

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**БАСИНА ЕВГЕНИЯ ИЛЬИНИЧНА**

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

**14.01.01 - Акушерство и гинекология**

**Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Н.В. Спиридонова**

Самара 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b> .....	2
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1</b>	
<b>ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	13
1.1 Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки .....	13
1.2 Методы лечения миомы матки .....	30
1.3 Естественные (физиологические) аутоантитела и регуляция гомеостаза.....	42
<b>ГЛАВА 2</b>	
<b>МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	57
2.1 Общая характеристика выделенных групп женщин .....	57
2.2 Общеклинические методы исследования .....	60
2.3 Характеристика использованных методов лечения миомы матки.....	62
2.4 Методы лабораторного исследования .....	63
2.5 Методы статистической обработки результатов исследования....	68
<b>Глава 3</b>	
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	72
3.1 Анализ клинико-anamнестических данных .....	72
3.2 Анализ данных общеклинических методов исследования .....	78
3.3 Особенности течения послеоперационного периода после консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий.....	82

3.4 Сравнительный анализ клинической эффективности консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий.....	84
3.5 Сравнительная оценка показателей качества жизни у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста после консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий.....	89
3.6 Состояние аутоиммунитета у женщин с миомой матки до и после органосохраняющего лечения .....	98
3.6.1 Особенности аутоиммунного статуса женщин с миомой матки репродуктивного возраста.....	98
3.6.2 Динамика изменения показателей аутоиммунитета у пациенток с миомой матки после лечения.....	110
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>119</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>137</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>140</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....</b>	<b>142</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>143</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>169</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**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 [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.Mara, 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-перитонеальным 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,

$\beta$ 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  $\beta$ 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  $\beta$ 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 показателей 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 ТгМ – 03, к коллагену и  $\beta$ 2-гликопротеину-1, менометроррагий в репродуктивном возрасте на основе изучения уровня профилей аутоантител к  $\beta$ 2-гликопротеину-1, ТгМ – 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 TgM-03, ANCA,  $\beta$ 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 TgM – 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  $\beta$ 2-гликопротеину-1. Гиперпродукция аутоантител к ХГЧ – предиктор возникновения бесплодия при миоме матки. Избыточная продукция аутоантител к Spr-06 является предиктором возникновения локального воспаления в миоматозном узле.

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, отсутствию 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» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**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» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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.

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки

Лейомиома матки на сегодняшний день остается одним из самых распространенных заболеваний женской репродуктивной сферы. На долю данной патологии по данным ряда исследователей приходится до 55% от всех гинекологических заболеваний [Сидорова И.С., 2002]. Имеются данные об особенностях частоты встречаемости этого заболевания у женщин в зависимости от возраста: в репродуктивном возрасте эта патология встречается в 25-35% случаев [Самойлова Т.Е., 2006], а после 30 лет миома матки выявляется уже у 76-80% пациенток [Сидорова И.С., Шешукова Н.А., 2006]. Установлено, что развитие миомы происходит в среднем в течение 5 лет и в 84% случаев она является множественной. Средний возраст выявления данной патологии  $32,8 \pm 0,47$  года, а показания к активному хирургическому лечению возникают уже в возрасте  $44,4 \pm 0,29$  года [Волков В.Г., 2011].

К наиболее характерным клиническим проявлениям миомы относятся маточные кровотечения, фигурирующие среди показаний к оперативному лечению более чем у 70% женщин. Болевой синдром выражен у каждой третьей больной миомой матки [Сметник В.П., 2003]. Быстрый рост опухоли наблюдается в перименопаузальном (у 43,6%) и репродуктивном возрасте (у 48–60% больных), что нередко служит одной из причин бесплодия [Тухватуллина Л.М., 2007].

Несмотря на большое число исследований и определенные успехи в консервативной терапии миомы матки, данная патология вот уже на протяжении более 100 лет является одной из основных причин для гистерэктомии в мире [Бохман Я.В., 1989]. Например, в США миома матки является показанием для

каждой третьей гистерэктомии, проводимой в этой стране за год: в среднем эта цифра составляет около 600 000 операций в год [Farquhar С.М., Steiner С.А., 2002]. В нашей стране по поводу миомы матки выполняется до 50-70% хирургических вмешательств в гинекологических стационарах. Среди оперируемых 24-26,8% составляют женщины репродуктивного возраста [Малышкина А. И. и соавт., 2004]; 60,9-95% приходится на радикальные операции - ампутацию и экстирпацию матки, что приводит к потере репродуктивной и менструальной функции женщины, выраженным нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе и значительным вегетососудистым и психоэмоциональным сдвигам [Умаханова М.М., Гасанова С.Ш., 2000; Волков В.Г., 2011].

Данные литературы свидетельствуют о разнообразии причин возникновения миомы матки, а реализация данной патологии происходит при сочетании суммарного эффекта генных и средовых факторов. О.О. Рыжова (2002) и Е.М. Вихляева (2004) в своих исследованиях среди основных факторов риска развития миомы выделяют позднее наступление менархе, обильные менструации, частые медицинские аборт, наличие экстрагенитальной (особенно сердечно-сосудистой) патологии, гинекологические заболевания, наличие у пациенток избыточной массы тела в сочетании с низкой физической активностью и высокой частотой стрессов. Зарубежные исследователи относят к неблагоприятным факторам длительное отсутствие беременностей и родов в анамнезе [Flake et al., 2003].

В литературных источниках приводятся данные о сочетании миомы с экстрагенитальными заболеваниями: ожирение – в 64% наблюдений, заболевания сердечно-сосудистой системы - 60%, нарушения со стороны желудочно-кишечно-печеночного тракта – 40%, гипертоническая болезнь – 19%, неврозы и неврозоподобные состояния – 11%, эндокринопатии – в 4,5% наблюдений [Умаханова М.М., Гасанова С.Ш., 2000].

Тем не менее, на сегодняшний день даже наличие многочисленных исследований по данной проблеме не позволило прийти к единому мнению о патогенезе развития миомы матки.

В соответствии с данными современных цитологических и цитогенетических методов исследования любая миома представляет собой отдельный моноклональный клеточный пролиферат [Hashimoto K., Azuma C., et al., 1995; Tiltman A.J., 1997; Wang S. et al., 2002]. Рост опухоли происходит из одной первичной клетки-предшественника, которая в результате мутации приобрела способность нерегулируемого роста, о чем свидетельствуют результаты ряда цитогенетических исследований, подтверждающих, что все клетки лейомиомы являются потомками одной материнской миогенной клетки [Maruo I T., Ohara N., et al., 2004; Буянова С.Н.,2006].

Теории происхождения клетки-предшественника миомы матки обуславливают различные патогенетические механизмы данной патологии. Одна из теорий связывает появление дефекта клетки в период онтогенетического развития матки, при этом эмбриональные гладкомышечные клетки в течение длительного периода находятся в состоянии нестабильности, вторая не исключает возможность повреждения клетки уже в зрелой матке. Высокая распространенность миомы матки (до 85% по результатам патологоанатомических исследований) позволяет считать вторую теорию происхождения клетки-предшественника более достоверной [Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., 2006].

Моноклональная характеристика миомы матки, определяющая это образование как локальную патологию миометрия, поставила под сомнение теорию возникновения миомы матки вследствие системных гормональных изменений.

**Роль ангиогенеза в патогенезе миомы матки.** Репродукция матричной клеткой себе подобных не происходит изолировано. «Зона роста» представляет собой пролиферат незрелых гладких мышечных клеток, который образуется вокруг мелких сосудов миометрия (чаще артериол). При формировании новообразования из гладкомышечных клеток, от места вхождения и выхода из

миоматозного узла бывшего материнского сосуда, начинается разрастание капилляров. По данным исследователей [Савицкий Г.А., Савицкий А.Г., 2000] материнский сосуд, давший начало зачатку миомы, и вновь образованные сосуды между собой активно анастомозируют, и образование пучка гладкомышечных волокон сопровождается процессом неоваскуляризации.

С. Сидорова и соавт. (2002) по уровню пролиферативной активности в миоматозных узлах разделяют их на простые и пролиферирующие. По данным авторов, с увеличением числа патологических митозов в пролиферирующем миоматозном узле усиливается его внутриопухолевый кровоток и нарушается микроархитектоника сосудистой стенки. Сосуды как макро-, так и микроциркуляторного русла опухоли выглядят как сосуды синусоидного типа и лишены мышечной и адвентициальной оболочки. Бурлев В.А. и соавт. (2007) заключили, что в основе морфогенеза пролиферирующей миомы матки лежат процессы активного ангиогенеза, которые регулируются полипептидными факторами роста, тканевой гипоксией и другими факторами.

Ангиогенезу принадлежит ключевое значение в развитии любого опухолевого процесса. Опухоль способна продуцировать факторы, стимулирующие образование новых сосудов, врастание сосудов в опухолевый очаг вследствие проникновения в него эндотелиальных клеток из ткани и их размножение. Ряд исследований [Lee B.S., Nowak R.A., 2001] свидетельствует о том, что активаторами данного процесса в органах женской репродуктивной системы являются сосудисто-эндотелиальный фактор роста, трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, адреномедуллин. Факторы роста оказывают стимулирующее действие на эндотелиоциты и гладкомышечные клетки, тем самым, способствуя росту опухоли, как через увеличение пролиферативной способности гладкомышечных клеток, так и непосредственно через стимуляцию образования новых сосудов [Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 2003].

Адреномедуллин является единственным фактором ангиогенеза, содержание которого одинаково коррелирует и с повышением сосудистой плотности, и с

увеличением интенсивности клеточной пролиферации в фиброматозных узлах и, таким образом, ангиогенез может играть ключевую роль в патогенезе данной опухоли. Считается, что адреномедуллин обладает гипотензивными свойствами, а также является эндотелиальным антиапоптозным фактором, эндотелиальным фактором роста и ангиогенеза [Hague S. et al., 2000].

Экспрессия и секреция адреномедуллина регулируется медиаторами воспаления, такими как: интерлейкин -1 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  и  $\beta$ , синтез которых в матке регулируется эстрогенами и прогестероном, а также гипоксией [Hinson J.P., et al., 2000]. Гипоксия часто сопутствует возникновению солидных опухолей и является одним из стимуляторов злокачественного роста и прогрессии опухоли [Harris A. L., 2002].

Сосудисто-эндотелиальный фактор роста также играет одну из ключевых ролей в патогенезе миомы матки. Клетки в миоматозном узле испытывают дефицит кровоснабжения из-за особенностей строения опухоли и синтезируют повышенное количество СЭФР, концентрация которого определяется и в периферической крови. В активном состоянии сосудисто-эндотелиальный фактор роста вызывает пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, их инвазию в межклеточный матрикс, индуцирует рост новых сосудов капиллярного типа [Бурлев В.А., 2007].

**Генетическая характеристика миомы матки.** По данным Schwartz, S. (2000) женщины, имеющие в семейном анамнезе два и более случая миомы матки среди кровных родственниц, имеют риск возникновения данной опухоли в 4-5 раз выше, чем женщины с неотягощенной наследственностью по этому заболеванию. Кроме того, еще одним доказательством важной роли генетической предрасположенности в заболеваемости миомой матки, является установленное повышение в 2 раза числа гистерэктомий среди монозиготных близнецов по сравнению с гетерозиготными [Luoto R., Kaprio J., 2000].

При цитогенетическом анализе миоматозных узлов в 40-50% случаев выявляются закономерные тумор-специфические хромосомные абберации. Наиболее часто встречаются следующие из них: транслокации между 12 и

14 хромосомами (20%), делеция в 7 хромосоме (17%) , трисомия по 12 хромосоме (12%), а также аберрации в 6 хромосоме (6%) [Flake G.P, Andersen J., Dixon D., 2003]. Кроме того, достаточно часто встречаются транслокации 10, 1, 3 и 13 хромосом [Hodge J.C, Morton C.C., 2007].

Проведенные цитогенетические исследования установили четкую коррелятивную связь между разновидностью генетической аномалии и расположением миоматозных узлов. Так аномальный кариотип гораздо чаще выявляется в субсерозных (29%) и интерстициальных (35%) миоматозных узлах по сравнению с субмукозными (12%) [Brosens I., Deprest J. et al., 1998; Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. и соавт., 2011].

