

Басина Евгения Ильинична

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЕСТЕСТВЕННЫХ АУТОАНТИТЕЛ
У БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ
В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара
2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном
образовательном учреждении высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Спиридонова Наталья Владимировна

Официальные оппоненты:

Мальцева Лариса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №1, заведующая кафедрой.

Тетелютина Фаина Константиновна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, заведующая кафедрой.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита состоится «___»_____ 2016 г. в ч на заседании диссертационного совета Д 208.085.04 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, ул. К. Маркса, 165«Б».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке по адресу: 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171 и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___»_____ 2016 г

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Несмотря на длительную историю изучения, проблема лечения больных миомой матки, находящихся в репродуктивном возрасте, продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей [Marret H. et al., 2012; Адамян Л.В и соавт., 2014], так как данное заболевание относится к числу наиболее распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов и встречается у каждой 4–5-й гинекологической пациентки старше 35 лет [Стрижаков А.Н., 2010; Giraudet G. et al., 2011].

Причины возникновения миомы матки до сих пор неизвестны. Наибольшее распространение получили следующие теории: мезенхимальная [Megley S., 2005], инфекционная [Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., 2006; Tian Y., Dai Y., 2014], дисгормональная [Краснопольский В.И. и соавт., 2005; Megley S., 2005; Shen Y, Xu Q. et al., 2014], генетическая [Wise L.A. et al., 2012; Tuncal A. et al., 2014]. Помимо этого многие исследователи придают большое значение иммунологической теории патогенеза миомы матки [Ланчинский В.И. и соавт., 2003; Буянова С.Н., 2006, Рогожина И.Е., 2011; Малышкина А.И. и соавт., 2011], вследствие участия иммунной системы в механизмах регуляции процессов тканевой регенерации, клеточного роста и дифференцировки [Coutinho A., 1995; Lacroix-Desmazes S. Et al, 2002]. По данным ряда исследователей [Tan E.M., 2001; Notkins A.L., 2007] естественные аутоантитела, вступая во взаимодействие с молекулами собственного организма, обеспечивают участие иммунной системы в контроле и регуляции функций антигенно-молекулярного гомеостаза и вместе с макрофагами играют значимую роль в регуляции процессов апоптоза [Zaichik A.S., 2008; Полетаев А.Б., 2013].

Учитывая рост распространенности миомы матки среди пациенток репродуктивного возраста, оптимизация тактики их ведения приобретает особую актуальность, в связи с чем продолжают изучаться органосохраняющие методы лечения [Подзолкова Н.М., 2004; Duhan N., 2011].

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на активное использование консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий (ЭМА) в современной гинекологической практике, до настоящего времени не определено место каждого из данных методов в лечении миомы матки, не выработаны четкие показания и противопоказания [M.Maga, 2008], имеется небольшое число сравнительных исследований их клинической эффективности [Narayan A., 2010; Van der Kooy S.M. et al., 2011; Касенова Д.А., 2012].

Применение мультипараметрического анализа сывороточного содержания аутоантител, ориентированного на выявление вторичных иммунологических изменений, стало эффективным инструментом в доклинической диагностике заболеваний различных органов и систем: в диагностике и лечении сахарного диабета [Colman et al., 1998; Будыкина Т.С., 2010], различных заболеваний нервной системы [Bieber et al., 2001; Полетаев А.Б. и соавт., 2011], бронхиальной астмы [Konstantinidis T.G. и соавт., 2012], инфаркта миокарда [Моисеева О.М. и соавт., 2012] и многих других. В акушерстве данный метод широко применялся для диагностики и лечения таких осложнений беременности, как невынашивание [Серова О.Ф., 2000; Нюхнин М.А., 2007], преэклампсия и эклампсия [Черепанова Н.А., 2007; Замалеева Р.С., 2009], послеродовых кровотечений [Замалеева Р.С., Букатина С.В, Черепанова Н.А., 2010].

Клиническое применение определения уровня аутоиммунного статуса в гинекологии менее распространено и является предметом научного поиска. Немногочисленны данные по результатам наблюдений иммунореактивности женщин, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза [Ткаченко Э.Р. и соавт., 2007], трубно-перитонийным бесплодием [Колесник Н.А., 2012], генитальным эндометриозом [Лобанова О.Г., 2003; Боровкова Л.В., 2005; Григорова Л.В., 2008].

В настоящее время в доступной нам мировой научной литературе отсутствуют исследования параметров аутоиммунитета у пациенток с миомой матки, а также опыт их применения в качестве биомаркеров различных патологических состояний, возникающих при данном заболевании.

Цель исследования: сохранение репродуктивного здоровья и повышение качества жизни у женщин фертильного возраста на основании изучения показателей аутоиммунитета при миоме матки и внедрения дифференцированного подхода к проведению консервативной миомэктомии и ЭМА.

Задачи исследования:

1. Изучить варианты клинического течения миомы матки у женщин репродуктивного возраста.
2. Оценить значимость состояния аутоиммунитета у больных миомой матки в репродуктивном возрасте и сопоставить варианты клинического течения заболевания с особенностями аутоиммунного ответа.
3. Изучить результаты дифференцированного органосохраняющего хирургического лечения больных миомой матки в репродуктивном возрасте с использованием ЭМА и консервативной миомэктомии.
4. Выявить влияние ЭМА и консервативной миомэктомии на показатели естественного аутоиммунитета при миоме матки в репродуктивном возрасте.
5. Определить качество жизни женщин до и после проведения консервативной миомэктомии и ЭМА.
6. Построить модели прогноза течения заболевания на основании выявленных факторов риска развития клинически значимых форм миомы матки и показателей аутоиммунитета.

Научная новизна исследования. Проведен многофакторный анализ результатов клинических наблюдений и данных ультразвукового сканирования больных с миомой матки. Изучен статус аутоиммунитета у пациенток с миомой матки и определена возможность его использования для дифференциальной диагностики клинического течения миомы.

Выявлен дисбаланс показателей аутоиммунитета у больных с миомой матки (снижение профилей аутоантител к антигенам тромбоцитов TrM-03, ANCA, β 2-гликопротеина-1 и двуспиральной ДНК, повышенный уровень профилей аутоантител к ХГЧ, Fc-фрагменту и Spr-06, дисбаланс профилей аутоантител к тироглобулину, белку S-100 и коллагену), что может служить одним из пусковых механизмов развития данной патологии.

Впервые установлено, что дефицит профилей аутоантител к TrM – 03, является предиктором возникновения кровотечений у пациенток с миомой матки (патент РФ на изобретение № 2592374), дефицит профилей аутоантител к β 2-гликопротеину-1

и TrM – 03, а также избыток профилей аутоантител к хорионическому гонадотропину (ХГЧ) служат фактором риска возникновения менометроррагий в репродуктивном возрасте (программа для ЭВМ № 2016613457).

Впервые подтверждено, что на фоне нарушений иммунного статуса, связанного с избытком уровня профилей аутоантител к коллагену и дефицитом профилей аутоантител к β 2-гликопротеину-1, отмечается повышенный риск маточных кровотечений при миоме матки (программа для ЭВМ №2016613767).

Впервые установлена взаимосвязь между гиперпродукцией профилей аутоантител к ХГЧ и бесплодием при миоме матки, проведение органосохраняющего лечения (ЭМА и консервативной миомэктомии) приводило к нормализации уровня профилей аутоантител к ХГЧ и наступлению беременности (патент РФ на изобретение №2585367).

Впервые выявлено, что повышение уровня профилей аутоантител к Spr-06 является предиктором развития локального воспаления в миоматозном узле (патент РФ на изобретение № 2592242).

Определены критерии для дифференцированного выбора метода лечения миомы матки (ЭМА или консервативной миомэктомии).

В сравнительном аспекте изучены показатели аутоиммунитета у больных с миомой матки до и после ЭМА и консервативной миомэктомии. Показана нормализация показателей аутоиммунитета после проведения обоих видов лечения.

Оценено влияние консервативной миомэктомии и ЭМА на качество жизни пациенток.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Полученные результаты позволили научно обосновать целесообразность изучения естественных аутоантител у больных с миомой матки в репродуктивном возрасте.

