.Федотова, Е.В.Новогрудская, А.Н.Андреев, В.И.Коновалов // Уральский медицинский журнал, 2011.-№4.-С.76-80
82. Франк, Г. А. Иммуногистохимические методы, руководство / Г.А. Франк, П.Г. Малькова. М., 2011 -224 с.
83. Хачатрян, А.С. Ретроспективный анализ осложнений при эмболизации маточных артерий / А.С.Хачатрян, И.И.Гришин, С.А.Капранов, Ю.Э.Доброхотова // Акушерство и гинекология, 2012.-№81.-С.15-19.
84. Царькова, М.А. Новый подход к комплексной терапии пациенток с патологией эндометрия / М.А.Царькова, Н.А.Семенова // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014.-№5.-С.50-53.
85. Цыганенко, С.В. Оценка экспрессии стероидных рецепторов у больных с различными гистотипами патологии эндометрия / С.В.Цыганенко, М.Ю.Зильбер, О.С.Гребнева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2012.-№5.-С.47-50.
86. Чекалова, М.А. Ультразвуковая дифференциальная диагностика лейомиосаркомы и миомы матки / М.А.Чекалова, В.В.Кузнецов, Т.И.Захарова, Е.К.Дворова, Л.К.Мнацаканян // Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2009.-№1.-С.17-25.
87. Чепик, О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия / О.Ф. Чепик // Практическая онкология - 2004. -Т.5,№1.С. 9-15.
88. Чернуха, Г.Е. Современные представления о гиперплазии эндометрия / Г.Е.Чернуха, М.Р.Думановская // Акушерство и гинекология. 2013.-№3.-С.26-32.
89. Чернышева, А.Л. Особенности гормонального фона и рецепции половых гормонов у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия / А.Л.Чернышева, Л.А.Коломиец, С.Л.Стуканов // Бюллетень сибирской медицины, 2012.-№6.-С.172-177.
90. Честнова, Г.П. Особенности диагностики гиперпластических процессов в эндометрии у женщин в период длительной постменопаузы / Г.П.Честнова, Е.А.Кулюшина, В.Г.Абашин, Н.А.Ефименко // Клиническая медицина, 2013.-N 9.-С.46-47.

91. Чиссов, В. И. Злокачественные новообразования в России в 2006 г. Заболеваемость и смертность. / В. И. Чиссов, В. В. Сшаринский, Г. В. Петрова - М.: МИА. 2008. – 309 с.
92. Шарапова, О.В. Гормональный статус женщин с гиперпластическими процессами эндометрия / О. В. Шарапова, А.А. Осипова, А.В. Самойлова и др. // Пробл. репрод. - 2006. - Т. 12, №3. -С. 31-36.
93. Шахова, К.А. Диагностическая значимость иммунологических показателей при доброкачественных и злокачественных опухолях тела матки / К.А.Шахова, А.А.Бабаев, О.С.Янченко, Е.Ю.Конторщикова, В.В.Новиков, А.Ю.Барышников // Медицинский альманах, 2013.-N 2.-С.177-180.
94. Шешукова, Н.А. Прогностические факторы развития гиперпластических процессов в эндометрии в период перименопаузы / Н.А.Шешукова, И.О.Макаров, Е.И.Боровкова, А.С.Федотова, О.А.Быкова // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011.-№4.- С.13-16.
95. Щукина, Н.А. Клинико-морфологические особенности миомы матки у молодых женщин / Н.А.Щукина, Е.Н.Шейна, И.В.Барина // Российский вестник акушера-гинеколога, 2014.-№5.-С.28-31.
96. Agdi, M. Minimally invasive approach for myomectomy / M. Agdi, T. Tulandi. // Semin Reprod Med 2010. -№28(3) P.228-234.
97. Allison, K.H. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia. Is there a panel with promise? A review. Appl. Immunohistochem / К. Н. Allison, E. Tenpenny, S. D. Reed, E.M. Swisher, R. L. Garica // Mol. Morphol. 2008. -16(4). –P.329-43.