Основываясь на результатах цитогенетических исследований, удалось выявить определенную группу генов, предположительно оказывающих влияние на возникновение миомы. Это так называемая группа генов, кодирующих образование высококомобильных белков (HMG – high mobility group), расположенных в хромосомах 12q15 и 6p21, а также ген, кодирующий синтез бета эстрогенового рецептора (ESR2) в хромосоме 14q22 и ген RAD51L1 в хромосоме 14q23 [Ligon A.H., Morton C.C., 2001]. Гены группы высококомобильных белков (HMGA1 и HMGA2) кодируют хроматин-ассоциированные негистонные белки, ответственные за поддержание трехмерной конфигурации комплекса ДНК с белком, оказывающие влияние на структурные перестройки в молекуле ДНК и регулирующие ее транскрипцию. Таким образом, протеины данной группы влияют на процессы апоптоза, клеточного роста, пролиферации и дифференцировки [Arslan A.A., Gold L.I. et al., 2005].

При генетическом анализе миоматозных узлов достаточно часто встречается сочетание мутации  $t(12;14)(q15;q23-24)$ , вызывающей нарушение регуляции гена HMGA2, и трисомии 12. Другой ген группы высококомобильных белков HMGA1, расположенный в хромосоме 6p21, также является причиной цитогенетических нарушений в клетках лейомиомы. При этом аберрации в 6p21 хромосоме обнаруживаются менее, чем в 10% миоматозных узлов с

аномалиями кариотипа, наряду с инверсиями и транслокациями 14q23–q24 [Sornberger, K.S., 1999; Hodge J.C, Morton C.C., 2007]. Другой ген RAD51L1, входящий в семейство рекомбинантных генов, в сочетании с HMGA2 тоже, как правило, обнаруживается в миоматозных узлах [Takahashi T, Nagai N, et al., 2001].

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

Среди генов, экспрессия которых была повышена, были выявлены гены, кодирующие синтез факторов роста (IGF2, MEST, NFGF2), факторов, участвующих в синтезе экстрацеллюлярного матрикса (MMP11, CSPG2), факторов, являющихся регуляторами ангиогенеза (TMSNB, SFRP1), а также гены, регулирующие процессы клеточного метаболизма и дифференцировки (CD24, HTR2B, QPRT, GAGEC1, PTK7, PEMT). Среди тех генов, экспрессия которых была, напротив, снижена в узлах лейомиомы, были выявлены гены, регулирующие метаболизм ретиноевой кислоты (ADH1), и гены, кодирующие некоторые белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста (IGFBP6, CYR61/IGFBP10, NOV, CRIM1, CTGF). Кроме того, обнаружено, что в клетках миоматозных узлов, по сравнению с нормальным неизменным миометрием, снижена экспрессия генов, обеспечивающих интеграцию клеточного скелета (FY, EMP1, TM4SF1, GPM6A, ITM2A, CAV2, SPG20, PLEC1, TUBGCP3) и клеточную адгезию (DPT, SELE, EFEMP1, S100A4, S100A6, SRPX, DCL1, PECAM1), что подтверждает значительные нарушения клеточной дифференцировки гладкомышечных клеток в лейомиоме [Arslan A.A., Gold L.I. et al., 2005].

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

В настоящее время в рамках существующей проблемы изучения механизмов патогенеза гормонально-зависимых опухолей и гиперпластических процессов,

развивающихся в тканях женской репродуктивной системы, активно ведется дискуссия о том, относится ли миома матки к гормонально-зависимым заболеваниям [Вихляева Е.М., 2004].

Гетерогенность и разные темпы роста каждого миоматозного узла в пределах матки, говорят о том, что помимо влияния половых гормонов, концентрация которых в организме одинакова, существуют и другие факторы роста, оказывающие локальное воздействие на клетки каждого фиброматозного узла. Установлено, что факторы роста вырабатываются в разных концентрациях в тканях миомы и неизмененного миометрия. Именно они являются связующим звеном между клетками миоматозных узлов и половыми гормонами [Maruo I T., Ohara N., et al., 2004].

**Эстрогены.** Установлено, что в миоматозном узле существует локальная ферментная система, способная производить эстрогены из андрогенов, то есть обеспечивать независимую от яичников продукцию эстрогенов, которые, не поступая в общий кровоток, утилизируются тканью миомы. Основным ферментом в этой локальной системе является ароматаза [Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., 2006].

В клетках миомы матки отмечается повышение уровня экспрессии ароматазы и 17 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы (17 $\beta$ -HSD) I типа по сравнению с нормальным миометрием. Это подтверждает гипотезу о том, что миоматозный узел способен сам синтезировать эстрогены посредством превращения андростендиона в эстрон (за счет действия ароматазы), а затем в активную форму - эстрадиол (за счет действия 17 $\beta$ -HSD I типа). 17 $\beta$ -HSD является катализатором реакции взаимопревращения между андростендионом и тестостероном, а также между эстроном и эстрадиолом, таким образом, играя важную роль (совместно с ароматазой) в синтезе эстрадиола в тканях.

Результаты иммуногистохимических исследований показали, что уровень экспрессии ароматазы достоверно повышен в гладкомышечных клетках (ГМК) миомы матки и интимы артериол, по сравнению с ГМК других органов [Shozu M., et al., 2004].

По данным М. Shozu (2004), интенсивность превращения эстрогена в эстрадиол достоверно повышена в клетках лейомиомы по сравнению с интактным миометрием, что подтверждает повышенное содержание мРНК 17 $\beta$ -HSD I типа в клетках миомы. Таким образом, учеными был сделан вывод о том, что миоматозный узел способен автономно синтезировать эстрадиол из андростендиона и эстрогена.

Последние исследования показали, что эстрогены потенцируют действие митогенов на клетки миомы матки, запуская каскад процессов активации митоген-активирующих протеинкиназ и целый комплекс биохимических реакций, регулируемых 17 $\beta$ -эстрадиолом (E2). К перечисленным процессам относятся: процесс фосфолирования аминокислоты тирозина, входящей в состав таких внутриклеточных белков как: фактор роста (GAP), фосфатидилинозитол 3-киназа (PI-3-K) и фосфолипаза C (PLC $\gamma$ ), а также процесс активации вспомогательных протеинкиназ [Barbarisi et al., 2001].

В ткани лейомиомы с высокой пролиферативной активностью число рецепторов эстрадиола достоверно выше, чем в неизмененном миометрии той же матки и миоматозных узлах, не имеющих тенденции к росту. Содержание в миоматозном узле гладкомышечной ткани напрямую связано с количеством рецепторов эстрадиола. При превышении количества гладкомышечных волокон в ткани узла по сравнению с окружающим миометрием, содержание рецепторов эстрадиола в миоматозном узле также является более высоким и, наоборот [Kovács et al., 2001].

Накопленные в течение многих лет знания свидетельствуют о том, что действие эстрогенов может частично регулироваться такими факторами роста как: эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF-I) и фактор роста тромбоцитов. Доказано, что данные вещества продуцируются клетками-мишенями, расположенными в матке [Barbarisi et al., 2001].

**Прогестерон.** Kawaguchi и соавт. еще в 1989 г. установив, что митотическая активность клеток миомы матки гораздо выше в секреторную фазу цикла, предположил, что рост миомы обусловлен действием прогестерона. Brandon и соавт. (1993) наглядно продемонстрировали повышение содержания

прогестерона, а также антигена Ki-67, ассоциируемого с пролиферацией, в тканях миомы по сравнению с интактным миометрием. Данный факт свидетельствует о взаимосвязи роста миомы матки с действием прогестерона.

По данным А.Л. Тихомирова и соавт. (2006) более 90% клеток миомы матки содержат рецепторы прогестерона. Прогестерон существует в 2-х отдельных рецепторных формах, которые получили название PR-A и PR-B. Эти рецепторы функционируют в качестве факторов транскрипции, однако биологическое действие каждой из данных изоформ различно. PR-B функционирует в качестве активатора транскрипции генов, чувствительных к прогестерону, тогда как PRA действует, как супрессор транскрипционной активности PR-B.

Существует мнение, что эстрогены и прогестерон оказывают сходное стимулирующее воздействие на рост миомы матки, потенцируют действие друг друга. Прогестерон активно участвует в периферическом росте миомы посредством эстрогенов, которые способны увеличивать экспрессию рецепторов прогестерона как в миометрии, так и в лейомиоме. Однако, прогестерон угнетает экспрессию рецепторов эстрогенов в миометрии. Таким образом, исследования свидетельствуют о двойном эффекте прогестерона на лейомиому: угнетает действие эстрогенов, блокируя экспрессию их рецепторов, а также осуществляет непосредственное прямое воздействие на миомы через свои рецепторы. Однако в то же время, обе изоформы прогестерона могут функционировать в качестве мощного супрессора действия эстрогенов. По принципу обратной отрицательной связи прогестерон способен подавлять собственную секрецию, стимулируемую эстрогенами [Hodges et al., 2002].

### **Регуляция половыми гормонами экспрессии факторов роста.**

**Эпидермальный фактор роста.** На протяжении длительного времени считалось, что эпидермальный фактор роста играет важнейшую роль в процессе роста лейомиомы в качестве фактора роста [Nelson et al., 1991; Rossi et al., 1992].

Миома матки и миометрий содержат рецепторы, обладающие высокой степенью сродства к эпидермальному фактору роста (EGF). Экспрессия мРНК EGF и рецептора к EGF (EGF-R) в клетках миомы матки является однозначным

показателем вовлеченности EGF в процесс аутокринно-паракринной регуляции роста данной опухоли. Учеными также обнаружено наличие в клетках миометрия человека биологически активного EGF и его мРНК. Однако, в клетках миомы матки содержание мРНК EGF значительно выше, чем в интактном миометрии, особенно в секреторную фазу цикла [Harrison-Woolrych et al., 1995].

Установлено, что воздействие прогестерона на культуральные клетки миомы матки стимулирует синтез EGF, тогда как, воздействие эстрогенов на данный субстрат, напротив, оказывает противоположное влияние. Однако установлено, что эстрогены способствуют увеличению содержания рецепторов к EGF в клетках фибромиомы. Таким образом, очевидно, что сочетанное действие эстрогенов и прогестерона оказывают стимулирующее действие на пролиферацию миомы матки посредством индукции синтеза эпидермального фактора роста и экспрессии рецепторов к эпидермальному фактору роста в данной опухоли [T. Maruo et al., 2004].

**Инсулиноподобный фактор роста.** Инсулиноподобный фактор роста, представленный в двух фракциях IGF-I и IGF-II, представляет собой полипептид, структурно напоминающий предшественник инсулина. IGF является основным стимулятором синтеза белков, ответственных за процессы клеточного роста и дифференцировки, кроме того, он регулирует биологическое действие гормона роста (GH) в различных типах клеток. Свою функцию инсулиноподобный фактор роста осуществляет посредством рецепторов IGF-I и IGF-II [Duan C., 2002]. Из этих двух типов рецепторов, в клетках миомы, по сравнению с нормальным миометрием, отмечается повышение уровня только рецепторов IGF-I. Содержание мРНК обоих рецепторов в клетках лейомиомы не подвержено влиянию менструального цикла. В исследованиях ранних лет отмечалось повышение концентрации IGF-I, рецептора IGF-I, а также мРНК IGF-I и IGF-II в клетках миомы матки [Dixon D. et al., 2000].

Gao Z. и соавт. (2001) также отметили значительное стимулирующее влияние IGF-I на пролиферацию культуральных клеток миомы матки, за счет обнаружения значительного повышения экспрессии в данных клетках PCNA (ядерного антигена клеточной пролиферации), который, соответственно, является маркером пролиферации клеток [Gao Z, Matsuo H., et al., 2001].

Кроме того, IGF-I является основным фактором, подавляющим процессы апоптоза в большинстве клеток и тканей организма [Wang L. et al., 1998]. Gao Z. и соавт. (2001) продемонстрировали, что IGF-I достоверно повышает содержание белка Bcl-2 в клетках миомы и увеличивает жизнеспособность этих клеток. Кроме того IGF-I ингибирует процессы апоптоза в клетках миомы матки.