Разработаны новые способы прогнозирования маточных кровотечений у пациенток с миомой матки на основе изучения уровня профилей аутоантител к TrM – 03, к коллагену и β 2-гликопротеину-1, менометроррагий в репродуктивном возрасте на основе изучения уровня профилей аутоантител к β 2-гликопротеину-1, TrM – 03, ХГЧ; диагностики вероятности развития локального воспаления в миоматозном узле на основании гиперпродукции аутоантител к Spr-06.

Доказано повышение уровня аутоантител к ХГЧ у больных с миомой матки и бесплодием, и предложен способ лечения бесплодия при миоме матки с помощью проведения консервативной миомэктомии и ЭМА.

Разработан алгоритм выбора метода органосохраняющего лечения миомы матки в репродуктивном возрасте (консервативная миомэктомия и ЭМА).

Установлена взаимосвязь между показателями качества жизни женщины и клиническим течением миомы матки. Дана сравнительная оценка качества жизни пациенток в репродуктивном возрасте, перенесших ЭМА и консервативную миомэктомию.

Методология и методы исследования. Методология диссертационного исследования построена на изучении и обобщении литературных данных по этиологии и патогенезу миомы матки, сравнительному анализу органосохраняющих методов лечения миомы матки (консервативной миомэктомии и ЭМА), оценке роли и

места применения параметров аутоиммунитета в клинической практике, в особенности в акушерстве и гинекологии, разработанности и актуальности темы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов работы; выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования. Объектами исследования стали пациентки с миомой матки репродуктивного возраста, составившие основную группу, которые подвергались органосохраняющему лечению миомы матки (консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий), а также здоровые пациентки, которые составили контрольную группу. В процессе исследования использованы следующие методы: медико-социологические - для выделения сравниваемых групп женщин, общеклинические, ультразвуковые, определение уровня профилей сывороточных аутоантител методом ЭЛИ-П-комплекс, а также оценка качества жизни пациенток с использованием опросника UQOLS. Математическая обработка данных проводилась с использованием современных компьютерных технологий.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Миома матки сопровождается изолированным нарушением менструального цикла по типу мено-и менометроррагии, болевого синдрома, нарушениями репродуктивной функции и сочетанием признаков. Отсутствует зависимость между размерами и количеством миоматозных узлов с частотой встречаемости и интенсивностью маточных кровотечений и болевого синдрома.

2. У больных с миомой матки отмечаются изменения показателей аутоиммунитета в периферической крови со снижением профилей аутоантител к антигенам тромбоцитов TrM-03, ANCA, β 2-гликопротеина-1 и двуспиральной ДНК, повышением уровня профилей аутоантител к ХГЧ, Fc-фрагменту и Spr-06, дисбалансе аутоантител к тироглобулину, белку S-100 и коллагену.

3. Снижение показателей уровня аутоантител к TrM – 03 является доклиническим тестом, способствующим раннему выявлению вероятности возникновения кровотечений. Кровотечения при миоме матки развиваются на фоне нарушений иммунного статуса, проявляющегося в избытке уровня аутоантител к коллагену и дефиците аутоантител к β 2-гликопротеину-1. Гиперпродукция аутоантител к ХГЧ – предиктор возникновения бесплодия при миоме матки.

4. Оба метода (консервативная миомэктомия и ЭМА) эффективны в лечении миомы матки в репродуктивном возрасте. ЭМА имеет преимущество перед консервативной миомэктомией по меньшей продолжительности пребывания пациентки в стационаре, отсутствии необходимости наркоза, низкой интраоперационной кровопотери, более выраженной положительной динамики улучшения качества жизни в профессиональной и половой сферах. Консервативная миомэктомия имеет преимущество перед ЭМА в более эффективном устранении болевого синдрома и кровотечений.

5. Проведение консервативной миомэктомии и ЭМА привело к нормализации показателей аутоантител. Клиническое улучшение состояния пациенток коррелировало с нормализацией показателей аутоиммунитета.

Апробация научных результатов. Основные положения работы доложены и обсуждены на врачебной конференции ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина (2012г.),

Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Самара, 2012 (диплом первой степени), 2013), XII и XIII Всероссийских научных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2012), научно-практической конференции «Здоровье женщины в XX в XXI веке: итоги и перспективы» (Саратов, 2012), VII Международного конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2013), XIV и XV Всероссийских научных форумах «Мать и дитя» (Москва, 2013, 2014), VII Региональном научном форуме «Мать и дитя» (Геленджик, 2014), научно-практической конференции, посвященной 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина «Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье» (Самара, 2015 межрегиональном научном форуме «Мы и наши дети» (Самара, 2016).

Первичная апробация кандидатской диссертации состоялась 20 апреля 2016 г. (протокол №12) на совместной научном заседании кафедр акушерства и гинекологии института профессионального образования, акушерства и гинекологии №1, акушерства и гинекологии №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Личный вклад автора. Проведен глубокий и подробный анализ современных литературных источников по изучаемой проблеме, как отечественных, так и зарубежных авторов. Клинические исследования, анализ и обработка результатов, необходимых для подтверждения основных положений работы, выносимых на защиту, проведены непосредственно автором. Публикация материалов, систематизация и презентация полученных материалов осуществлены непосредственно автором работы.

Соответствие заявленной специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3 и 4 (Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний и Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний) паспорта специальности.

Диссертационная работа выполнена согласно плану комплексной НИР федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Клинические аспекты и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного здоровья семьи» (номер государственной регистрации 01201053583).

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные данные внедрены в лечебно-диагностическую работу гинекологической службы государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова» г.о. Самара, государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Новокуйбышевская центральная городская больница». Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии

института профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России при проведении семинаров, лекций, практических занятий для клинических интернов, ординаторов, слушателей циклов повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов определяется использованием достаточного объема современных методов исследований с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования. Текст диссертации написан лично аспирантом.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Получено 3 патента РФ на изобретение: №2585367 от 05.05.2016г, № 2592242 от 28.06.2016 г., № 2592374 от 29.06.2016 г.; разработаны 2 программы для ЭВМ № 2016613457 от 28.03.2016 г. и №2016613767 от 06.04.2016 г.

Объем и структура диссертационного исследования. Диссертация содержит в себе следующие элементы: титульный лист, оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы, список сокращений, представленные на 171 странице машинописного текста. Работа проиллюстрирована 41 рисунком и 9 таблицами. Список литературы содержит в себе 247 источников, из них 113 отечественных и 134 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование проводилось на базе отделений гинекологии Клиник федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» (главный врач, профессор, д.м.н. Лосев И.И.), государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» (главный врач, Купцов Д.Н.), государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская клиническая больница № 8» (главный врач, к.м.н. Вавилов А.В.), государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области "Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района" (главный врач, к.м.н., заслуженный врач РФ Бараев И.А.).

За период с 2011 по 2014 годы были обследованы 122 пациентки. Из них 92 пациентки репродуктивного возраста (до 42 лет включительно) с миомой матки (основная группа), подвергавшихся органосохраняющим методам лечения. 45 женщинам была выполнена консервативная миомэктомия (1 подгруппа) и 47 пациенткам проводилась эмболизация маточных артерий (ЭМА) (2 подгруппа). В группу контроля были включены 30 практически здоровых женщин репродуктивного возраста.