98. Amezcua, C.A. Apoptosis may be an early event of progestin therapy for endometrial hyperplasia/ C A. Amezcua, J.J. Lu, J.C Felix et.al. // Gynecol. Oncol. - 2000. - Vol. 79, № 2. - P.169-176.
99. Asnok, A. Role of oxidative stress in endometriosis / Asnok Agarwal // Reproductive BioMedicine Online. - 2006. - Vol. 13, №1. - P.126-134.
100. Aviram, R. Uterine sarcomas versus leiomyomas: gray-scale and Doppler sonographic findings Text. / R. Aviram [et al.] // J. Clin. Ultrasound. 2005, Jan. -Vol.33. -№ 1.-P.10-13.
101. Barakat, R. R. Patterns of relapse in stage I-II uterine papillary serous carcinoma treated with adjuvant intravaginal radiation (IVRT) with or without chemotherapy/ R.R. Barakat , N.B. Desai , A.P. Kiess , M.A. Kollmeier , N.R. Abu-Rustum, V. Makker , K.M. Alektiar // Gynecol Oncol. 2013 Dec. -№131(3). P.604-608.

102. Bergeron, C. Endometrial hyperplasia with the initial leiomyoma / C. Bergeron, F. F Nogales, M. Masseroli et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* - 1999. - Vol. 23. - P. 1102-1108.
103. Bircan, S. Immunohistochemic; of c-myc, c-jun and estrogen receptor in normal, hyperplastic neoplastic endometrium./S. Bircan, A. Ensari, S. Ozturk et al. // *Pathol Oncol Res.* 2005. №11. P.32-38
104. Boruban, M. C. From endometrial hyperplasia to endometrial cancer: insight into the biology and possible medical preventive measures. / M. C. Boruban, K. Altundag, G. S. Kilic, J. Blankstein // *Eur. J. Cancer Prev.* - 2008. - Vol.17, N2. - P.133-138.
105. Bradley, E.A. Transcatheter uterine artery embolization to treat large uterine fibroids Text. / E.A. Bradley, J. F. Reidy, R.G. Forman [et al.] // *Br. J., Obstet. Gynecol.* 1998. - Vol.105. - P.235-240.
106. Bulun, S. E. Aromatase expression in women's cancers/ S. E. Bulun, E. R. Simpson // *Adv. Exp. Med. Biol.* - 2008. -Vol.630.-P.112-132.
107. Carrascosa, P. Virtual hysteroscopy by multidetector computed tomography Text. / P. Carrascosa [et al.] // *Abdom. Imaging.* 2008, Jul-Aug. - Vol. 33. - №4. -P.381-387.
108. Celik, O. Virtual hysterosalpingography and hysteroscopy: assessment of uterine cavity and fallopian tubes using 64-detector computed tomography data sets Text. / O. Celik [et al.] // *Fertil. Steril.* 2010, May. - Vol.93. - №7. - P.2383-2384.
109. Chan, Q.K. Single nucleotide polymorphism of pi-class glutathione s-transferase and siisi'c nihility Id endometrial carrirmirm / Q.K. Chan, U.5. Khoo, H.Y. Ngan et al. // *Clin Cancer Res* -2005. -Vol.11, №8, P.2981-2985.
110. Chen, C. L. Intermediate and long term clinical effects of uterine arterial embolisation in treatment of adenomyosis / C. L. Chen et al. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2006, Vol.41, №10, P.660-663
111. Chiaravalli, A. M. Immunohistochemical pattern of hMSH2| hMI III in familial and sporadic colorectal, Gastric, Endometrial and ovarii carcinomas with instability in microsatellite sequences / A. M. Chiaravalli, D Furlan, C. Facca et all // *Virchows Arch.* - 2001. -Vol.438, №1, - P.39-48.
112. Cicinelli, E. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis / E. Cicinelli, L. Resta, R. Nicoletti et al. // *Hum. Reprod.* - 2005. - Vol.20, №5. - P.1386-1389.

113. Clark, T. J. The management of endometrial hyperplasia: An evaluation of current practice./ TJ Clark, Neelakantan D., Gupta J. K. // Eur. J. Obstetrics. Gynecology. Biology. - 2006. - Vol.125, №2. - P.259-264.