В работах ряда ученых отмечается, что IGF-I способен оказывать эстрогеноподобное митогенное действие на клетки миоматозных узлов. Кроме того, IGF-I стимулирует синтез прогестерона и потенцирует его действие на миометрий [Katzenellenbogen B.S. et al, 1990]. Воздействие прогестерона на миометрий достоверно снижает экспрессию мРНК IGF-I в клетках лейомиомы, в то время как, воздействие эстрогенов не влияет на синтез IGF-I в клетках миоматозных узлов. При этом было установлено, что ни прогестерон, ни эстрогены не оказывают влияния на содержание IGF-I в интактном миометрии [Yamada T. et al., 2004].

**Трансформирующий фактор роста - b.** Трансформирующий фактор роста – b (TGFb) относится к семейству цитокинов, которые играют ключевую роль в морфогенезе и росте тканей [Ingman W.V. et al, 2002].

Трансформирующий фактор роста – b оказывает разное влияние на процесс клеточной пролиферации в миоме матки и интактном миометрии. TGFb1 и TGFb3 подавляют синтез ДНК в клетках миометрия, тогда как в клетках лейомиомы TGFb1 не оказывает данного эффекта и, наоборот, в клетках миомы отмечается усиление синтеза ДНК под воздействием TGFb3. Таким образом, данные исследования показали, что протеины семейства TGFb оказывают значительный митогенный эффект на клетки миомы, а, в частности, TGFb3 может значительно ускорить рост миомы [Lee B.S. et al, 2001].

**Тромбоцитарный фактор роста.** Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) считается достаточно мощным митогенным фактором для гладкомышечной мускулатуры и фибробластов. PDGF представляет собой гетеродимер, состоящий из двух цепей: А и В (PDGF-AB) , а также может существовать в форме гомодимера (PDGF-AA and PDGF-BB). PDGF осуществляет свою функцию посредством специфического клеточного рецептора PDGF-R.

В большом количестве исследований сообщается о важной роли тромбоцитарного фактора роста в процессе роста лейомиомы. Было установлено, что в клетках миомы матки PDGF обладает выраженной митогенной активностью, стимулируя синтез ДНК и клеточную пролиферацию [Arici A., Sozen I., 2003]. Barbarisi и соавт. (2001) также доказали, что появление в тканях миометрия антител к PDGF, подавляет митогенную активность клеток миомы. Сходное действие оказывают и вещества, обладающие антиэстрогенными свойствами. Таким образом, они сделали предположение о прямом участии тромбоцитарного фактора роста в росте миомы матки.

Кроме того, в литературе существуют данные о том, что стимулирующий рост миомы эффект трансформирующего фактора роста b1 (TGFb1), также связан с тем, что данный фактор, в низких концентрациях, стимулирует синтез PDGF. Однако, если концентрация TGFb1 в матке достаточно высока, он снижает содержание рецептора к PDGF в тканях миометрия [Arici A., Sozen I., 2003].

**Роль иммунной системы в патогенезе миомы матки.** Иммунная система играет ведущую роль в патогенезе различных патологических состояний организма, в том числе, заболеваний репродуктивной сферы. Это, прежде всего, касается таких проявлений гиперпластического синдрома, как эндометриоз, и в меньшей степени лейомиомы матки [Адамян Л.В., 1997; Сотникова Н.Ю. и соавт., 2004; Ланчинский В.И., Ищенко А.И., 2004; Маржевская А.М. и соавт., 2007]. Процессы регенерации, клеточной дифференцировки и тканевого роста проходят в организме под контролем иммунной системы, регулирующей основные процессы жизнедеятельности клеток: пролиферацию и апоптоз [Татарчук Т.Ф. и соавт., 2003].

Для оценки состояния иммунной системы используется иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) – соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, которое в норме составляет  $2 \pm 0,2$ . При сдвиге этого соотношения влево у пациенток с миомой матки можно говорить о дисбалансе фракций Т-лимфоцитов: Т-хелперов и Т-супрессоров. Исследования иллюстрируют постепенную нормализацию процентного содержания лимфоцитов CD4 у пациенток в постоперационном периоде. Таким образом, правильно подобранное и проведенное хирургическое

лечение миомы матки приводит к норме показатели иммунного статуса у женщин [Буянова С.Н., 2006].

В исследовании Рогожиной И.Е. (2011) приведен сравнительный анализ изменения показателей иммунной системы у женщин с миомой матки, не получавших лечения, и пациенток, которым проводилось органосохраняющее и хирургическое лечение миомы матки: эмболизация маточных артерий и гистерэктомия. Отмечалось статистически достоверное снижение сывороточной концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и  $\gamma$ -ИНФ при миоме матки. Было выявлено, что снижение соотношения  $\gamma$ -ИНФ/ИЛ-4 у пациенток с миомой матки является свидетельством снижения концентрации преимущественно Th-1 фракции лимфоцитов по сравнению с Th-2 лимфоцитами и угнетении в большей степени клеточного иммунитета.

По данным ряда исследователей [Fukunaga M. et al., 2003; Сидорова И.С., Леваков С.А., 2006], существует определенная связь между прогрессированием опухолевого процесса, иммуносупрессией и снижением способности клеток подвергаться апоптозу. По полученным данным отмечается снижение уровня Fas-L, который считается важным маркером апоптоза в популяции клеток. Статистически достоверное уменьшение концентрации Fas-L при миоме матки свидетельствует об угнетении цитотоксического иммунного ответа, за который отвечают Т- и НК-клетки, что способствует прогрессу заболевания и росту опухоли.

Доказано статистически значимое снижение содержания всех Т-лимфоцитов (CD3+CD19-) при исследовании образцов крови и аспирата эндометрия больных с миомой матки и миомой в сочетании с эндометриозом. Снижение концентрации Т-лимфоцитов отмечено преимущественно за счет уменьшения относительного количества Т-хелперов (CD3+CD4+) [Маржевская А.М. и соавт., 2007].

При исследовании концентрации Т- и В-лимфоцитов у пациенток с миомой матки, выявлены значительные изменения показателей у женщин с миомой, развивающейся на фоне хронической ановуляции, сопровождающейся относительной гиперэстрогенией [Буянова С.Н., 2006]. При этом наблюдалось достоверное снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов, в основном за

счет их активированной фракции. Содержание Т-хелперов было снижено на фоне неизменного числа Т-супрессоров. Таким образом, наблюдалось нарушение иммунного баланса в сторону относительного повышения содержания Т-супрессоров, что свидетельствовало об угнетении клеточного иммунитета у пациенток, тенденции к аутоиммунным реакциями, ослаблении контроля за процессом пролиферации клеток.

Стрижаковым А.Н., Давыдовым А.И. и соавт. (2011) было установлено, что эстрогены способны подавлять реакцию Т-лимфоцитов на действие фитогемагглютинаина, уменьшать активность фагоцитоза, естественных киллеров, синтез Т-хелперов и продукцию IgM, что ведет к снижению противоопухолевой защиты и прогрессированию лейомиомы. В экспериментальной работе Буяновой С.Н. (2006) было подтверждено угнетающее действие эстрадиола на синтез Т-хелперов и продукцию иммуноглобулинов класса М, что влияет на снижение эффективности системы противоопухолевой защиты организма, способствуя прогрессивному развитию миомы матки.

В последние годы активно ведутся исследования иммунологического статуса пациенток с быстрорастущей миомой матки. Результаты наблюдений свидетельствуют, что существует два морфологических типа быстрого роста миомы матки: «истинный», связанный с пролиферацией миогенных элементов, и «ложный», за счет нарушения питания узлов, отека, дегенерации опухоли [Савицкий Г.А., 2003]. Результаты наблюдений Малышкиной А.И. (2005) за пациентками с различным характером быстрого роста миомы матки свидетельствуют о том, что иммунными маркерами «истинного» роста миомы матки на системном уровне являются следующие показатели: уменьшение продукции Т-лимфоцитов с цитотоксической активностью (CD8+) и резкое нарастание CD38+позитивных Т-лимфоцитов. При «ложном» росте миомы матки имеет место повышенная продукция естественных киллеров (CD16+), что, вероятно, связано с наличием воспалительного процесса и дегенеративных изменений в опухоли.

Имеются данные о снижении сывороточного содержания sHLA-I в 3,0 раза в сравнении с нормой у женщин с миомой матки. Снижение концентрации

растворимых молекул HLA-I, наблюдаемое при миоме матки, может являться механизмом, угнетающим проапоптотическое действие иммунорегуляторных факторов и приводящим к сохранению популяции цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов и CD16+ натуральных киллеров, что, возможно, контролирует вероятность малигнизации миомы матки [Янченко О.С. и соавт., 2008].

По данным ряда исследований, истинный рост миомы матки сопровождается угнетением всех звеньев иммунной системы. Выявляется снижение общего количества лейкоцитов, активности ЕК-клеток, концентрации фагоцитов, сдвиг иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) влево, сопровождающийся увеличением количества Т-супрессоров и снижением числа Т-хелперов [Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 2011].

Изучение особенностей системного и местного иммунного ответа у женщин с миомой матки в зависимости от темпа и типа роста опухоли [Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю. и соавт., 2011] позволило установить, что практически в 100% случаев пациентки с миомой матки имели в анамнезе частые острые респираторные инфекции, хронические воспалительные заболевания органов малого таза. У женщин с быстрым ростом опухоли была выявлена достоверно более высокая частота встречаемости хронического назолабиального герпеса и хронического сальпингита, в отличие от пациенток с миомой матки со стабильными размерами. Определение вирусоспецифических антител к вирусу Эпштейна-Барра позволило установить, что при миоме матки, как быстрорастущей, так и со стабильными размерами, у пациенток значительно чаще выявлялись антитела IgM и IgG-ЕА к данному возбудителю, чем в общей популяции. Кроме того, у женщин с миомой матки, в эндометрии также достоверно чаще определялись IgM антитела к вирусу Эпштейна-Барра.

С помощью ПЦР-диагностики в миоматозных узлах были выявлены фрагменты ДНК хламидий, микоплазм и уреоплазм, в некоторых случаях была выявлена микст-инфекция. На фоне хронического воспаления и явлений хронического эндомиометрита вокруг воспалительных очагов формировались зачатки миоматозных узлов [Тихомиров А.Л., 2006]. Вместе с тем, иммунные

нарушения у пациенток с миомой матки сопровождались повышением в сыворотке крови уровня  $TGF\beta 2$  и повышенным содержанием  $CD16^+$  ЕК, активированных  $CD25^+$ ,  $HLA-DR^+$  лимфоцитов,  $TLR4^+$  моноцитов и нейтрофилов,  $IL1\beta^+$  и  $IL8^+$  моноцитов. Быстрый рост миомы матки сопровождался повышением концентрации bFGF в сыворотке крови, увеличением синтеза  $IL12$  и  $IFN\gamma$  периферическими моноцитами, а также  $IL1\beta$ ,  $IL8$ ,  $IL12$  и  $IFN\gamma$  – эндометриальными макрофагами, и усилением продукции  $IL8$  и  $TGF\beta 2$ , как в эндометрии, так и в миоматозном узле. Кроме того, у пациенток с быстрорастущей миомой матки было отмечено повышение активности регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) на системном и местном уровне и увеличение сывороточного содержания «неклассически активированных» M1-фагоцитов.

Малышкиной А.И. и соавт. (2011) выявлено, что иммунологическими маркерами «истинного» типа роста миомы матки являются такие показатели, как повышение сывороточного содержания bFGF и  $TGF\beta 2$ , увеличение уровня  $CD16^+$  эндометриальных лимфоцитов, снижение НСТ-активности эндометриальных макрофагов и повышенный уровень синтеза  $IL8$  и  $TGF\beta 2$  в ткани миомы. Быстрому росту опухоли способствовал и низкий иммунный ответ перитонеальных макрофагов, что является причиной нарушения своевременного клиренса трансформированных клеток на местном уровне. При изучении параметров активации лимфоцитов перитонеальной жидкости у пациенток с быстрорастущей миомой матки было выявлено более низкое содержание активированных Т-хелперов с фенотипом  $CD25^+$  и Т-лимфоцитов, экспрессирующих  $HLA DR$  молекулы, т.е. отличительной иммунологической особенностью быстрорастущей миомы матки является снижение активации Т-хелперов, по сравнению с миомой матки стабильных размеров.