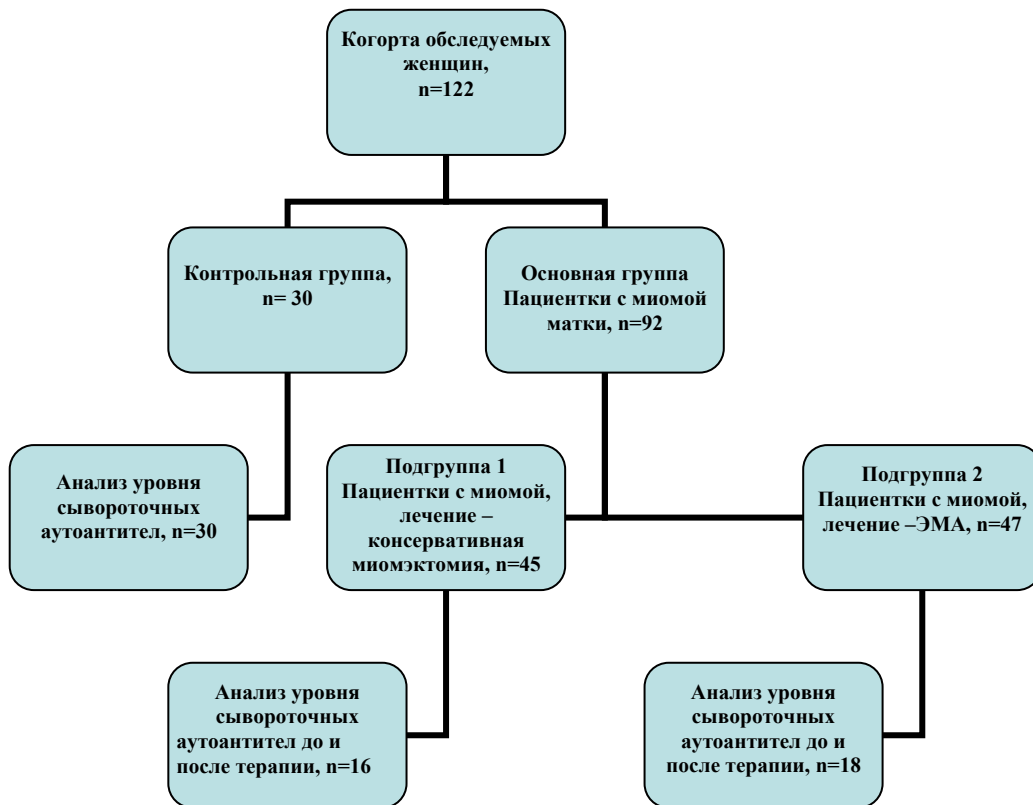


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Критерии включения и невключения в исследование представлены на рисунке 2.

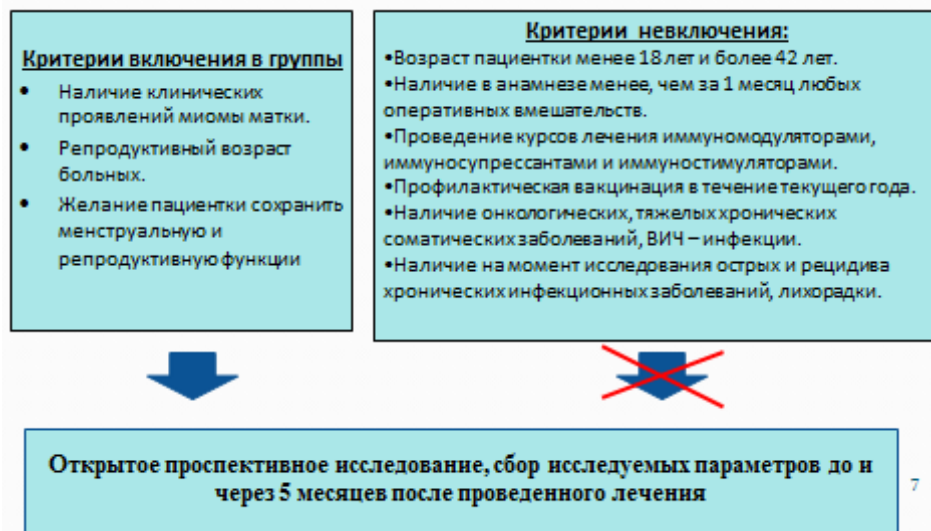


Рисунок 2 - Критерии включения и невключения в исследование

В ходе проводимого исследования использовался клиничко-анамнестический метод, включавший сбор анамнеза, жалоб, данные физикального и гинекологического осмотра, оценка общеклинических показателей крови до и через 5 месяцев после проводимого лечения.

Изучение качества жизни проводилось с использованием опросника UQOLS (Utian Quality of Life Scale), состоящего из 23 пунктов, каждый из которых оценивается в баллах от 1 до 5. Оценивалось общее качество жизни и четыре его компонента: общая, социальная, медицинская, эмоциональная и сексуальная составляющие.

При УЗ - исследовании рассчитывался объем матки по формуле для эллипса (длина×ширина×высота×0,523), уточнялась локализация и количество миоматозных узлов, анализировалась динамика в отношении изменения размеров матки, размеров миоматозных узлов, и кровотока в них при помощи ЦДК, толщины М-эхо.

Общеклиническое обследование проводилось в соответствии с действующими приказами: Приказ МЗ РФ от 12 ноября 2012 г. №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

18 пациенткам с миомой матки из второй подгруппы, которым была произведена эмболизация маточных артерий, и 16 пациенткам из первой подгруппы, которым проводилась консервативная миомэктомия, а также всем 30 здоровым женщинам из контрольной группы, выполнялся анализ иммунологического статуса при помощи оценки содержания в сыворотке крови ряда естественных регуляторных аутоантител класса IgG, характеризующихся эмбриотропной активностью до начала лечения и через 5 месяцев после проводимого лечения. В сыворотках крови пациенток определялся уровень профилей аутоантител к хорионическому гонадотропину, двуспиральной ДНК, b2-гликопротеину 1, коллагену, Fc-фрагменту, инсулину, тироглобулину, белку S100, антигену SPR-06, антигену TrM-03, антигену ANCA, антигену Kim-05. Исследования проводились методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ЭЛИ-П-Комплекс, производство МИЦ «Иммункулус», Москва. Расчет средней индивидуальной иммунореактивности каждого анализируемого образца сыворотки крови (в процентах от среднепопуляционных, контрольных значений), а также отклонения (в процентах от среднего нормализованного уровня) иммунореактивности анализируемого образца сыворотки крови с каждым из используемых антигенов производили с использованием компьютерной программы OFFIS-3.

Математическая обработка данных осуществлялась в среде статистического пакета SPSS 11.5.

Результаты исследования и их обсуждение

Среди клинических проявлений миомы матки у исследуемых женщин преобладали: болевой синдром (дисменорея, диспареуния) – 28,3%, нарушения менструального цикла по типу мено- и менометроррагий – 30,4%, нарушения функций тазовых органов по типу учащенного мочеиспускания, либо, напротив, задержек мочеиспускания – 3,3%, а также сочетания болевого синдрома и менометроррагий – 38%. У пациенток первой подгруппы, которым выполнялась консервативная миомэктомия, в клинической симптоматике преобладал болевой синдром, на долю которого пришлось 40% (18). Менометроррагии у данной подгруппы пациенток встречались несколько реже в 35,6% (16) случаев, а сочетание двух последних симптомов было выявлено у 22,2% (10) женщин. Во второй подгруппе пациенток, которым в качестве метода лечения была выбрана ЭМА, преобладала сочетанная симптоматика - 53,2% (25), а изолированные проявления болевого синдрома и нарушения менструального цикла встречались несколько реже: 17 % (8) и 25,5% (12) соответственно.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза размеры матки у пациенток с миомой из первой и второй подгрупп были сопоставимы: $84,16 \pm 3,74 \times 77,47 \pm 3,30 \times 79,42 \pm 3,42$ мм. и $86,21 \pm 3,08 \times 74,02 \pm 2,43 \times 77,26 \pm 2,22$ мм., соответственно ($p=0,794$; $p=0,272$; $p=0,43$). Выявлены корреляционные связи между интенсивностью болевого синдрома и величиной объема матки ($r=0,241$, $p=0,021$), между степенью менструальной кровопотери и величиной объема матки ($r=0,237$; $p=0,016$), между особенностями расположения миоматозных узлов и менометроррагиями: наличие узлов, расположенных субмукозно, либо с центрипетальным ростом в 100% сопровождалось маточными кровотечениями вне зависимости от размеров узла ($p<0,001$), однако размеры и количество миоматозных узлов не коррелировали с частотой встречаемости и интенсивностью маточных кровотечений и болевого синдрома.

Отмечалось негативное влияние миомы матки на качество жизни пациенток в сфере здоровья ($p<0,001$), эмоций ($p<0,001$) и общего качества жизни ($p=0,003$). Выявлены обратные зависимости показателей качества жизни от возраста ($r=-0,288$, $p=0,001$) и продолжительности заболевания миомой матки ($r=-0,322$, $p<0,001$), отсутствие взаимосвязи между размерами матки, количеством и величиной миоматозных узлов (рис. 3).