114. Csatlos, E. Uterine leiomyoma Text. / E. Csatlos [et al.] // Orv. Hetil. 2010, Oct. -Vol. 151.-№42.-P.1734-1741.
115. Dai, H. Expression of Efp, VEGFai in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue, / H. Dai, S. Zhao, L. Xu et al. // Reproduction. 2010. №23(3). P.795-799.
116. Daura Oller, E. Specific gene hypomethylation and cancer. / E. Daura Oller, M Cabre, M Montero. // Human reproduction 2011.Vol.1 №8 P.140-141.
117. Doherty, J. A. Leiomyoma.Changes at follow-up after uterine artery embolization / J. A. Doherty, K. L. Cushing-Haugen, B. S. Saltvnan et al. // J. Obstetr. Gynecol. - 2007. - Vol.197, N2. -P.139-147
118. Donnez, O. Unusual com after uterine artery embolization and laparoscopic myoi in a woman wishing to preserve future fertility. / O. Donnez, P. Jadoul, J. Squifflet, J. Donnez // Fer. J. 2008. Vol.90. №5. P.5-9.
119. Duan, P. Intermediate and long term clinical effects of uterine arterial embolisation with sodium alginate microspheres in treatment of diffuse adenomyosis / P. Duan et al. //Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2008, Vol.43, №4, P.272-275
120. Dutta, D. C. Benign lesions of the uterus. Textbook of Gynaecology Including Contraception / D. C. Dutta, Konar H, New Central Book Agency (P) Ltd; 2009. p.262.
121. Epplein, M. Respond to «Endometrial Hyperplasia–Getting Back to Normal» / M. Epplein, S. D. Reed, L. F. Voigt et al. // Am. J. Epidemiology - 2008. - Vol. 168, N 6. - P. 563-570.
122. Farguhar, C. M. Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. / C. M. Farguhar, Steiner C. A. // Obstet. Gynec. 2002. -№99(2). -P.229-234
123. Feng, L.M. Clinical study of hysteroscopic surgery for endometrial polyps / L.M. Feng, WJ. Wang, I. X. Zhang et al. //Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.-2003. - Vol.38. №10. - P.611-613.
124. Firouznia, K. Pregnai uterine artery embolization for symptomatic fibroids: a se pregnancies. / K. Firouznia, H. Ghanaati, M. Sanaati et al.// Am J Roentgenol 2009. Vol. 192. -№6. P.1588- 1592.

125. Ghabreau, L. Correlation between the DNA global methylation status and progesterone receptor expression in normal endometrium, endometrioid adenocarcinoma and precursors / L. Ghabreau, J. P. Roux, A. Niveleau, B. Fontaniere, C. Mahe, M. Mokni, L. Frappart // *Virchows Arch.* 2004. №445(2). P.129-34.
126. Goodwin, S. Preliminary experience with uterine artery embolization for uterine fibroids. / S. Goodwin, S. Vedantham, A.Forno, R. Perrello // *JVIR.* 2007. №8. P.517-26
127. Goodwin, S.C. Reporting standards for uterine artery embolization for the treatment of uterine leiomyomas / S C Goodwin, S.M. Bonilla. D. Sacks, c(a).//*J. Vase Iihctv. Radiol.* - 2001.-Vol.12 –P. 1011-1020,
128. Grimberg, A. P53 and IGFBP-3; opoptosis and cancer protection / A. Grimberg. // *Mol. Genet. Metab* -2000, -Vol. 70. -№2. -P. 85-98.
129. Grimbizis, G. Regression of endometrial hyperplasia after treatment with the gonadotrophin-releasing hormone analogue triptorelin: a prospective study / G. Grimbizis, T.Tsalikis, V.Tzioufa et al. // *Hum. Reprod.* - 1999. - Vol.14, №2. - P.479-484.
130. Gründker, C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist triptorelin inhibits estradiol-induced serum response element (SRE) activation and c-fos expression in human endometrial, ovarian and breast cancer cells/ C. Gründker, A.R Günthert , M. Hellriegel, G. Emons // *Adv. Exp. Med. Biol.* -2008. - Vol.630. - P.166-188
131. Gustafsson, J.A. ERP scientific visions translate to clinical uses / J.A. Gustafsson // *Climacteric* 2006. -№9. –P.156-160.