Таким образом, вопросы этиологии и патогенеза миомы матки остаются до конца неизученными, что требует продолжения дальнейших исследований в этом направлении.

## 1.2 Методы лечения миомы матки

В медицинских сообществах разных стран мира приняты различные тактические алгоритмы лечения миомы матки. Общепринято мнение, что только гистерэктомия является единственным методом лечения миомы матки с практически 100% эффективностью. Все остальные методы лечения не исключают рецидива опухоли [ACOG practice bulletin, 2008].

Немецкие ученые А. Zimmermann и D. Bernuit (2012) из Берлинского медицинского университета Charité провели ретроспективный анализ тактики ведения пациенток с миомой матки в разных странах мира. В исследование было включено 21746 женщин. Наибольшее количество женщин получавших тот или иной вид терапии по поводу миомы матки было выявлено в Бразилии – 55,8%, меньше в США – 52,1% и Италии – 39,4%, и наименьшее количество пациенток, получавших лечение по поводу миомы матки, оказалось в Германии – 18,5%.

В большинстве стран мира отдается предпочтение хирургическому лечению миомы матки (от 68,5% в США до 54,0% в Италии). Исключением является Бразилия, где только 47,7% пациенток подвергаются хирургическому лечению по поводу миомы матки, остальные лечатся консервативно. Среди методов хирургического лечения миомы матки, лидирующие позиции занимает гистерэктомия. Наибольшая частота гистерэктомий по поводу миомы матки зарегистрирована в США 29,1%, далее следуют Германия 21,8% и Великобритания 19,1%. Наименьшее число гистерэктомий по поводу миомы матки зарегистрировано в Италии - 5,1%.

В России, по данным Волкова В. Г. (2011) показания к активному хирургическому лечению по поводу миомы матки возникают в среднем в возрасте  $44,4 \pm 0,29$  года.

Однако гистерэктомия приводит к выраженным побочным эффектам, к которым относится не только потеря репродуктивной и менструальной функции женщины, но и выраженные нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой

системе, значительные вегетососудистые и психоэмоциональные сдвиги [Подзолкова Н.М. и соавт., 2004], урогенитальные расстройства вследствие пролапса гениталий [Marchionni M. и соавт., 2000], приводящие в итоге к снижению качества жизни женщин, подвергшихся данной операции [Лапотко М.Л., 2010].

В настоящее время широкое распространение получил термин «постгистерэктомический синдром», при котором у женщин с сохраненными одним или обоими яичниками наблюдаются признаки гипоэстрогении, гипергонадотропинемии, снижения кровотока в яичниках и, как следствие, климактерического синдрома [Краснопольский В.И., Рубченко Т.И., 1998; Доброхотова Ю.Э., 2000]. Ряд исследований свидетельствует о том, что гистерэктомия с сохранением яичников в репродуктивном возрасте сокращает средний возраст наступления менопаузы у женщин на 4–5 лет, т.е. до 44–45 лет [Линева О.И., Глухова М.В., 2007; Спиридонова Н.В., 2013]. Выявлена достоверная корреляция с возрастом: чем в более молодом возрасте выполняется гистерэктомия, тем раньше возникает снижение уровня половых гормонов [Ahn E.H. и соавт., 2002].

О данной проблеме, как нельзя более точно высказался А.Н. Стрижаков (2000): «Гистерэктомия, избавляя женщину от одних жалоб, приводит к ухудшению качества жизни, ввиду уже иных причин». В связи с этим вопрос об органосохраняющих хирургических методах лечения миомы матки в настоящее время как нельзя более актуален.

**Органосохраняющие хирургические методы лечения миомы матки.** В последние десятилетия наметилась четкая тенденция к проведению преимущественно органосохраняющих операций по поводу миомы матки, особенно у женщин репродуктивного возраста в виде консервативной миомэктомии [Manyonda I. et al., 2004]. Большую популярность получили новые малоинвазивные технологии – эмболизация маточных артерий и фокусированная ультразвуковая абляция миоматозных узлов под контролем МРТ [Самойлова Т.Е., 2012]. В таких странах, как Италия и Франция, консервативная миомэктомия

лапаратомным, либо лапараскопическим доступом, является лидирующим по частоте встречаемости методом лечения миомы матки (21,6% и 35,9%, соответственно) [Zimmermann A., Bernuit D. et al., 2012].

Основная целью консервативной миомэктомии является возможность реализации пациенткой репродуктивной функции после проведенного лечения. Доказано, что миомэктомия позволяет увеличить частоту наступления и вынашивания беременности у пациенток с нарушением генеративной функции при миоме матки [Pritts E.A., 2001]. Тем не менее, до настоящего времени остается достаточное количество спорных и нерешенных вопросов по выбору операционного доступа, техники операции, используемого шовного материала с целью обеспечения наилучших условий для формирования полноценного рубца на матке [Краснопольский В.И. и соавт., 2005; Петракова С.А., Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В., 2009].

Несмотря на то, что продолжительность операции при лапараскопическом доступе несколько больше, чем при лапаратомии, время реабилитации пациенток после лапараскопической операции гораздо короче [Seinera P и соавт., 1997]. Среди прочих преимуществ лапараскопической миомэктомии можно отметить отсутствие разреза на передней брюшной стенке и более низкий объем интраоперационной кровопотери [Климанов А.Ю., 2012].

Учитывая, что в основном консервативная миомэктомия выполняется чаще женщинам, желающим впоследствии реализовать свою репродуктивную функцию, основные опасения по поводу лапараскопического доступа при консервативной миомэктомии, связаны с возможностью качественного ушивания ложа узла. Не редки случаи разрыва матки по рубцу после лапараскопической миомэктомии и во время беременности [Стрижаков А.Н., 2007]. Риск разрыва матки в родах по рубцу после лапараскопической миомэктомии достигает 1% [Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 2001].

Вопрос о лапараскопическом доступе при выполнении миомэктомии различной локализации остается дискуссионным до настоящего времени. Так, академиком Г.М. Савельевой на форуме «Мать и дитя» (2007) было

предложено отказаться от лапароскопического доступа при выполнении миомэктомии любой локализации. По мнению ряда авторов, лапароскопический доступ не позволяет ушить матку настолько качественно, чтобы впоследствии сформировался полноценный рубец, в связи с тем, что при этом используются высокие энергии, вызывающие ожог миометрия, что препятствует нормальному заживлению тканей. Кроме того техника наложения двухрядного шва, способствующего полноценной регенерации матки после удаления интерстициальных миоматозных узлов, достаточно сложна [Корсак В.С. и соавт., 2005].

Тем не менее, по мнению Стрижаков А.Н. (2011), лапароскопическая миомэктомия вполне оправдана при наличии субсерозных узлов на ножке или на неглубоком широком основании. Лапароскопическую миомэктомию при множественной миоме, больших размерах опухоли, преимущественно межмышечной локализации автор относит к операциям высокой сложности, часто сопровождающимся осложнениями.

Одним из наиболее распространенных опасений, связанных с консервативной миомэктомией, выполненной лапаратомным доступом, является развитие послеоперационных спаек, что представляет собой решающе важный аргумент для женщин, планирующих беременность и тем более страдающих бесплодием. Однако частота возникновения спаек после лапаратомной миомэктомии не всегда имеет значимые отличия от операций, выполненных лапароскопическим доступом. Так, например, по данным American College of Obstetricians and Gynecologists (2000), частота возникновения спаек после лапароскопической миомэктомии составляет 60%.

Важную роль в выборе доступа для миомэктомии является размер миомы. С появлением морцелляторов стало возможным удалять лапароскопически даже крупные узлы, однако при этом существует опасность повреждения смежных органов. Кроме того, существует хоть и достаточно низкий (1%), риск возникновения интраоперационных осложнений при миомэктомии, которые, могут потребовать выполнения незапланированной гистерэктомии. По мнению

ACOG (2008), по мере увеличения размеров лейомиомы также повышается и кровопотеря во время операции, и частота гемотрансфузий.

По рекомендациям Канадского Общества Акушеров-гинекологов (2003) стоит выбрать лапаротомию при размерах миомы более 5-8см, множественной миоме матки или глубоко расположенных интрамуральных узлах. В качестве компромиссного варианта предлагается лапараскопически – ассистированная миомэктомия, когда энуклеация миоматозного узла производится лапараскопически, удаление опухоли через мини-лапаратомный разрез и ушивание дефекта маточной стенки также через лапаратомный разрез.

Еще одним спорным моментом в целесообразности применения такого метода лечения миомы матки, как консервативная миомэктомия, является высокая частота рецидива опухоли. По данным Канадского общества акушеров-гинекологов, рецидив миомы матки возникает у 33% пациенток в течение 27 месяцев после миомэктомии. По данным Nezhat F.R. и соавт. (1998) существует 33% вероятность рецидива опухоли после лапараскопической миомэктомии. Хотя по данным А.Н. Стрижакова (2010) данный риск гораздо ниже и не превышает 6%, при общей частоте послеоперационных осложнений при миомэктомии 7,7-12,7%, что выше, чем при радикальных операциях. По данным Hanafi M. (2005) частота рецидивов после консервативных операций варьирует в достаточно широком диапазоне и колеблется от 2,9 до 51% . Существует прямая зависимость между вероятностью рецидива миомы и тщательностью удаления всех имеющихся миоматозных узлов [Fauconnier A., 2000].

**Эмболизация маточных артерий.** Свою историю эмболизация сосудов отсчитывает с 1904 года, когда Dawbain впервые описал результаты проведенной инъекции парафина в наружную сонную артерию с целью предоперационной подготовки двум больным с опухолевидными образованиями шеи и головы [Адамян Л.В. и соавт. 2005]. Позже стали появляться сообщения об использовании эмболизации в практике сосудистой хирургии для остановки кровотечений различной природы, при лечении новообразований и артериовенозных мальформаций [Itkin M. et al., 2002; Reidy J., 2003].

В гинекологии эмболизация маточных артерий нашла применение в 1970 г. [Andrews T.R., 2001], когда S. Smith использовал ее с целью остановки кровотечения в послеоперационном периоде, хотя первые публикации об этом появились в литературе только с 1979 г. [Vashisht A., 2000; Roberts P. D., 2001; Reidy J., 2003]. Эмболизация маточных артерий используется при неэффективности консервативных мероприятий для остановки кровотечений в послеродовом периоде, при пузырьном заносе, после оперативного лечения (кесарево сечение, гистерэктомия, миомэктомия) [Oliver J. A. et al., 1979; Martin J.N. et al., 1990; Suresh Vedantham et al., 1997; Ермолов А.С. и соавт., 2003].

Во Франции эмболизация маточных артерий впервые была использована в качестве метода лечения миомы матки в 1994 году, когда ее впервые применил Jacques Ravina с целью профилактики интраоперационной кровопотери при последующей консервативной миомэктомии [Ravina J.H., 1995]. Позже в клинической практике эмболизация маточных артерий применялась в качестве альтернативы хирургическому лечению сначала у больных с крайне высоким операционным риском, а затем метод нашел более широкое применение и среди прочих категорий пациентов [Gordon C.H. et al., 2001.; Itkin M. et al., 2002]. В последние годы эмболизация маточных артерий находит все более широкое применение в клинической практике, и в настоящее время количество выполняемых ЭМА по данным литературы ежегодно растет во всех странах мира и достигает 100 тысяч в год.

В России эмболизация впервые была произведена в начале 80-х годов XX века в гинекологическом отделении Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН совместно со специалистами Института хирургии им. А.В. Вишневского у пациентки с массивным кровотечением в послеродовом периоде. В дальнейшем эмболизация практиковалась у пациенток с ангиодисплазиями таза.