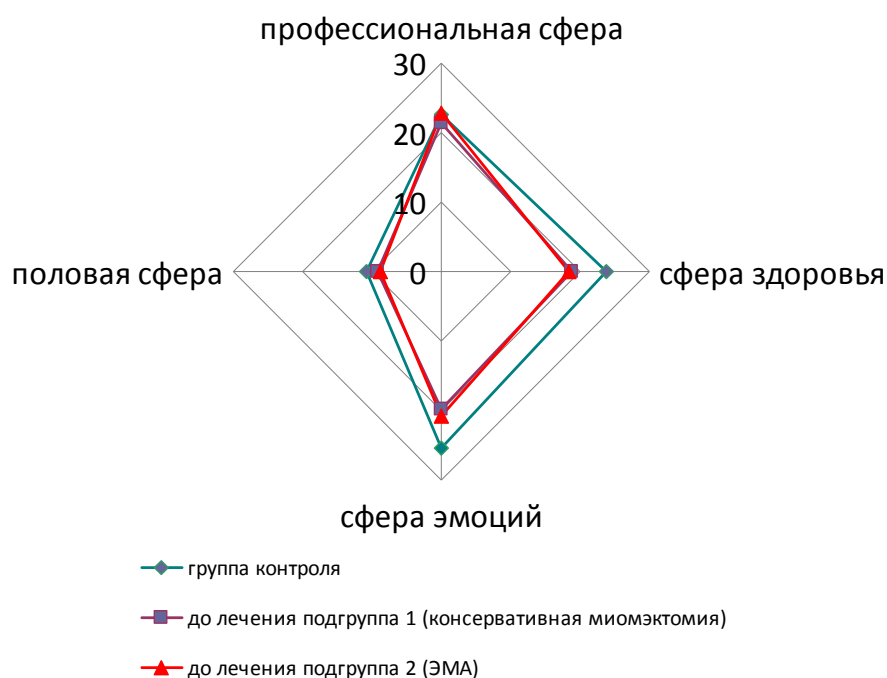


Рисунок 3 – Структура показателей качества жизни пациенток с миомой матки до лечения

У пациенток основной группы с миомой матки выявлено выраженное гипореактивное состояние аутоиммунитета по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$). Отмечался дисбаланс содержания профилей аутоантител к тироглобулину ($p=0,005$), коллагену ($p=0,048$) и белку S100 ($p=0,007$) в основной группе пациенток, а также снижение уровня профилей аутоантител к b2-гликопротеину 1 и двуспиральной ДНК в первой (консервативная миомэктомия) ($p=0,016$; $p=0,005$) и во второй подгруппах (ЭМА) ($p=0,001$; $p=0,001$), по сравнению с группой контроля (рис. 4).

Кроме того, у пациенток с миомой первой и второй подгрупп отмечалось значительное повышение уровня профилей аутоантител к Fc-фрагменту, являющихся показателем воспалительных процессов в организме: $13,81 \pm 3,29\%$ и $17,06 \pm 3,56\%$, соответственно, по сравнению с группой контроля: $1,17 \pm 0,82\%$ ($p < 0,001$), а также к Spr-06, являющего маркером хронического воспалительного процесса в органах женской половой сферы: $10,31 \pm 3,99\%$ и $12,28 \pm 3,33\%$, тогда как в контрольной группе данный показатель составил: $1,52 \pm 1,16\%$ ($p = 0,007$). Нами выявлены корреляционные связи между уровнем содержания аутоантител к Fc-фрагменту и Spr-06 и продолжительностью заболевания миомой матки ($r = 0,293$; $p = 0,019$), а также интенсивностью болевого синдрома ($r = 0,329$; $p = 0,008$).

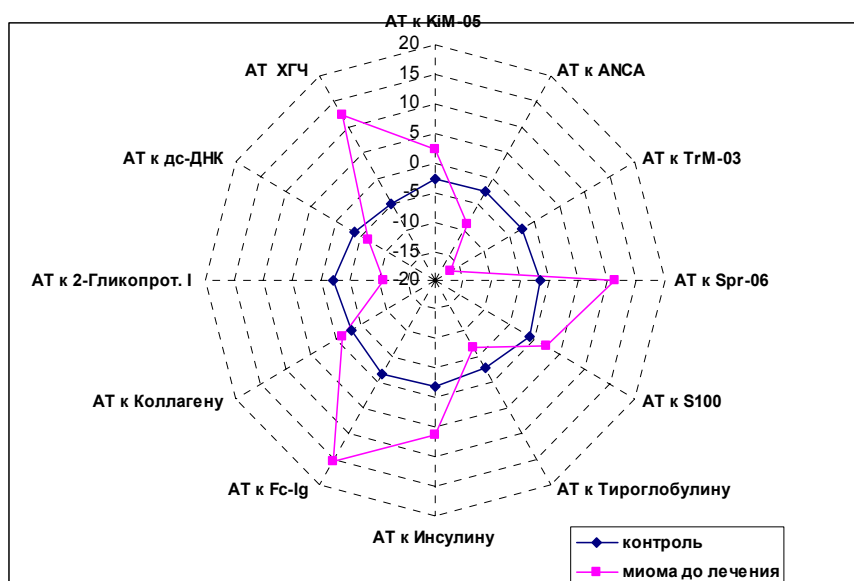


Рисунок 4 – Параметры аутоиммунитета на старте исследования

Выявлено снижение среднего содержания профилей аутоантител к антигену нейтрофилов и эндотелия ANCA при миоме матки: $-7,38 \pm 2,44\%$ и $-10,33 \pm 2,2\%$ в первой и второй подгруппах пациенток с миомой матки, соответственно, по сравнению с контрольной группой: $0,00 \pm 0,92\%$ ($p = 0,005$; $p < 0,001$).

У 41% пациенток с миомой матки по сравнению с группой контроля отмечалось достоверное снижение среднего содержания профилей аутоантител к антигену тромбоцитов TrM-03, что возможно является патогенетическим фактором возникновения маточных кровотечений у данного контингента женщин: $-14,44 \pm 2,89\%$, $-18,89 \pm 1,55\%$ и $-2,47 \pm 3,13\%$, соответственно ($p = 0,030$, $p = 0,002$). Было выявлено, что наиболее низким показателем содержания аутоантител к TrM-03, отличались пациентки с миомой матки, уже страдавшие от маточных кровотечений ($p < 0,001$), умеренное снижение данного показателя по сравнению с контрольной группой отмечалось у женщин с миомой, у которых впоследствии развилось маточное кровотечение ($p = 0,054$) (рис.5). Представленные данные свидетельствуют о том, что определение содержания профилей аутоантител к TrM-03 в сыворотке крови методом ЭЛИ-П тест, может быть использовано в качестве предиктора развития кровотечений у пациенток с миомой матки, что подтверждено патентом на изобретение (патент РФ на изобретение № 2592374).

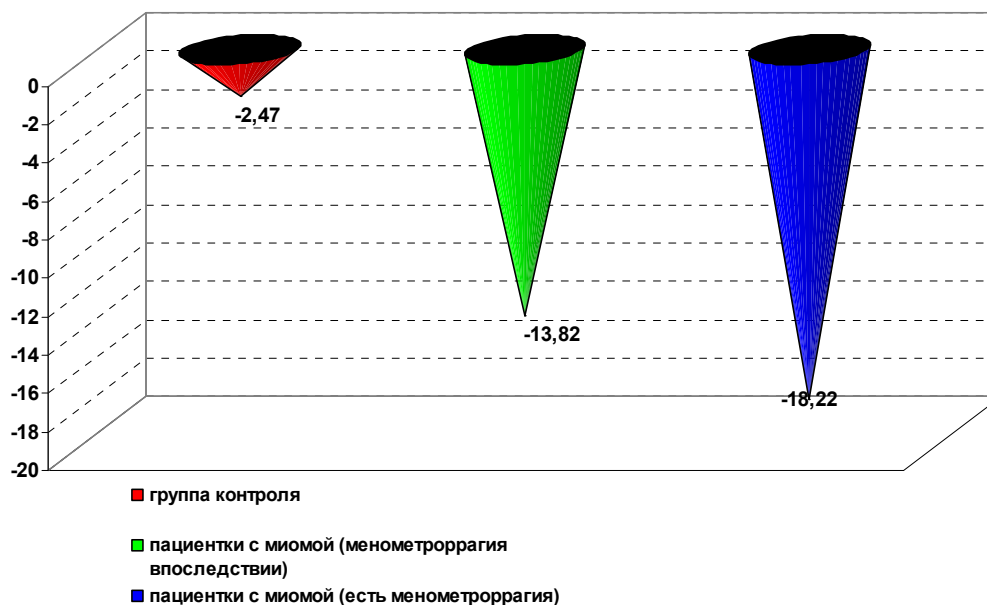


Рисунок 5 – Сравнение содержания профилей аутоантител к TrM-03 у пациенток с миомой матки с наличием и отсутствием менометроррагий и здоровых женщин (%)