132. Haimovich, S. Treatment of endometrial hyperplasia without atypia in peri- and postmenopausal women with a levonorgestrel intrauterine device/ S. Haimovich, M. A. Checa, G. Mancebo et al. // *Menopause.* / 2008. - Vol.15, №5. - P.1002-1004.
133. Hindley, J. Clinical outcomes following percutaneous magnetic resonance image guided laser ablation of symptomatic uterine fibroids Text. / J. Hindley, P. Law, M. Hickey //*Hum. Reprod.* 2002. -Vol.17. - P.2737-2741.
134. Honda, T. Uterine artery emboliz leiomyoma: complications and effect on fertility. /T. Honda, Sato T, Adachi II. et al.// *Nippi Hoshasen Gakkai Zasshi* 2003;63:294-302.
135. Hong-Xemg, Ho. Total antioxidant status and nitric oxide do not increase in peritoneal fluids from women with endometriosis / Hong-Xemg Ho., Ming-Yih Wu // *Human Reproduction* -1997 -Vol.12,№12.- P.2810-2815.

136. Horn, L. C. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with or without progestogen treatment / L. Horn, Schnurrbusch U., Bilek K. et al. // *Int. J. Gynecol. Cancer.* -2004. - 14, №2. - P.348-353.
137. Hu, K. Expression of estrogen receptors and ERbeta in endometrial hyperplasia and adenocarcin / K. Hu, Zhong G., He F. // *J. Gynec Cancer* 2005. Vol.15. №3. P.537-541
138. Jackson, L. W. Oxidant stress and endometriosis / L. W. Jackson, E. F. Schisterman // *Human Reproduction.* - 2005. - Vol.20. №7. - P.2014-2020.
139. Jemal, A. Cancer statistics, 2006 / A. Jemal, Siegel R., Ward E. et al. // *Cancer J. Clin.* - 2007, Vol.57. - P.43-66.
140. Kalogiannidis, I. HER-2/neu is an independent prognostic factor in type I endometrial adenocarcinoma/ I. Kalogiannidis, S. Petousis , M. Bobos , C. Margioulas-Siarkou , M. Topalidou , A. Papanikolaou , I. Vergote , T. Agorastos // *Arch Gynecol Obstet.* 2014. - №7. P.100-102.
141. Karamursel, B. Which surgical procedure for patients with atypical endometrial hyperplasia?/ B. Karamursel, S. Guven, O. Tulunay et al. // *Int J Gynecol Cancer* 2005. Vol.15. №1. -P.127-131.
142. Kelly, P. Endometrial hyperplasia involving endometrial polyps: report of a series and discussion of the significance in an endometrial biopsy specimen / P. Kelly, S.P. Dobbs, W.G. McCluggage // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* - 2007. - Vol. 114. -P. 944-950.
143. Kendall, B.S. The use of reflex high risk human papillomavirus testing for atypical squamous cells of undetermined significance interpretations on vaginal specimens / B. S. Kendall, B. M. Ronnett, C. Isacson et al. // *Gynecol Oncol.* 2007 Jun/ №105(3): 672-676.
144. Kim, N.D. Long term results of UAE for symptomatic adenomyosis / N. D. Kim et al. // *American Roentgen Ray Society* 2007, Vol.188, P.176-181
145. Kurman, R.J. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma./ R.J. Kurman, Kaminski P. R, Norris H. J. // *Cancer (Philad.)* 1999. - Vol.56. - P.403-412.
146. Lohle, P.N. UAE for symptomatic adenomyosis with or without uterine leiomyomas with the use of calibrated tris-acril gelatin microspheres: midterm clinical and MR imaging follow-up / P.N. Lohle et al. // *Vasc. Interv. Radiol.* / 2007. Vol.18. № 7. P.835-841.