Большинство авторов [Janney Smith S., 2000; Pelage J.-P. et al., 2000; Pron G. et al., 2003], к показаниям к эмболизации маточных артерий относят субмукозное или интерстициальное расположение миоматозного узла; размеры миоматозного

узла более 2 см; неэффективность консервативного лечения, настойчивое желание женщины сохранить матку по своим или религиозным убеждениям; противопоказания к общему наркозу и (или) оперативному лечению.

По мнению Г.М. Савельевой и соавт. (2005) показанием к эмболизации маточных артерий могут служить следующие клинические симптомы миомы матки: менометроррагия, анемизирующая больную; большие размеры миомы; нарушение функции соседних органов с развитием дизурических явлений; болевой синдром; диспареуния.

А.Л. Тихомиров (2006) в своей клинической классификации предлагает выполнять эмболизацию маточных артерий женщинам с множественной миомой матки со средними размерами доминантного узла, миомой матки больших размеров (более 6 см.), и как альтернативный метод лечения субмукозной миомой матки. Однако перечисленные показания относятся к группе женщин, уже не находящихся в репродуктивном возрасте, либо не планирующих в дальнейшем беременность [Целкович Л.С. и соавт., 2014].

Данные о влиянии эмболизации маточных артерий на последующую реализацию женщиной своей репродуктивной функции в мировой научной литературе весьма противоречивы. Акушеры-гинекологи практически всех развитых странах мира с осторожностью рекомендуют эмболизацию маточных артерий в качестве метода лечения миомы матки женщинам, которые планируют беременность, и настоятельно рекомендуют всесторонне информировать женщин о том, что пока накоплено не так много сведений о влиянии данного вмешательства на фертильность женщины [ACOG practice bulletin, 2008].

Одним из первых мультицентровых исследований, посвященных влиянию эмболизации маточных артерий на репродуктивную функцию женщин, было проведено в Онтарио и охватывало 555 женщин, которым проводилась эмболотерапия по поводу симптомной миомы матки за период 1998–2000 гг., причем 164 (30%) из исследованных пациенток планировали беременность. Из планировавших беременность женщин забеременели 17 (10%), причем 2 из них дважды, и лишь 1 беременность была индуцированной, все остальные

беременности наступили самопроизвольно. 14 беременностей закончились рождением живых детей [Pron G. et al., 2003].

Goldberg et al. (2002) изучили течение 34 беременностей, наступивших после эмболизации маточных артерий. При этом самопроизвольные выкидыши на малых сроках были зарегистрированы в 32% случаев. Среди осложнений беременности одинаково часто встречались преждевременные роды и предлежание плаценты – в 22% случаев. Большинство женщин были родоразрешены посредством кесарева сечения (65%), причем отмечалась достаточно высокая частота встречаемости кровотечений в послеродовом периоде – 9%.

M.Mara et al. (2008) также сравнили исходы 58 эмболизаций маточных артерий и 63 консервативных миомэктомий. При этом планировали беременность 26 женщин, перенесших эмболизацию, и 40 пациенток, перенесших миомэктомию, соответственно. После миомэктомии частота наступления беременности была выше, чем после эмболизации. Несмотря на то, что акушерские и перинатальные исходы были одинаково благоприятными в обеих группах, частота родов была значительно выше в группе пациенток, перенесших миомэктомию, чем у пациенток после эмболизации маточных артерий.

Воздействие эмболизации маточных артерий на возможность реализации пациентками своей репродуктивной функции по результатам еще более позднего исследования, выполненного K. Firouznia и соавт. (2009), более благоприятно. В исследовании участвовали 102 женщины, которым проводилась эмболизация маточных артерий по поводу миомы матки, причем 23 из них (22,5%) планировали беременность. Впоследствии забеременели 14 из 23 женщин (61%), причем 9 из них были первородящими.

В ходе исследования, выполненного NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) (2010), было произведено сравнение возможности реализации репродуктивной функции женщинами, перенесшими ЭМА и миомэктомию. При этом было выявлено, что после консервативной миомэктомии забеременело 78% пациенток, тогда как после эмболотерапии лишь 50%. Исходы беременностей

после миомэктомии были также более благоприятными: прерывание беременности было зарегистрировано в 23% случаев, по сравнению с 64% случаев самопроизвольных выкидышей и невынашивания после ЭМА.

Данные последних исследований о влиянии эмболизации маточных артерий на функцию яичников и эндометрия с точки зрения сохранения фертильности и качества жизни пациенток весьма противоречивы [Ариничева А.В. ,2006]. G. Tgriano и соавт. (2004) получили данные об отсутствии влияния эмболотерапии на уровень ФСГ, эстрадиола, количества антральных фолликулов и объем яичников у женщин фертильного возраста, что подтвердили результаты обследования группы пациенток в возрасте 33-39 лет, с исходным уровнем ФСГ <10 mIU/mL на третий день менструального цикла. Аналогичные результаты были получены А. Ahmad et al. (2002), которые установили, что эмболизация маточных артерий не оказывает влияния на нормально функционирующие яичники у пациенток репродуктивного возраста.

Nealey et al. (2004) была дана оценка влияния эмболизации маточных артерий на овариальную функцию женщин пременопаузального возраста, в исследовании участвовало 68 пациенток (средний возраст 44.9+/-3.8 лет), которым была выполнена ЭМА по поводу миомы матки. Достоверно значимого изменения уровня ФСГ у исследуемой группы женщин установлено не было: уровень ФСГ до операции составил 8.9 +/- 0.7 IU/L, а через 6 месяцев после ЭМА: 9.9 +/- 1.0 IU/L. J. B. Spies et al. (2001) в своем исследовании получил несколько другие данные. В большинстве случаев функция яичников у пациенток, оцениваемая по базальному уровню ФСГ, после эмболизации маточных артерий не претерпела изменений, однако через 6 месяцев отмечалось повышение уровня ФСГ у семи женщин в возрасте 45–50 лет. У четверых (15% пациенток старше 44 лет) уровни ФСГ были на уровне более чем до 20 мЕд/мл, т.е. соответствовали показателям перименопаузального периода. Данные ряда исследований, свидетельствуют о том, что угнетение функции яичников после эмболизации маточных артерий затрагивает, главным образом, женщин старше 45 лет [Chrisman H.B. et al., 2000].

В ряде исследований представлены факты полного выключения яичников после эмболизации маточных артерий, вплоть до наступления преждевременной менопаузы [Chrisman H.B. et al., 2000; Tulandi et al., 2007]. Встречается информация о преходящем выключении функции яичников после применения эмболотерапии [Amato and Roberts, 2001; Messina M.L., et al., 2002]. Истинная распространенность наступления преждевременной менопаузы и угнетения функции яичников после эмболизации маточных артерий на сегодняшний день неизвестна, но по данным Goodwin и соавт. (1999) она составляет  $< 2\%$ . По данным Hehenkamp W.J. и соавт (2007) после эмболизации маточных артерий нарушение функции яичников происходит из-за прохождения эмболизирующих частиц через анастомозы между маточными и яичниковыми артериями, что вызывает гипоксическое поражение яичников и некроз ткани. Гистопатологоанатомическое исследование яичниковой ткани после эмболизации маточных артерий подтвердило присутствие эмболизирующих частиц в исследуемом материале. Кроме того, по данным ультразвукового исследования, у значительного числа пациенток было выявлено прекращение овариального кровоснабжения непосредственно после вмешательства [Payne et al., 2002].

Таким образом, при лечении женщин, планирующих в дальнейшем беременность, с использованием метода эмболизации маточных артерий, необходимо помнить о возможном риске снижения овариального резерва [Andrews R.T. et al., 2001].

Hehenkamp W.J. и соавт. (2007) был проведен сравнительный анализ влияния эмболизации маточных артерий и гистерэктомии на функцию яичников в двух группах женщин, перенесших вышеперечисленные вмешательства. Определение гормонального статуса после лечения показало, что уровни антимюллерова гормона (АМН) были значительно снижены в течение всего периода наблюдения только в группе эмболизации маточных артерий, по сравнению с ожидаемым снижением данного гормона соответственно возрасту.

Особенности гистероскопической картины у пациенток репродуктивного возраста после эмболизации маточных артерий представлены в исследовании

M. Mara et al. (2007). Только в 37% случаев была выявлена нормальная гистероскопическая картина. Структура обнаруженной при гистероскопии патологии распределилась следующим образом: в 28% случаев обнаружена деформация полости матки миоматозным узлом, внутриматочные синехии были выявлены у 14% женщин, фистула между полостью матки и миоматозным узлом у 10% пациенток. При этом необходимо отметить, что при гистологическом исследовании функционирующий эндометрий был выявлен у 90% пациенток.

Однако некоторые последние исследования состояния органов репродуктивной системы после эмболизации маточных артерий показали прямо противоположные результаты. Башмакова Н.В. и соавт. (2012) провели исследование рецепторного статуса и пролиферативной активности эндометрия у 40 пациенток репродуктивного возраста, которым была выполнена эмболизация маточных артерий по поводу миомы матки. Учеными оценивалась экспрессия альфа-эстрогеновых рецепторов (ЭР), прогестероновых рецепторов (ПР) и маркера пролиферации Ki-67 в эпителии желез и клетках стромы эндометрия. При этом у всех пациенток, перенесших эмболизацию маточных артерий, был найден эндометрий фазы пролиферации без дополнительной гормональной коррекции. При гистологической оценке эндометрия какой-либо морфологической патологии выявлено не было, более того отмечалась тенденция к нормализации иммуногистохимических показателей в группе пациенток, у которых до операции отмечались различные виды патологии эндометрия.

Исследования D.M. Novsepien et al. (2006) в группах женщин, которым проводились эмболизация маточных артерий, консервативная миомэктомия и гистерэктомия, позволили дать сравнительную оценку влияния различных методов лечения на функцию яичников у женщин репродуктивного возраста. Из 55 пациенток 33 перенесли эмболизацию маточных артерий, 7 – миомэктомию и 15 – гистерэктомию. До операции на третий день менструального цикла определялись уровни ФСГ и эстрадиола в сыворотке крови и эти же исследования повторялись через 1, 3 и 6 месяцев после проведенной операции. Статистически

значимой разницы между тремя группами женщин с разными видами вмешательства по уровню ФСГ через 1, 3 и 6 месяцев выявлено не было.

Интересное исследование, ставшее основой кандидатской диссертации, было выполнено Ариничевой А.В. (2006). Автором дана оценка влияния эмболизации маточных артерий на овариальную функцию у женщин фертильного возраста с миомой матки. Была выявлена зависимость между локализацией миоматозных узлов, подвергавшихся эмболизации, и дальнейшей функцией яичников и эндометрия.

В настоящее время вопрос о выборе в качестве метода лечения миомы матки эмболизации маточных артерий женщинам репродуктивного возраста, планирующим беременность, остается дискуссионным. Необходимо отметить, что по данным SIR [Society of Interventional Radiology, 2003] эмболизация маточных артерий примерно в 2% случаев может привести к бесплодию, в связи с чем, SIR не рекомендует проведение эмболизации маточных артерий пациенткам с миомой матки, имеющим репродуктивные планы.

Несмотря на крайне низкий риск малигнизации миоматозных узлов (менее 1%), в литературе есть указания на эмболизацию недиагностированной саркомы матки [Mehta Н. и соавт., 2002; Parker W. и соавт., 2002]. До настоящего времени отсутствуют достоверные УЗИ признаки саркомы матки. Г.М. Савельева и соавт. (2005) в своем исследовании не рекомендуют выполнение эмболизации маточных артерий пациенткам с быстрым ростом миомы, а также с эхографическими параметрами, которые могли быть свойственны саркоме матки. Ультразвуковыми признаками саркомы считаются: неоднородная эхоструктура узлов в миометрии, высокие показатели скорости артериального кровотока в узлах ( $V_{max} \geq 0,40 \text{ см}^3/\text{с}$ ), а также низкие значения индекса резистентности ( $IP \leq 0,40 \text{ см}^3/\text{с}$ ) [Линева О.И. и соавт., 2002]. Саркома матки имеет характерный дихотомический тип кровоснабжения, который препятствует выполнению эффективной эмболизации.