При проведении иерархического логлинейного анализа выявлено, что снижение профилей аутоАТ к TrM-03 и β 2-гликопротеину 1, избыток аутоАТ к ХГЧ внесли вклад в вероятность возникновения кровотечений, но воздействие числа родов в анамнезе было более значимым (программа для ЭВМ № 2016613457) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика модели оценки риска развития маточных кровотечений у пациенток репродуктивного возраста

Переменные в модели	Коэффициент регрессии, b	Статистическая значимость, p	ОШ (95% ДИ для ОШ)
Количество родов в анамнезе	1,435	0,018	4,20 (1,27–13,85)
Содержание аутоантител к TrM-03, %	-0,185	0,001	0,83 (0,74–0,93)
Содержание аутоантител к ХГЧ, %	-0,062	0,047	0,94 (0,88–1,00)
Содержание аутоантител к β 2-гликопротеину I, %	0,068	0,061	1,07 (1,00–1,15)
Константа	-4,590	<0,001	-

Для пациенток с миомой матки фактором риска развития маточных кровотечений является снижение содержания профилей аутоантител к β 2-гликопротеину 1, а также избыток содержания аутоантител к коллагену (программа для ЭВМ №2016613767) (табл. 2).

**Характеристика модели оценки риска развития маточных
кровотечений у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста**

Переменные в модели	Коэффициент регрессии, b	Статистическая значимость, p	ОШ (95% ДИ для ОШ)
Количество родов в анамнезе	1,374	0,042	3,95 (1,05–14,85)
Содержание аутоантител к коллагену, %	0,140	0,016	1,15 (1,03–1,29)
Содержание аутоантител к β 2-гликопротеину I, %	-0,077	0,044	0,93 (0,86–1,00)
Константа	-0,632	0,427	0,53

В группе пациенток с миомой матки значения содержания профилей аутоантител к ХГЧ было в пределах нормы в 50% случаев, и у 50 % пациенток отмечалось повышение уровня профилей аутоантител различной степени выраженности. У пациенток с сопутствующим бесплодием повышенный уровень профилей аутоантител к ХГЧ отмечался у 62,5% женщин. Средний уровень показателей профилей аутоантител к ХГЧ в первой и второй подгруппах пациенток с миомой матки составил $12,75 \pm 4,02\%$ и $12,06 \pm 3,05\%$, по сравнению с контрольной группой: $-3,00 \pm 0,98\%$ ($p < 0,001$), соответственно.

При проведении хирургического лечения у больных репродуктивного возраста нами учитывалось желание больной сохранить матку, размер, особенности расположения узлов и степень их кровоснабжения.

Критериями выбора консервативной миомэктомии в качестве метода лечения миомы матки служили: субсерозная или субсерозно-интерстициальная локализация миоматозных узлов, атипичное расположение узлов (шеечное, перешеечное, интралигаментарное), а также субмукозная локализация узлов 0 и I типов размерами менее 50 мм. Эмболизация маточных артерий проводилась при субмукозной миоме I, II типов, множественной узловой трансформации, сочетающейся с субмукозными узлами, а также при наличии интерстициального узла с хорошо выраженным центральным кровотоком в узле по данным ЦДК.

Эмболизация маточных артерий имеет преимущество перед консервативной миомэктомией по наименьшей продолжительности операции: $32,89 \pm 1,54$ и $43,78 \pm 1,89$ мин. ($p < 0,001$), и длительности пребывания в стационаре: $6,60 \pm 0,37$ и $8,53 \pm 0,30$ койко-дней ($p < 0,001$), минимальном объеме кровопотери: $31,91 \pm 31,91$ мл и $224,00 \pm 20,18$ мл ($p < 0,001$) и отсутствии необходимости в анестезиологическом пособии. После ЭМА постэмболизационный синдром средней и тяжелой степени тяжести наблюдался у 30% пациенток. Отсутствие эффекта после ЭМА, обусловленное остаточной васкуляризацией отмечено у 4% больных, у 1 (2%) пациентки (с гигантскими размерами узлов) в послеоперационном периоде возникло кровотечение, потребовавшее гистерэктомии.

Спустя 5 месяцев после проведенного лечения все пациентки приходили на контрольный осмотр. Отсутствие каких-либо жалоб отмечали 66,3% пациенток, снизилось число пациенток с проявления болевого синдрома (с 28,3% до 15,2%, $p < 0,001$), в 6 раз частота мено- и метроррагий (с 30,4% до 5,4%, $p < 0,001$), в 3 раза число пациентов с сочетанной симптоматикой (с 38% до 13%, $p < 0,001$).

При сравнении клинических исходов у пациенток в обеих подгруппах, наилучшие результаты были получены после консервативной миомэктомии: 86,7% (36) женщин не предъявляли никаких жалоб и отмечали значительное улучшение самочувствия, при том, что после ЭМА, отсутствие клинической симптоматики отмечали 46,9% (22) пациенток ($p=0,002$) (рис. 6).

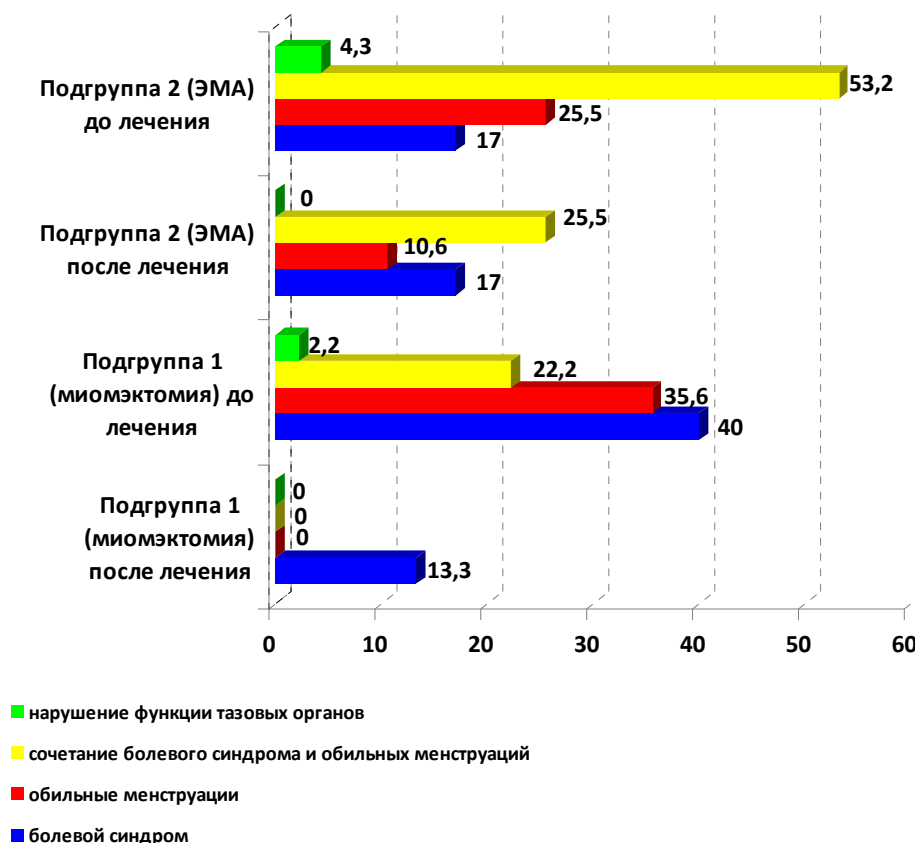


Рисунок 6 – Сравнительный анализ частоты клинических проявлений миомы матки до и после лечения, %

После ЭМА регресс симптомов мено- и метроррагии наблюдался у 58% пациенток, в сочетании с болевым синдромом – в 52% случаев. У 43% больных с вторичным бесплодием и миомой матки после ЭМА наступила беременность (непланируемая). Консервативная миомэктомия позволила у 100% наблюдаемых с миомой матки сохранить матку, у 100% пациенток наблюдался регресс симптомов менометроррагии, у 67% регресс болевого синдрома, сочетанной симптоматики – в 100% случаев. У 50% больных с бесплодием и миомой матки после консервативной миомэктомии наступила беременность (планируемая).