147. Malartic, C. Role of mifepristone; the treatment of uterine fibroid./ C.Malartic, O.Morel, G.Akennan et al. *Gynecol Obst.* 2008. Vol.36. №6. P.668-674.

148. Mara, M. Uterine fibroid embolization versus myomectomy in women wishing to preserve fertility: preliminary results of a randomized controlled trial Text. / M. Mara [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2006, Jun 1. - Vol.126. -№2. -P. 226-233.
149. Matias-Guiu, X. Molecular pathology of endometrial carcinoma/ X. Matias-Guiu, Catusus L., Bussaglia E. et al. // Hum. Pathol - 2012. - Vol.32, №6. - P.569-577.
150. Moroney, J.W. Normal endometrial cells in liquid-based cervical cytology specimens in women aged 40 or older / J.W.Moroney, C.M.Zahn, B.Heaton , R.B.Crothers , B.S.Kendall, J.C.Elkas // Hum. Pathol - 2013. - Vol.12, №4. - P.109-117.
151. Nakai, A. Uterine peristalsis: comparison of transvaginal ultrasound and two different sequences of cine MR imaging Text. / A. Nakai [et al.] // J. Magn. Reson. Imaging. 2004, Sep. - Vol.20. - №3. - P. 463-169.
152. Nubobiki, O. Leiomyoma.Changes at follow-up after uterine artery embolization: endometrial with the initial leiomyoma volume and location. / O. Nubobiki, C. Mbalisike, S.E. Nour-Elodin et al. // Obstetriks and gynecology 2010. Vol.21. №4. P.490-495.
153. Orbo, A. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification. A follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only / A. Orbo, M. Arnes, C. Hancke, A. B. Vereide, I. Pettersen, K. Larsen // gynecol. Oncol. 2008. -№111. -P. 68-73.
154. Papadia, A. Uterine sarcoma occurring in a premenopausal patient after uterine artery embolization: a case report and review of the literature Text. / A. Papadia [et al.] // Gynecol. Oncol. 2007, Jan. - Vol.104. - №1. - P. 260-263.
155. Park, H.R. Uterine restoration after repeated sloughing of fibroids or vaginal expulsion following uterine artery embolization Text. / H.R. Park [et al.] // Eur. Radiol. 2005, Sep.- Vol.15. -№9.-P.1850-1854.
156. Pron, G. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial Text. / G. Pron, E. Mocarski [et al.] // Obstet.Gynecol: 2005. - Vol.105, №1. - P.61-16;
157. Rahimi, S. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps / S. Rahimi, C. Marani, C. Renzi et al. // Int. J. Gynecol. Pathol. - 2009. -Vol.28. №6. -P.522-528.

158. Ravina, J. Application of particulate arterial embolization in treatment of uterine fibromyomata. / J. Ravina, J. Bouret, N. Cirary-Vigneron, D. Repiquet, D. Herbreteau, A. Aymard et al. // Bull. Acad. Natl. Med. 1997; Vol.181. P.233-243.
159. Psychoyos, A. Study of the uterine epithelium by scanning electron microscope. Observation in the rat at the 4th and 5th day of pregnancy. / A. Psychoyos, P. Mandon // C. R. Acad. Shi (Paris). 2001, Vol.272, -P.2723-2725.
160. Risberg, B. Disassociated expression of Bcl-2 and Ki 67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications / B. Risberg, K. Karhson, V. Abeler et al. // Int. J. Gynecol. Pathol. -2002. -Vol.21. -P.155-160.
161. Rosselli, L. Role of nitric Oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction / L. Rosselli, P. JL Keger, R. K. Dubey // Human Reproduction Update. - 2008- - Vol.4. №1. - P.3-4.
162. Silberstein, T. Endometrial polyps in reproductive-age fertile and infertile women / T. Silberstein, O. Saphier, B.J. Voorhis et al. // Israel. Med. Assoc. J. - 2006. - Vol.8, №3. - P. 192-195.
163. Sitkin, I. L. Embolization of uterine arteries is an effective and safe method of treating myoma of uterus / Bulletin of Reproductive health. 2011. -№2. P.10-13.