Средние показатели уменьшения размеров миомы матки спустя 6 месяцев после эмболизации маточных артерий составляют 31-59% [Goodwin SC и соавт., 2001], и 37-58% спустя 1 год после вмешательства [Worthington-Kirsch RL

и соавт., 1998]. Необходимо отметить, что процент клинических неудач эмболизации маточных артерий по данным иностранной литературы не высок и варьирует от 6% [Walker WJ, Pelage JP. 2002] до 19% [Goodwin SC, McLucas B et al., 1999]. По данным Gabriel-Cox K. et al. (2007), в отдаленном периоде после ЭМА радикальной операции, сопровождающейся потерей органа, удалось избежать более 80% пациенток.

Научные работы, посвященные сравнению клинической эффективности консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий, немногочисленны и противоречивы [Panagiotopoulou N. et al, 2014; Девятова Е.А., Цатурова К.А. и соавт., 2015], поэтому следует продолжить дальнейшие исследования в этом направлении.

### **1.3 Естественные (физиологические) аутоантитела и регуляция гомеостаза**

Наличие естественных (физиологических) аутоантител в организме человека впервые было обнаружено М. Безредко более 100 лет назад [Besredka M., 1901]. Однако активно изучение свойств естественных аутоантител началось лишь в последние десятилетия [Полетаев А.Б., 2010].

В 1974 Н. Ерне разработал сетевую теорию, заключающуюся в том, что иммунная система человека способна продуцировать антитела к различным антигенам собственного организма, т.е. естественные аутоантитела [Jerne N.K., 1974]. В 80–90 годах прошлого столетия были получены экспериментальные подтверждения присутствия в сыворотке крови здоровых людей множества видов аутоантител к гормонам, рецепторам, компонентам межклеточного матрикса, белкам цитоскелета, ДНК, гистонам, различным ферментам, молекулам HLA и другим эндогенным соединениям [Полетаев А.Б., 1995]. Приводимые в литературе данные косвенно свидетельствуют о том, что в организме человека

присутствуют аутоантитела к различным аутоантигенам, они могут быть выявлены при помощи соответствующих методов лабораторной диагностики.

Было установлено, что синтез аутоантител генетически запрограммирован. Этим объясняется факт того, что, в отличие от строго индивидуальных наборов антител к чужеродным антигенам, составы которых определяется генотипом, состав аутоантител является идентичным у всех здоровых людей различного возраста и пола, и формируется он во внутриутробном периоде [Lacroix-Desmazes S. et al., 2002].

По мнению А. Coutinho (1995), естественные аутореактивные В-лимфоциты формируют регулируемую функциональную сеть, основной целью которой является поддержание оптимального уровня синтеза большого количества различных аутоантител. При помощи данного явления имеет место поддержание состояния гомеостаза между различными аутоантителами, которые в комплексе создают систему «Иммункулуса» в организме.

Согласно вышеперечисленным теориям, одной из основных функций иммунной системы является регуляция процессов апоптоза. Для этих целей ею был создан определенный механизм распознавания продуктов, подлежащих апоптозу, с помощью молекулярных меток, прикрепляющихся к ним. В качестве таких маркеров выступают естественные аутоантитела. Для связывания с ними макрофаги производят и экспрессируют на своей поверхности множество рецепторов. Связывание антител становится возможным, если они находятся в связанном состоянии со специфическими антигенами, а макрофаги поглощают эти антигены, предварительно помеченные антителом [Пальцев М.А. и соавт., 2010].

Интенсивность продукции антител находится в прямой зависимости от содержания антигенов, доступных для распознавания. В норме у всех здоровых людей интенсивность процессов апоптоза и регенерации клеток примерно идентична, что и обуславливает примерно одинаковые темпы продукции аутоантител [Ponomarenko N.A., 2005; Богатырева И., 2008].

В отличие от условий физиологической нормы, при развитии любого патологического процесса, происходит изменение интенсивности продукции соответствующих аутоантител, из-за возникновения патологических изменений в органах и тканях происходит стимуляция процессов апоптоза. По принципу обратной связи изменение динамики поступления в кровь аутоантигенов сопровождается вторичной реакцией иммунной системы в виде гипер- или гипопродукции специфических аутоантител. Целью данных аутоиммунных реакций является восстановление гомеостаза за счет стимуляции катаболических и регенерационных процессов [Полетаев А.Б., 2008; Zaichik A. S.,2008]. По данным Belogurov A.A. (2008), подобные изменения аутоиммунитета являются биомаркерами развития хронического заболевания, а количественная оценка продукции специфических аутоантител позволяет судить о формировании картины формирующейся или уже развившейся патологии.

Если при оценке уровня содержания аутоантител в сыворотке крови обнаруживаются стойкие длительные изменения, это должно рассматриваться как признак возможного формирования в соответствующей ткани или органе патологического процесса независимо от того, имеются ли на момент обследования его клинические проявления [Пальцев М.А. и соавт., 2010].

Данные представленных научных исследований нашли свое применение в клинической практике.

В исследованиях A.L. Notkins (2007) продемонстрировано, что при наличии в сыворотке крови избытка аутоантител к цитруллин ассоциированному полипептиду и нативным нуклеогистонам, вероятность развития ревматоидного артрита в ближайшие 10 лет близка к 100%. Повышение продукции антител к одному из эндогенных регуляторов апоптоза – белку p53 – является надежным онкомаркером и выявляется задолго до формирования злокачественного образования в соответствующей ткани или органе [Tan E.M. 2001].

В обзоре И. Винокурова и соавт. (2010), приводятся данные, где описываются перспективы применения биомаркеров (в том числе специфических антител) в ранней диагностике аневризм крупных сосудов. В исследованиях, посвященных

современным аспектам медицинской абзимологии, представлены перспективы использования каталитических антител (абзимов) в доклинической диагностике аутоиммунных заболеваний [Наумова Т.Е., 2003].

### **Применение метода «ЭЛИ-Тест» в клинической практике**

#### **Аутоантитела в диагностике и лечении сахарного диабета.**

По данным литературы [Bendtzen et al., 1990] специфические антиинсулиновые аутоантитела, обеспечивающие транспортно-протекторные функции по отношению к инсулину, являются нормальным компонентом сыворотки крови любого здорового человека. По мнению Гнеденко Б.Б. (2001), физиологическая концентрация данных аутоантител должна составлять 1-5 мкг/мл. Но Полетаев А.Б. и соавт. (1998) отмечают, что у большинства пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом типа 1 (СД-1), содержание антиинсулиновых ауто-АТ класса IgG в сыворотке периодически или постоянно аномально превышает показатели нормы и зависит от степени компенсированности заболевания.

Повышение продукции антиинсулиновых ауто-антител, играет значимую роль в патогенезе сахарного диабета 1 типа. Известно, что разрушение бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы является клеточно-опосредуемым иммунопатологическим процессом. При данном патологическом состоянии повышение титров ауто-антител к ряду антигенов поджелудочной железы (инсулину, проинсулину, глутаматдекарбоксилазе и др.), как правило, определяется до клинического проявления заболевания, что позволяет использовать тесты на сывороточную концентрацию данных ауто-антител в качестве биомаркеров повышенного риска развития и диагностики формирующегося сахарного диабета 1 типа на доклиническом этапе [Colman P.G. et al., 1998]. Динамика нарастания титров антиинсулиновых ауто-антител в стадии предиабета имеет прямую зависимость со скоростью клинической манифестации данного заболевания [Dotta F., Eisenbarth G.S., 1989]. Полученные данные свидетельствуют о прямом участии аутоантител к бета-клеткам островков Лангерганса поджелудочной железы в стимуляции процессов апоптоза данных клеток. Избыток аутоантител к инсулину

и другим антигенам поджелудочной железы свидетельствует о ее аутоиммунной деструкции путем активации тканевых макрофагов и естественных киллеров (NK), поверхность которых имеет большое количество высокоспецифичных рецепторов (FcγRI и FcγRIII) для связывания антител класса IgG.

Полетаевым А.Б. и соавт. (1998) обнаружен феномен перекрестной реактивности фракции поликлональных антиинсулиновых аутоантител у больных сахарным диабетом 1 типа с фактором роста нервов (ФРН). ФРН активирует рост симпатических нервных волокон и обеспечивает работу периферической симпатической нервной системы. Избыточное связывание ФРН перекрестно реагирующими антиинсулиновыми аутоантителами (ауто-АТ) ведет к дефициту в организме этого важнейшего фактора роста нервной ткани. Выявлена взаимосвязь между данным патологическим процессом и развитием диабетической полинейропатии, диабетической ангиопатии, нарушением симпатической регуляции сердечной деятельности [Julu, 1993].

В исследованиях Ключник Т.П. (1997) установлено, что фактор роста нервов играет важную роль в процессах нормального функционирования периферической симпатической нервной системы, а также деятельности ключевых отделов центральной нервной системы - холинергических нейронов базальных ганглиев переднего мозга. Избыточное связывание ФРН может вызывать психические нарушения у больных сахарным диабетом 1 типа (СД-1), частота встречаемости и степень выраженности которых достоверно коррелируют с нарастанием титров антиинсулиновых антител (АТ) [Wolk et al., 1993].

Возрастание синтеза антиинсулиновых ауто-АТ приводит к вторичной стимуляции продукции антиидиотипических «анти-антител» (АИАТ). АИАТ связываясь с инсулиновыми рецепторами, блокируют их, приводя к инсулинорезистентности, что в итоге становится причиной генерализованных нарушений метаболизма [Полетаев А.Б., 2013].

Результаты ряда исследований подтверждают важную роль антиинсулин – рецепторных АИАТ в формировании инсулинорезистентности (Rochet N. et al., 1989), что может служить одним из этиологических факторов возникновения

инсулинонезависимого сахарного диабета второго типа (СД-2). Гипопродукция антител к рецепторам инсулина у больных сахарным диабетом второго типа обычно свидетельствует о клинической ремиссии заболевания [Toyota et al., 1982].

Повышение уровня ауто-АТ к инсулиновым рецепторам выявляется практически в 100% случаев у больных с метаболическим синдромом и СД-2 в первые 2 года возникновения заболевания. У пациентов, больных СД-2, у которых с момента постановки диагноза прошло более трех лет, гиперпродукция ауто-АТ к инсулиновым рецепторам отмечается лишь в 50% случаев [Полетаев А.Б., 2013]. Это связано с постепенным прекращением избыточного синтеза инсулиновых рецепторов у пациентов, с СД-2 с течением времени.

Результаты данных фундаментальных исследований были использованы в акушерстве и перинатологии. Так в исследовании Будыкиной Т.С. (2010) у 76,7 % беременных с сахарным диабетом (СД) отмечался стойкий патологический уровень антител к инсулину и его рецепторам, а у 23,3 % — стойкие изменения уровня органонеспецифических антител, что сопровождалось осложненным течением беременности.

#### **Аутоантитела к антигенам нервной ткани и патология нервной системы.**

Изучение возможных связей между развитием различных форм психо(нейро)патологии (ПНП) берет начало от работ Хорошко В.К. (1912), иммунизовавшего собак препаратами из ткани головного мозга, в результате чего в крови животных обнаруживались «нейротоксины», что сопровождалось изменением их поведения. В.К. Хорошко впервые предположил, что «нейротоксины» (нейротропные ауто-АТ) могут участвовать в патогенетических механизмах развития нервно-психических заболеваний.

По данным Полетаева А.Б. (2011) локальная ишемия мозга становится причиной воспалительного процесса, проявляющегося нарушениями микроциркуляции и изменениями проницаемости гематоэнцефалического барьера. Данные процессы приводят к активации процессов апоптоза клеток нервной ткани в очаге ишемии и стимулируют процессы пролиферации,

сопровождающиеся структурно-функциональными изменениями клеток астроглии и микроглии.

По данным Vieber et al.(2001) многие нейротропные ауто-АТ активируют нейропластические процессы нервной ткани. Кроме того, ауто-АТ к трофическим факторам и регуляторным пептидам предохраняют их от преждевременной деструкции и способствуют их связыванию со специфическими рецепторами [Bendtzen et al., 1990].