Спустя 5 месяцев после проведенного лечения отмечался выраженный рост показателей качества жизни у пациенток с миомой матки в сфере здоровья ($p<0,001$), в сфере эмоций ($p<0,001$), общего качества жизни ($p<0,001$), при этом в подгруппе пациенток после ЭМА отмечалась более выраженная положительная динамика улучшения качества жизни в профессиональной сфере ($p<0,001$) и половой сфере ($p<0,001$) по сравнению с подгруппой пациенток после консервативной миомэктомии ($p=0,054$; $p=0,017$ соответственно). После проведенного лечения общий уровень качества жизни был сопоставим в группе контроля и в подгруппах пациенток после обоих видов органосохраняющей терапии миомы матки (рис. 7, 8).

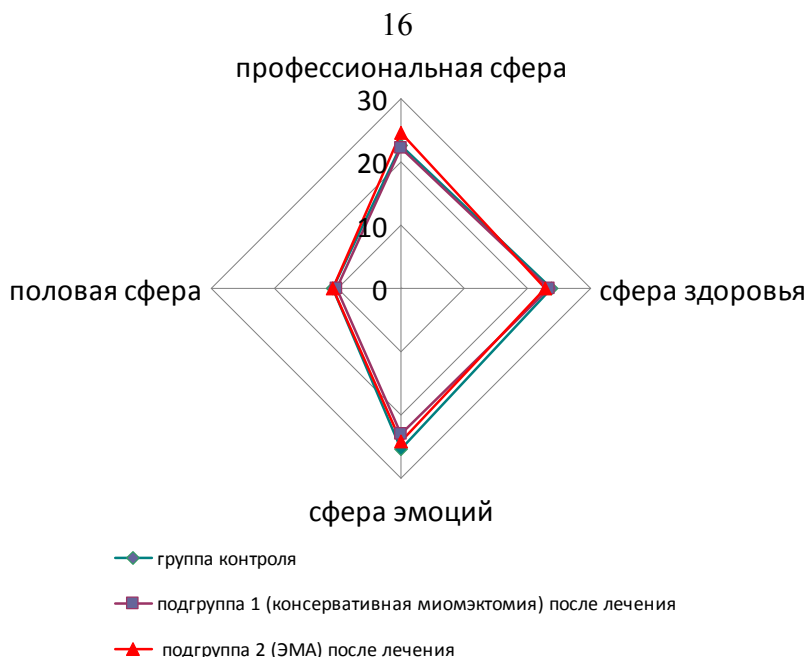


Рисунок 7 – Структура показателей качества жизни пациенток с миомой матки после лечения

Через 5 мес. после проведенного лечения показатели всех аутоантител стремились к норме (рис. 9). Содержание профилей аутоантител к Spr-06 в обеих группах женщин с миомой матки после проведенного лечения достоверно нормализовалось у 75% пациенток после консервативной миомэктомии и у 78% женщин после ЭМА.

Также, нормализация содержания профилей аутоантител к Fc-фрагменту наступила в 62,5% случаев после консервативной миомэктомии и в 55,5% после ЭМА.

Спустя 5 месяцев после проведенного лечения средние показатели содержания профилей аутоантител к ANCA повысились в обеих подгруппах пациенток: на 45,8% и 72,6% соответственно, при этом более значительные изменения отмечались во второй подгруппе женщин после ЭМА ($p=0,039$). Среднее содержание профилей аутоантител к TrM-03 спустя 5 месяцев после проведенного лечения также повысилось: в первой подгруппе пациенток после консервативной миомэктомии - на 40% ($p=0,08$), и во второй подгруппе после эмболотерапии- на 59,4% ($p=0,002$), и стремились к данным контрольной группы.

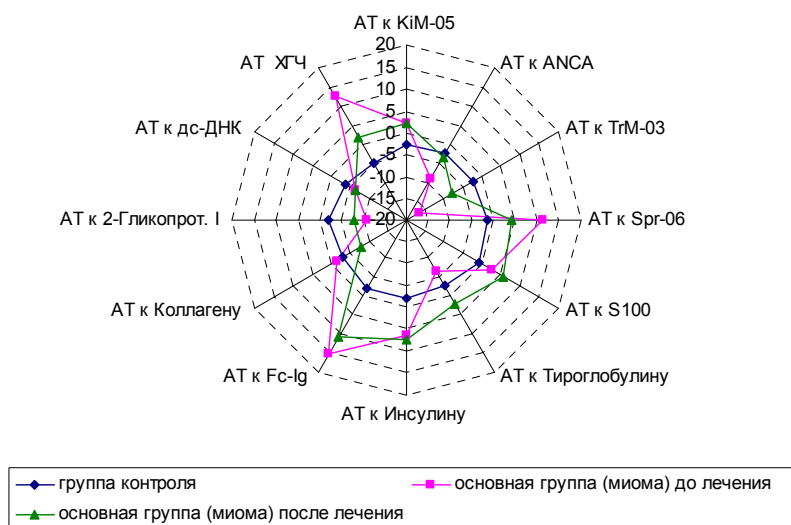


Рисунок 8 -- Динамика изменений показателей общего качества жизни пациенток до и после лечения миомы матки

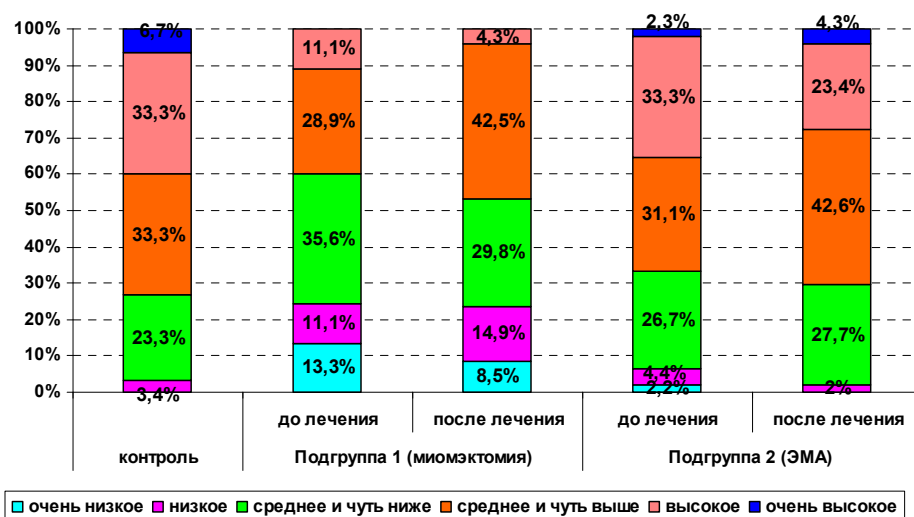


Рисунок – 9 Оценка содержания профилей 12 аутоантител в сыворотке крови пациенток с миомой матки до и после проводимого лечения

При оценке содержания профилей аутоантител к ХГЧ спустя 5 месяцев после проведенной органосохраняющей терапии, установлено снижение среднего уровня содержания профилей аутоантител к ХГЧ после консервативной миомэктомии на 61,3% ($p=0,050$), а у пациенток после эмболизации маточных артерий – на 107,4% (вплоть до отрицательных значений) ($p=0,005$). Средние показатели содержания аутоантител к ХГЧ были сопоставимы в обеих подгруппах пациенток с миомой ($p=0,247$). Более высокие темпы снижения уровня и нормализации показателей содержания аутоантител к ХГЧ были отмечены у пациенток после эмболизации маточных артерий.