164. Steinbakk, A. Molecular biomarkers in endometrial hyperplasia predict cancer progression / A. Steinnbakk, E. Gudlougsson, O. G. Aasprong, I. Skaland, A. Malpica, W. Feng et al. // J. Obstet. Gynecol., 2011. Vol.204. №4. P.357-362
165. Sumulmi, H. In situ estrogen synthesized by aroniaiase P450 in uterine leiomyomas cells promotes cell growth probably via on aulocrine/intracrine mcehanism / H Sumutani, M. Shorn. T Segawa, et al. // Endocrinology. -2001. -Vol.141. -P.3852-3861.
166. Touboul, C. Uterine synechiae after bipolar hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility Text. / C. Touboul [et al.] // Fertil. Steril. -2009, Vol. 92. - №5. - P.1690-1693.
167. Verma, A. Successful treatment of refractory endometriosisrelated chronic pelvic pain with aromatase inhibitors in premenopausal patients. / A.Verma, J.C.Konje// Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009. №143(2), P.112-115.
168. Vilos, G.A. Resectoscopic surgery in 10 women with abnormal uterine bleeding and atypical endometrial hyperplasia / G.A. Vilos, P.G. Harding, H.C. Ettler // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. 2002, May. - Vol.9. - №2. -P. 138-144.

169. Vogel, H.H. Therapie mit potenzierten Organpreparaten / H. IT. Vogel. Bad Ball: Vola - Schriftenreihe, 1980. p.342
170. Voogt, M.J. Sexual functioning and psychological well-being after uterine artery embolization in women with symptomatic uterine fibroids / M.J. Voogt, De Vries J., Fonteijn W. et al. // Fertil Steril 2009. Vol.92. -№2. P.756-761.
171. Vural, B. Spontaneous vaginal expulsion of an infected necrotic cervical fibroid through a cervical fistula after uterine artery embolization: a case report / B. Vural, Ozkan S., Ciftci E. et al.// J Reprod Med.2007. Vol.52. №6. P.563-566.
172. Walker, W.J. Long-term follow up of uterine artery embolization an effective alternative in the treatment of fibroids Text. / W.J. Walker, P. BartonSmith // BJOG. - 2006, Apr. - Vol.113. - №4. - P. 464-468.
173. Walker, W.J. Magnetic Resonance Imaging (MRI) Analysis of fibroid location in women achieving pregnancy after uterine artery embolization. J Reprod Med. 2010. Vol. 90. №3. P. 30-35.
174. Walker, W.J. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: a series of 56 completed pregnancies Text. / W.J. Walker, S.J. McDowell [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006, Nov. - Vol.195. - №5. -P. 1266-1271.
175. Walker, W.J. Uterine artery embolization for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow-up Text. / W.J. Walker, J.P. Pelage //BJOG. 2002. -Vol. 109.-№ 11.-P.1262-1272.
176. White, A.M. Patient radiation exposure during uterine fibroid embolization and the dose attributable to aortography Text. / A.M. White, F. Banovac, J.B. Spies et al. // J. Vase. Interv. Radiol. 2007, Apr. - Vol.18. -№4. - P.573-576.
177. Williams, C. D. A prospective randomized study of endometrial telomerase during the LaMarque et al. Text. / C. D. Williams // J. Clin. Endocrinol. Metabol. -2001. - Vol.86. -P. 3912-3917.
178. Wu, X. Molecular mechanisms involved in the growth of human uterine leiomyoma Text. / X. Wu. Stockholm Karolinska University Press, 2002. p. 543.
179. Xiangying, H. The effect of hysterectomy on ovarian blood supply and endocrine function Text. / H. Xiangying, H. Lili, S. Yifu // Climacteric. 2006, Aug. - Vol.9. - №4. - p. 283-289.

180. Yee, J. Iron replacement therapy: assessing today's options to prepare for bundling Text. / J. Yee // Nephrol. News Issues. 2010, Feb. - Vol.24. №2. -P.1-8.
181. Zhan, Y. The expression of estrogen receptor isoforms alpha, beta and insulin-like growth factor-1 in uterine leiomyoma. / Y. Zhao, S. Wang // Gynec Endocrinol 2008. Vol.24. -№10. P.549-554.