Выраженное влияние на процессы миелинизации некоторых ауто-АТ, стало причиной изучения возможностей их внедрения для лечения демиелинизирующих заболеваний. Гиперпродукция ауто-АТ к компонентам амилоида в результате активной иммунизации его фрагментом (A1-42) заметно улучшала когнитивные функции, как у животных, так и у людей, страдавших болезнью Альцгеймера [Asakura et al., 1998].

Полученные Полетаевым А.Б. и соавт. (2011) данные свидетельствуют, что увеличение сывороточного содержания нейротропных ауто-АТ встречается у пациентов, у которых после перенесенного ишемического инсульта наблюдается более полное восстановление функций нервной системы. Данный факт может свидетельствовать о взаимосвязи между уровнем повышения синтеза нейротропных ауто-АТ и степенью активации процессов регенерации в тканях нервной системы после перенесенного ишемического инсульта. При этом автор подчеркивает, что для пациентов с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями ишемического инсульта, впоследствии умерших, наиболее типичной была не гиперпродукция, а изначальное глубокое угнетение синтеза нейротропных ауто-АТ. Этот вывод, сделанный А.Б. Полетаевым согласуется с результатами исследования Будыкиной Т.С. (2001) в ходе которого проводилось динамическое наблюдение за новорожденными детьми и детьми более старшего возраста, длительно имевшими аномально высокие уровни нейротропных ауто-АТ. У этой группы детей к возрасту 2-5 лет развивались выраженные психоневрологические нарушения.

**Аутоантитела в диагностике и лечении заболеваний бронхолегочной системы.** В настоящее время в клинической практике отсутствуют одновременно

высококчувствительные и специфичные лабораторные показатели, которые при скрининговом обследовании могли бы давать достоверную информацию о степени поражения паренхимы легочной ткани. В связи с этим актуальным становится поиск новых более высоко информативных лабораторных показателей.

В своем исследовании Скурыдин С.В. и соавт. (2010) оценивали клиническую значимость изменений сывороточного содержания ряда пульмотропных аутоантител к антигенам ткани легких (LuM 01-230, LuS 06-300, LuS 06-80) у пациентов пожилого и старческого возраста. До лечения у них наблюдалось почти 2-кратное повышение уровней пульмотропных ауто-АТ, что сопровождалось снижением гуморального иммунного ответа, после лечения наблюдалась нормализация показателей. Авторы объясняют данный факт следующим образом: изменения уровней пульмотропных ауто-АТ в сыворотке крови отражают интенсивность процессов апоптоза клеток паренхимы легких. Таким образом, анализ уровня гиперпродукции пульмотропных ауто-АТ может быть использован для достоверной оценки степени выраженности воспалительно-деструктивных процессов в ткани легких у пациентов с внебольничной пневмонией.

В исследовании T.G. Konstantinidis и соавт. (2012) измеряли уровень аутоантител и индивидуальной иммунной реактивности у детей с бронхиальной астмой. Индивидуальная иммунореактивность у детей с астмой была достоверно выше, чем у здоровых и составила 42 и 9% соответственно ( $p < 0,005$ ). При этом у детей, больных бронхиальной астмой, отмечался подъем уровней пульмотропных (LuM и LuS) аутоантител, аутоантител к миокарду (CoM), а также аутоантител к двуспиральной ДНК (dsDNA). У пациентов, получавших кортикостероидную терапию бронхиальной астмы, отмечалось повышение надпочечниковых аутоантител (AdrM). Кроме того, у пациентов с бронхиальной астмой отмечалось достоверное снижение гепатотропных аутоантител (HMMP) и аутоантител к инсулину по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Таким образом, исходя из результатов проведенного исследования, авторы делают предположение о возможной роли аутоантител в патогенезе бронхиальной астмы.

### **Аутоантитела в диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы.**

Неоднократно предпринимались попытки использовать определение содержания кардиотропных ауто-АТ для скрининговой диагностики миокардитов. Однако до недавнего времени диагностическая ценность данного метода считалась достаточно низкой, т.к. абсолютные значения кардиотропных аутоантител была повышенной у здоровых людей, а у пациентов, больных миокардитом, отмечались нормальные уровни абсолютных значений кардиотропных аутоантител.

Моисеева О.М. и соавт. (2012) впервые определяли у пациентов с миокардитом и острым инфарктом миокарда не абсолютные значения кардиотропных аутоАТ, а индивидуальных «профилей», и определяли общую иммунореактивность пациента.

В ходе исследования было выявлено повышение в 94% случаев титра ауто-АТ к CoS-05-40, кардиомиозину L, NOS и миозинсвязывающему белку MYBPC3 у пациентов с миокардитом. Данный факт авторы ассоциировали с наличием гистологических признаков некроза кардиомиоцитов. По результатам данного исследования также доказана прямая зависимость между содержанием ауто-АТ к кардиомиозину L и сывороточным содержанием маркера повреждения миокарда TnI. При этом, повышение уровня TnI у пациентов с острым инфарктом миокарда сопровождалось повышением уровня ауто-АТ к NOS и ангиостатину.

Кантемирова М.Г. и соавт. (2010) в своем исследовании произвели изучение содержания кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями. При этом авторами было выявлено увеличение продукции аутоантител к цитоплазматическому антигену кардиомиоцитов, что свидетельствует о нарушении регуляции функций миокарда, и к  $\beta 1$  адренорецепторам, что является маркером иммуноопосредованных воспалительных изменений в миокарде у 25% пациентов с нарушениями сердечного ритма и 50% детей с нарушением реполяризации. Патологическая гипопродукция кардиоспецифических аутоантител является признаком нарушения клиренса продуктов метаболизма, что авторы советуют учитывать при выборе методов иммунокоррекции.

## **Оценка состояния аутоиммунитета в акушерстве и гинекологии.**

В последнее десятилетие доказана роль патологических аутоиммунных процессов в формировании нарушений маточно-плацентарного кровотока у беременных с отягощенным акушерским анамнезом [Мальцева Л.И. и соавт., 2005; Липатов И.С., Тезиков Ю.В. и соавт., 2015]. Доказана патологическое влияние гиперпродукции аутоантител (а-АТ) к фосфолипидам [Мерзлякова А.А., Добротина А.Ф., 2002], нативной и денатурированной ДНК на возникновение и прогрессирование беременности [Ястребова Н.Е. и соавт., 1987].

В своем исследовании Нюхнин М.А. (2007), пришел к выводу о высокой значимости определения и последующего контроля уровня идиотипических аутоантител во время беременности. Отсутствие нарушений иммунорегуляции зарегистрировано только у 7,4% женщин. Частота встречаемости нарушения иммунорегуляции составила 92,6% случаев среди пациенток фертильного возраста с отягощенным акушерским анамнезом, в том числе, снижение уровня эмбриотропных аутоантител отмечалось в 16,8% случаев, повышение уровня эмбриотропных аутоантител у 56,1%, дисбаланс значений был выявлен у 19,7% женщин. По данным автора, у беременных, относящихся к группе дисбаланса и группе с повышенным уровнем регуляторных аутоантител, диагностируется наибольшее число неблагоприятных исходов беременности (30% и 18% соответственно). У женщин с пониженным уровнем регуляторных аутоантител во время беременности отмечается достоверно меньшее число осложнений (6%). Течение и исход беременности у женщин с нормальным уровнем регуляторных аутоантител не отличаются от здоровых женщин.

Серова О.Ф. (2000) в своей докторской диссертации описала свой опыт использования анализа уровня эмбриотропных аутоантител к белкам АСВР14/18 и МР65 в сыворотке крови пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе при предгравидарной подготовке. Учитывая высокую прогностическую ценность анализа уровня аутоантител на исходы беременности, автор рекомендует определение уровней естественных регуляторных аутоантител к ДНК, Fc фрагментам иммуноглобулинов, коллагену, ХГЧ,  $\beta$ 2-гликопротеину I,

аутоантителам к  $\beta$ 2-гликопротеину I, белкам MP-65, S100 в предгравидарный период. Аномальные изменения в продукции эмбриотропных антител являются не только биомаркерами наличия в организме определенных факторов, способных вызвать неблагоприятный исход беременности, но и сами выступают в качестве причин возникновения врожденных пороков развития плода или неразвивающейся беременности. На основании степени и характера нарушения иммунореактивности сыворотки крови женщины, определяемой содержанием регуляторных эмбриотропных антител, автор разработала следующую классификацию, выделив два основных патогенетических варианта невынашивания беременности: с умеренным повышением иммунореактивности и с аномальным снижением продукции эмбриотропных антител.

Говоря о невынашивании беременности, нельзя не упомянуть о таком малоизученном состоянии, как анти-ХГЧ синдром. Хорионический гонадотропин (ХГЧ) – пептидный гормон, необходимый для регуляции процесса оплодотворения. Гиперпродукция ауто-АТ к ХГЧ является причиной недостаточности данного гормона в организме, что служит этиологическим фактором нарушений процессов имплантации, формирования хориона и впоследствии плаценты, и соответственно, бесплодия и невынашивания беременности. Гипопродукция ауто- АТ к ХГЧ сопровождается преждевременной деструкцией данного гормона в крови, следствием чего становится его истинная недостаточность. Гиперпродукция ауто-АТ к ХГЧ отмечается у 15% женщин, имевших в анамнезе одну или несколько попыток ЭКО, и лишь у 0,1-0,5% женщин, никогда не подвергавшихся данной процедуре. Гиперпродукция ауто-АТ к ХГЧ (чаще у женщин без ЭКО в анамнезе) может свидетельствовать об эндокринных нарушениях, как правило, гипоталамо-гипофизарной природы, или быть одним из признаков преждевременного истощения яичников [Tuohy V.K. , Altuntas C.Z., 2007].

Алиева Ф., Хасанова Д. (2011) также занимались проблемой возникновения анти-ХГЧ синдрома, у женщин проходящих процедуру ЭКО. При этом авторами было выявлено, что такой феномен, как избирательное повышение ауто-АТ к ХГЧ

встречается достаточно редко – менее, чем у 2% женщин, никогда не подвергавшихся ЭКО. Среди пациенток, подвергавшихся процедуре ЭКО, в особенности, неоднократно, стойкая гиперпродукция аутоантител к ХГЧ отмечалась более, чем в 10 раз чаще и сопровождалась более высокими показателями.

Общеизвестно, что одним из самых распространенных и непредсказуемых осложнений беременности является гестоз. Замалеева Р.С. и соавт. (2009) произвели оценку прогностической значимости определения уровня некоторых регуляторных аутоантител в сыворотке крови беременных с целью оценки вероятности риска возникновения преэклампсии. Авторы исследовали пациенток, у которых в анамнезе отмечались гестозы средней степени тяжести, а также преэклампсия, до возникновения клинических проявлений данных осложнений во время настоящей беременности (основная группа) и пациенток с впервые выявленным гестозом легкой степени (группа сравнения). В обеих исследуемых группах в сроке беременности 16-19 недель авторами было выявлено патологически повышенные значения уровней аутоантител к NO-синтетазе (ферменту, обеспечивающему синтез вазодилатора NO), двуспиральной ДНК и низкие уровни аутоантител к белку MP -65 и NF-200 (специфическому белку филаментов аксонов) во II триместре беременности до появления клинических проявлений гестоза.

По данным Черепановой Н.А. (2007), занимавшейся изучением прогностической ценности аутоантител для анализа вероятности возникновения и оценки степени тяжести гестоза, при признаках преэклампсии, отмечается преобладание гипопродукции аутоантител, что было отмечено в 61% случаев ( $p < 0,05$ ). Частота встречаемости повышенной продукции аутоантител составила 18%, аутоантитела оставались на нормальном уровне лишь в 21% случаев. Для беременных с преэклампсией характерным признаком являлся дисбаланс уровней ауто-АТ, что было отмечено у 66% исследуемых пациенток. Именно у данного контингента беременных регистрировались самые грозные осложнения, такие как антенатальная гибель плода, преждевременная отслойка плаценты, преэклампсия,

эклампсия (в 87% случаев). У таких пациенток отмечалось, в первую очередь, патологическая гиперпродукция ауто-АТ к ДНК, бета2-ГП, сочетание которых является классическим иммунологическим признаком антифосфолипидного синдрома [Shoenfeld Y., 2003]. Черепанова Н.А. (2007) выявила биомаркеры развития преэклампсии: патологические уровни ауто-АТ к ДНК, белку MP-65, NOS, СФЛ,  $\beta$ 2-гликопротеину, ANCA, что обуславливает нарушение процессов апоптоза, адгезии клеток к межклеточному матриксу и эндотелию, регуляции тонуса сосудов в сочетании с наличием системных васкулитов.