При анализе динамики изменения показателей профилей аутоантител к ХГЧ у пациенток с миомой матки и с сопутствующим бесплодием, снижение содержания профилей данных аутоантител получено после обоих видов органосохраняющего лечения миомы матки ($p=0,014$). Несмотря на то, что средние показатели уровней аутоантител к ХГЧ были сопоставимы у пациенток с миомой матки в обеих подгруппах ($p=0,212$), более выраженная положительная динамика отмечалась после консервативной миомэктомии ($p=0,05$). Проведение органосохраняющего лечения (ЭМА и консервативной миомэктомии) приводило к нормализации уровня аутоантител к ХГЧ и наступлению беременности в 75% случаев, что подтверждено патентом на изобретение (патент РФ на изобретение №2585367).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итоги выполненного исследования (выводы)

1. Клинические проявления миомы матки характеризуются изолированным нарушением менструального цикла по типу мено-и менометроррагии – 30,4%, болевого синдрома - 28,3%, сочетанием признаков – 38%, а также нарушениями репродуктивной функции (бесплодие I – 13 %, бесплодие II – 14 %). Выявлены корреляционные связи между интенсивностью болевого синдрома и величиной объема матки ($r=0,241$, $p=0,021$), между степенью менструальной кровопотери и величиной объема матки ($r=0,237$; $p=0,016$), размеры и количество миоматозных узлов не коррелировали с частотой встречаемости и интенсивностью маточных кровотечений и болевого синдрома.

2. У пациенток с миомой матки ниже показатель общего качества жизни ($p=0,003$), качества жизни в сфере здоровья ($p<0,001$), эмоций ($p<0,001$). Выявлены обратные зависимости показателей качества жизни от возраста ($r=-0,288$, $p=0,001$) и продолжительности заболевания миомой матки ($r=-0,322$, $p<0,001$), отсутствие взаимосвязи между размерами матки, количеством и величиной миоматозных узлов.

3. У больных основной группы с миомой матки установлено снижение профилей аутоантител к антигенам тромбоцитов TrM-03 ($p<0,001$), ANCA ($p=0,005$; $p<0,001$), β 2-гликопротеина-1 ($p=0,016$; $p=0,001$) и двуспиральной ДНК ($p=0,005$; $p=0,001$), повышенный уровень профилей аутоантител к ХГЧ ($p<0,001$), Fc-фрагменту ($p<0,001$) и Spr-06 ($p=0,002$), дисбаланс аутоантител к тироглобулину ($p=0,005$), белку S-100 ($p=0,007$) и коллагену ($p=0,048$). В обеих подгруппах у пациенток с миомой матки выявлено снижение профилей аутоантител к ANCA ($p=0,005$; $p<0,001$), β 2-гликопротеину-1 ($p=0,016$; $p=0,001$) и двуспиральной ДНК ($p=0,005$; $p=0,001$) по сравнению с группой контроля. Выявлены корреляционные связи между уровнем содержания аутоантител к Fc-фрагменту и Spr-06 и продолжительностью заболевания миомой матки ($r=0,405$, $p=0,001$) и интенсивностью болевого синдрома ($r=0,329$, $p=0,008$).

4. Исследование уровня TrM – 03 и его снижение является доклиническим тестом, способствующим раннему выявлению вероятности возникновения кровотечений, что особенно актуально при планировании операций с сохранением функций репродуктивных органов. Кровотечения при миоме матки развиваются на фоне нарушений иммунного статуса, проявляющегося в избытке уровня аутоантител к коллагену и дефиците аутоантител к β 2-гликопротеину-1.

5. Установлена взаимосвязь между гиперпродукцией аутоантител к ХГЧ и бесплодием при миоме матки, проведение органосохраняющего лечения (ЭМА и консервативной миомэктомии) приводило к нормализации уровня аутоантител к ХГЧ ($p=0,050$; $p=0,005$) и наступлению беременности в 75% - случаев у данного контингента пациенток в обеих подгруппах.

6. Оба метода (консервативная миомэктомия и ЭМА) показали клиническую эффективность лечения миомы матки: снизилось число пациенток с проявлениями болевого синдрома (с 28,3% до 15,2%, $p<0,001$), в 6 раз частота мено- и метроррагий (с 30,4% до 5,4%, $p<0,001$), в 3 раза число пациентов с сочетанной симптоматикой (с 38% до 13,1%, $p<0,001$) и наступление беременности у 13 % женщин.

7. ЭМА позволила у 98% наблюдаемых с миомой матки сохранить матку, у 58% – регресс симптомов мено- и метроррагии, в сочетании с болевым синдромом — в 52% случаев. У 43% больных с вторичным бесплодием и миомой матки после ЭМА наступила беременность (непланируемая). У больных с миомой матки после ЭМА постэмболизационный синдром средней и тяжелой степени тяжести наблюдался у 30% пациенток. Отсутствие эффекта после ЭМА, обусловленное остаточной васкуляризацией отмечено у 4% больных. Постоперационное осложнение в виде кровотечения, потребовавшее гистерэктомии отмечено у 1 (2%) пациентки (с гигантскими размерами узлов).

8. Консервативная миомэктомия позволила у 100% наблюдаемых с миомой матки сохранить матку, у 100% пациенток наблюдался регресс симптомов менометроррагии, у 67% регресс болевого синдрома, сочетанной симптоматики – в 100% случаев. У 50% больных с бесплодием и миомой матки после консервативной миомэктомии наступила беременность (планируемая). ЭМА имеет преимущество перед консервативной миомэктомией по меньшей продолжительности пребывания пациентки в стационаре ($p<0,001$), отсутствии необходимости наркоза, низкой интраоперационной кровопотери ($p<0,001$).

9. Проведение консервативной миомэктомии привело к нормализации показателей аутоантител к ХГЧ ($\Delta=-7,8$; $p=0,050$). Проведение ЭМА привело к нормализации показателей аутоантител к антигенам тромбоцитов TrM-03 ($\Delta=+11,2$, $p=0,002$), ANCA ($\Delta=+7,5$; $p=0,039$), ХГЧ ($\Delta=-12,9$; $p=0,005$), Fc-фрагменту ($\Delta=-5,7$; $p=0,015$) и Spr-06 ($\Delta=-8,9$; $p=0,029$), тироглобулину ($\Delta=+10,7$; $p=0,035$); коллагену ($\Delta=-9,6$; $p=0,012$).

10. Консервативная миомэктомия и ЭМА улучшили показатели качества жизни: в сфере здоровья ($p<0,001$), в сфере эмоций ($p<0,001$), общего качества жизни ($p<0,001$). В подгруппе пациенток после ЭМА отличались более выраженная положительная динамика улучшения качества жизни в профессиональной сфере ($p<0,001$) и половой сфере ($p<0,001$) по сравнению с подгруппой пациенток после консервативной миомэктомии ($p=0,054$; $p=0,017$ соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У больных с миомой матки с целью оценки возможности проведения органосохраняющего лечения в алгоритм обследования следует включать УЗИ, дополненное ЦДК.

2. При обследовании женщин репродуктивного возраста с миомой матки с целью повышения объективности оценки тяжести их состояния, целесообразно проводить иммунологическое исследование с включением изучения показателей аутоиммунитета (обследование уровня аутоантител к TrM – 03, коллагену, $\beta 2$ -гликопротеину-1 и к ХГЧ) для определения уровня качественных и количественных нарушений иммунореактивности пациенток.

- Снижение аутоантител к TrM – 03 и аутоантител к $\beta 2$ -гликопротеину-1, повышение аутоантител к коллагену является предиктором возникновения маточного кровотечения при миоме матки.
- Гиперпродукция аутоантител к ХГЧ является проявлением анти-ХГЧ синдрома и может служить причиной возникновения бесплодия у больных с миомой матки.
- Гиперпродукция аутоантител к Spr-06 является предиктором развития локального воспаления в миоматозном узле.
- Проведение органосохраняющего лечения миомы матки (ЭМА и консервативной миомэктомии) приводит к нормализации уровня аутоантител к ХГЧ ($p<0,001$) и наступлению беременности в 75% случаев.

3. При необходимости проведения хирургического лечения у больных репродуктивного возраста следует учитывать желание больной сохранить матку и целесообразность выполнения адекватного особенностям расположения узлов, их кровоснабжения необходимого метода хирургического лечения.

4. Эндоваскулярное вмешательство в качестве самостоятельного метода лечения может быть выполнено в репродуктивном возрасте при интерстициальной миоме с наличием центрального кровотока в узле, множественной узловой трансформацией, сочетающейся с субмукозными узлами и при субмукозной миоме I, II типа. Критерием исключения для проведения ЭМА в репродуктивном возрасте является подозрение на саркому матки, субсерозное расположение миоматозных узлов, наличие узлов без центрального кровотока.

5. Консервативная миомэктомия показана пациенткам при наличии субсерозной или субсерозно-интерстициальной локализации узлов, атипичной локализации узлов (шеечный, перешеечный, интралигаментарный), субмукозных узлах 0 и I типа менее 50 мм.