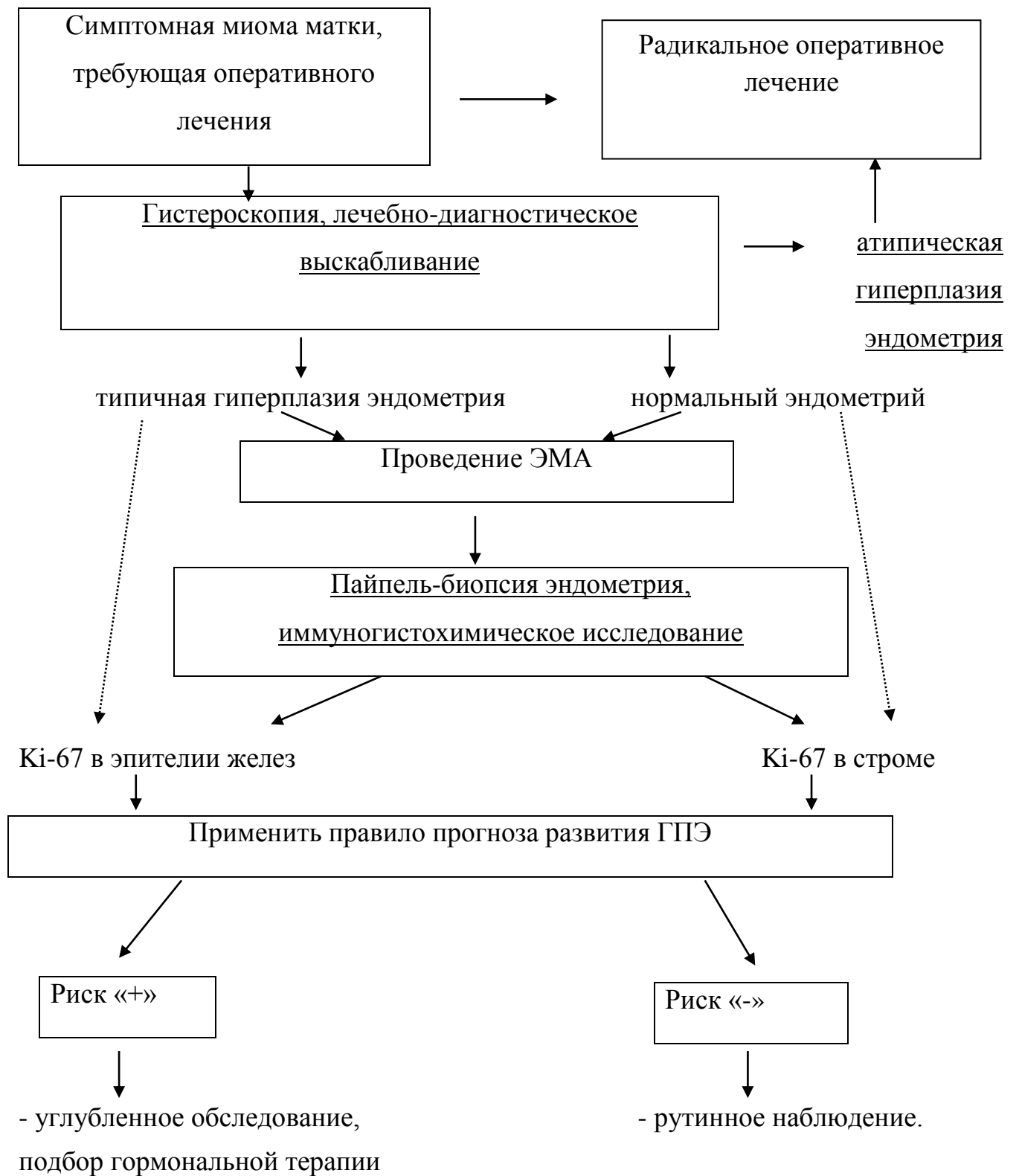


Рисунок 1. Алгоритм ведения пациенток с миомой матки после ЭМА