6. Профилактика тромбоэмболических осложнений необходима при проведении консервативной миомэктомии и ЭМА. Проведение ЭМА сопровождалось гиперкоагуляцией в послеоперационном периоде.

7. После ЭМА через 5 месяцев должно проводиться динамическое наблюдение, включающее УЗИ, ЦДК, уровень аутоантител.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы изучения показателей аутоиммунитета у пациенток с миомой матки. Возможно дальнейшее продолжение исследований в этом направлении, изучение роли и места аутоантител в этиологии и патогенезе миомы матки, ее клинических проявлений, научный поиск в отношении ранней доклинической диагностики миомы матки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности течения раннего послеоперационного периода у пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, Е.П. Шатунова [и др.] // Бюл. медицинских Интернет-конф. - 2012. - № 12(2). - С. 978-980.

2. Частота встречаемости и клиническая характеристика постэмболизационного синдрома в раннем послеоперационном периоде у пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, Е.П. Шатунова [и др.] // Материалы областной науч.-практич. конф. «Здоровье женщины в XX в XXI веке: итоги и перспективы». - Саратов, 2012. - С. 240-244.

3. Басина, Е.И. Оценка клинической эффективности эмболизации маточных артерий в качестве оперативного метода лечения миомы матки с учетом УЗИ-контроля темпов регрессии миоматозных узлов [Текст] / Е.И. Басина // Материалы Всерос. конф. с междунар. участием «Молодые ученые – медицине». - Самара, 2012. - С. 89-92.

4. Оценка эффективности эмболизации маточных артерий в качестве метода лечения миомы матки с учетом УЗИ-контроля темпов регрессии миоматозных узлов [Текст] / Е.И. Басина, Н.В. Спиридонова, Е.И. Шатунова [и др.] // Материалы XIII Всерос. науч. форума «Мать и дитя». - М., 2012. - С. 228-229.

5. Влияние эмболизации маточных артерий на функцию яичников и овариальный резерв (обзор литературы) [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, Е.П. Шатунова [и др.] // Междисциплинарный подход к сохранению репродуктивного здоровья: сб. науч. тр., посвящ. 30-летию образования каф. акушерства и гинекологии ИПО Самарского государственного медицинского университета. - Самара, 2013. - С. 219-226.

6. Роль иммунной системы в патогенезе миомы матки (литературный обзор) [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, К.Н. Арутюнян [и др.] // Междисциплинарный подход к сохранению репродуктивного здоровья: сб. науч. тр., посвящ. 30-летию образования каф. акушерства и гинекологии ИПО Самарского государственного медицинского университета. - Самара, 2013. - С. 226-233.

7. Постгистерэктомический синдром или синдром хирургической менопаузы (обзор литературы) [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, Е.П. Шатунова [и др.] // Междисциплинарный подход к сохранению репродуктивного здоровья: сб. науч. тр., посвящ. 30-летию образования каф. акушерства и гинекологии ИПО Самарского государственного медицинского университета. - Самара, 2013. - С. 233-240.

8. Оценка клинической эффективности эмболизации маточных артерий и темпов регрессии миоматозных узлов в качестве оперативного метода лечения миомы матки [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, Е.П. Шатунова [и др.] // Материалы VII Междунар. конгр. по репродуктивной медицине. Сб. тез. - М., 2013. - С. 378-380.

9. Спиридонова, Н.В. Сравнительный анализ клинических проявлений миомы матки, послуживших показанием к гистерэктомии и миомэктомии у пациенток репродуктивного возраста [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, О.В. Крылова // Материалы 14 Всерос. науч. форума «Мать и дитя». - М., 2013. - С. 394-395.

10. Басина, Е.И. Сравнительный анализ клинико-диагностических проявлений миомы матки, послуживших показанием к эмболизации маточных артерий и консервативной миомэктомии у пациенток репродуктивного возраста [Текст] / Е.И. Басина // Материалы Всерос. конф. с междунар. участием «Молодые ученые – медицине». - Самара, 2013. - С.108-111.

11. Ультразвуковые критерии выбора органосохраняющих методов лечения миомы матки: эмболизации маточных артерий и консервативной миомэктомии [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, О.В. Клыкова [и др.] // Материалы 15 Всерос. науч. форума «Мать и дитя». - М., 2014. - С. 331-332.

12. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза, как этиологический фактор возникновения, быстрого роста и рецидива миомы матки у женщин репродуктивного возраста [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, О.В. Клыкова [и др.] // Материалы 7 Регионального науч. форума «Мать и дитя». - Геленджик, 2014. - С.278-279.

13. Сравнительный анализ динамики изменения клинических проявлений и ультразвуковых параметров миомы матки после консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, М.А. Басина [и др.] // Материалы науч.-практич. конф., посвящ. 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина «Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье». - Самара, 2015. - С. 342-348.

14. Анализ клинической эффективности эмболизации маточных артерий, выполненных в СОКБ им. В.Д. Середавина за 2012-2014 гг. [Текст] / Т.А. Тезикова, Ю.В. Тезиков, Е.И. Басина [и др.] // Материалы науч.-практич. конф., посвящ. 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина «Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье». - Самара, 2015. - С. 414-417.

15. Спиридонова, Н.В. Хирургические методы органосохраняющего лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина // Управление качеством медицинской помощи. - 2015. - № 1/2. - С. 36-43.

16. Басина, Е.И. Сравнительный анализ клинической эффективности консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий в качестве методов лечения миомы матки [Текст] / Е.И. Басина // Аспирантский вестник Поволжья. - 2015. - № 1/2. - С.7-16.

17. Спиридонова, Н.В. Сравнительная оценка показателей качества жизни у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста после консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2015. - Т. 12, № 2(2). - С.381-389.

18. Спиридонова, Н.В. Клинико-прогностические аспекты содержания аутоантител к ХГЧ у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста [Электронный ресурс] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, О.В. Клыкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 4. - Режим доступа: <http://www.science-education.ru/127-21303>, свободный. - Загл. с экрана. - (дата обращения 12.03.16).

19. Спиридонова, Н.В. Естественные (физиологические) аутоантитела и регуляция гомеостаза [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, В.Ю. Щукин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2015. - Т. 17, № 5(3). - С. 861-868.

20. Спиридонова, Н.В. Клинико-прогностические аспекты содержания аутоантител к TrM-03 у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина // Практическая медицина. - 2016. - № 1(93). - С. 85-91.

ПАТЕНТЫ И ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ:

1. Пат. № 2585367 Российской Федерации. Способ лечения бесплодия у женщин с миомой матки [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, О.В. Клыкова, В.Ю. Щукин. - Заяв. № 2014144669, заявл. 05.11.2014, зарег. в гос. реестре 05.05.2016.

2. Пат. № 2592242 Российской Федерации. Способ диагностики вероятности развития локального воспаления в миоматозном узле [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, О.В. Клыкова, В.Ю. Щукин. - Заяв. № 2014131541, заявл. 29.07.2014, зарег. в гос. реестре 28.06.2016 г.

3. Пат. № 2592374 Российской Федерации. Способ прогнозирования развития кровотечений у женщин с миомой матки [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, О.В. Клыкова, В.Ю. Щукин. - Заяв. № 2014131540, заявл. 29.07.2014, зарег. в гос. реестре 29.06.2016 г.

4. Программа для прогнозирования риска развития маточных кровотечений у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста [Текст]: свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ № 2016613767 / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, О.В. Клыкова, В.Ю. Щукин. - Заяв. № 2016611329/69, поступ. 08.02.16, рег. программ. 06.04.16. - 2с.

5. Программа для прогнозирования риска развития маточных кровотечений у пациенток репродуктивного возраста [Текст]: свидетельство о гос. рег. программы для ЭВМ № 2016613457 / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, О.В. Клыкова, В.Ю. Щукин. - Заяв. № 2016611077, поступ. 08.02.16, рег. программ. 28.03.16. – 2 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ОШ – отношение шансов

СИР - средняя индивидуальная иммунореактивность

УЗИ –ультразвуковое исследование

ХГЧ – хорионический гонадотропин

ЦДК – центральное доплеровское картирование

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение

ЭМА- эмболизация маточных артерий

UQOLS - Utian Quality of Life Scale (опросник для оценки качества жизни)