Замалеевой Р.С. , Букатиной С.В. и Черепановой Н.А. (2010) было доказано, что для большинства беременных с акушерскими кровотечениями на фоне нарушений коагуляции характерны признаки тромбоцитопатий, которые сочетались с повышением содержания аутоантител к СФЛ и сопровождалась снижением уровней аутоантител к TrM в пределах от -47 до -84 у. е. ( $p < 0,05$ ) в сочетании со снижением содержания аутоантител к белкам тромбоцитов (TrM-001-15, TrM-008-10, TrM-015-12). По данным Букатиной С.В. (2011) при развитии кровотечения у 94% пациенток имелось снижение аутоантител к белкам тромбоцитов в пределах от -24 до -83 у.е. на фоне повышения аутоантител к суммарным фосфолипидам от 21 до 88 у.е., определенного у 57% женщин.

Клиническое применение изучения уровня аутоантител в гинекологии менее распространено, чем в акушерстве, и является предметом научного поиска. Ткаченко Э.Р. и соавт. (2007) изучали иммунореактивность женщин, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями матки и ее придатков. При этом, достоверным отличием больных с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза является преимущественно ( $p < 0,01$ ) гипореактивное состояние иммунорезистентности организма. Харламовой Е.А. (2007) было выявлено, что помимо снижения общей иммунореактивности, для данного контингента пациенток характерно повышение идиотипических аутоантител к гамма-интерферону. Данные полученные авторами при помощи ЭЛИ-П теста позволили оптимизировать тактику лечения женщин с

хроническими заболеваниями гениталий, добиться нормализации клинической и иммунологической картины.

Колесник Н.А. (2012) в своем исследовании, проводила анализ уровня иммунореактивности с использованием метода ЭЛИ-П-тест у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, вызванным спаечным процессом органов малого таза. Автором установлено, что среди женщин с трубно-перитонеальным бесплодием количество гипореактивных пациенток (55,7%) было больше, чем норма – (17,2%) и гиперреактивных (27,1%) и чем выше степень спаечного процесса, тем ниже содержание регуляторных аутоантител. При этом в группе гипореактивных пациенток инфицированность несколькими агентами была достоверно выше, по сравнению с нормо- и гиперреактивными.

Ряд исследователей изучали состояние аутоиммунитета при генитальном эндометриозе. В работах Лобановой О.Г. (2003), Манухина И.Б. и соавт. (2006), Григоровой Л.В. (2008), доказано, что в большинстве случаев в иммунном статусе пациенток с генитальным эндометриозом выявляется гиперреактивность.

В исследованиях Григоровой Л.В. (2008) отмечается, что у пациенток с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом имеет место врожденное нарушение системы детоксикации организма, что ведет к накоплению в организме провоспалительных цитокинов и эмбриотоксических антител, которые влияют на содержание эмбриотропных аутоантител, регулирующих процессы эмбриогенеза. Выявлена непосредственная связь длительности заболевания у пациенток с наружным генитальным эндометриозом с состоянием иммунного статуса и отсутствие зависимости от степени распространения процесса.

Боровкова Л.В. (2005) разработала стандарты оценки иммунного статуса пациенток с генитальным эндометриозом с использованием метода ЭЛИ-П-тест, полученные данные были использованы впоследствии для определения прогноза по восстановлению фертильности и выбора метода лечения. Например, автор рекомендует при гипер- и гипореактивном состоянии с отклонением всех антигенов тест системы до 50% назначать гормональную терапию только при

наличии гиперпластического процесса эндометрия у больных с наружным генитальным эндометриозом, а больным с внутренним эндометриозом — во всех случаях заболевания.

Таким образом, мультипараметрический анализ аутоАТ-маркеров, ориентированных на выявление вторичных иммунологических изменений, должен стать эффективным инструментом в доклинической диагностике большинства заболеваний [Полетаев А.Б., Пальцев М.А. и соавт., 2010].

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика выделенных групп женщин

Настоящее исследование проводилось на базе отделений гинекологии Клиник ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина», ГБУЗ СО «СГКБ №8», ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района».

За период с 2011 по 2014 годы были обследованы 92 пациентки репродуктивного возраста (до 42 лет включительно) с миомой матки, подвергавшихся органосохраняющим методам лечения: консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий.

Пациентки, участвовавшие в исследовании, были разделены на 2 группы: основная группа исследуемых, в которую вошли 92 пациентки с миомой матки и 30 практически здоровых женщин фертильного возраста, составившие группу контроля. Основная группа была разделена на 2 подгруппы в зависимости от способа последующего органосохраняющего лечения миомы. Первая подгруппа была представлена пациентками с миомой матки (45 женщин), которым в качестве метода лечения была выполнена консервативная миомэктомия. Вторую подгруппу составили женщины с миомой матки, перенесшие эмболизацию маточных артерий (47 пациенток) (рис.1).

Критериями включения в исследование были:

1. Наличие клинических проявлений миомы матки.
2. Репродуктивный возраст больных.
3. Желание пациентки сохранить менструальную и репродуктивную функции.

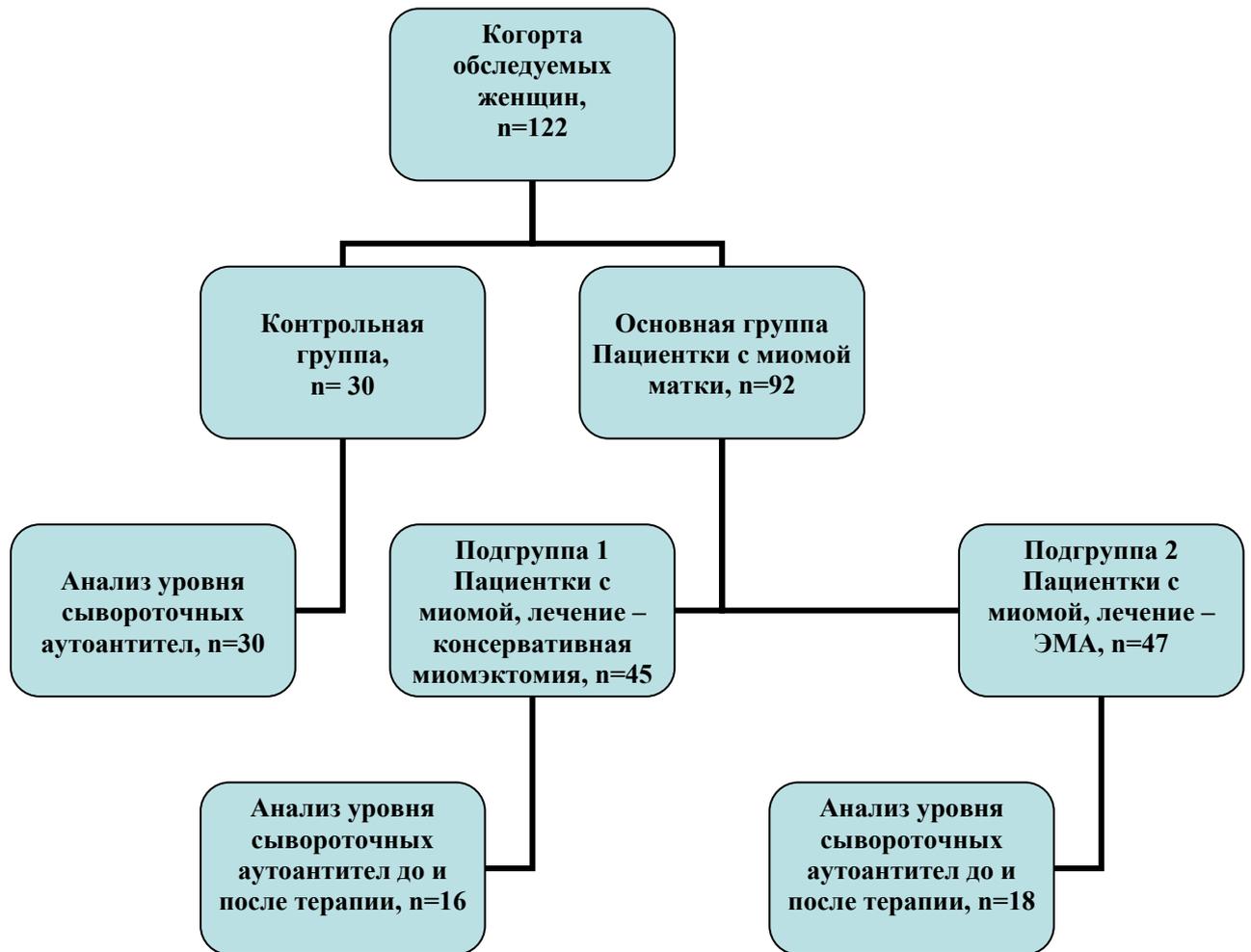


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критериями невключения в исследование служили:

1. Возраст пациентки менее 18 лет и более 42 лет.
2. Наличие в анамнезе непосредственно перед предстоящей операцией (менее, чем 1 месяц) любых оперативных вмешательств, включая раздельное диагностическое выскабливание.
3. Проведение курсов лечения иммуномодуляторами, иммуносупрессантами и иммуностимуляторами.
4. Профилактическая вакцинация в течение текущего года.
5. Наличие онкологических, тяжелых хронических соматических заболеваний, ВИЧ – инфекции.
6. Наличие на момент исследования острых и рецидива хронических инфекционных заболеваний, лихорадки.

Пациентки с миомой матки (первая и вторая подгруппы) были сопоставимы между собой (табл. 2) и со здоровыми пациентками из контрольной группы (табл.1, 2).

**Таблица 1 – Критерии сопоставимости пациенток с миомой матки и контрольной группой**

Критерии сопоставимости		Контроль N=30	Первая подгруппа (метод лечения миомэктомия) N=45	Вторая подгруппа (метод лечения ЭМА) N=47	p1-2	p1-3
Средний возраст		36,93±1,49	36,64±0,67	37,47±0,57	0,844	0,698
Начало менархе: годы		12,80±0,15	13,16±0,23	13,02±0,19	0,347	0,439
Продолжительность менструального цикла: дни		28,73±0,38	27,27±0,47	27,89±0,51	0,121	0,775
Толщина эндометрия: в мм		7,30±0,37	7,73±0,41	8,64±0,63	0,636	0,298
Медаборты (количество)		0,73±0,15	0,96±0,26	1,40±0,32	0,673	0,237
Паритет родов	не было	10	23	10	0,200	0,363
	были 1 роды	11	16	22	0,883	0,522
	были 2 и более родов	9	6	15	0,141	0,940
Экстрагенитальные заболевания	заболевания почек, мочевого пузыря	0	8	4	0,549	0,853
	заболевания гепатобиларной системы	4	2	6	0,339	0,782
	заболевания органов желудочно-кишечного тракта	0	3	5	0,400	0,170
	заболевания сердца и сосудов	3	1	2	0,345	0,601
	заболевания вен	1	1	0	0,660	0,821
	заболевания легких	0	1	1	0,836	0,821
	заболевания щитовидной железы	2	1	6	0,717	0,637

**Таблица 2 – Критерии сопоставимости пациенток  
с миомой матки**

Критерии сопоставимости	Первая подгруппа (метод лечения- миомэктомия) N=45	Вторая подгруппа (метод лечения- ЭМА) N=47	p1-2
Миома матки сколько лет	3,92±0,42	5,07±0,69	0,521
Интенсивность болевого синдрома в баллах	5,00±0,57	6,21±0,49	0,115
Интенсивность менструального кровотечения (кол-во прокладок в сутки)	5,20±0,15	5,32±0,17	0,569
Интенсивность боли при менструациях в баллах	6,11±0,47	7,06±0,39	0,124
длина матки до операции,мм	84,16±3,74	86,21±3,08	0,794
ширина матки до операции,мм	77,47±3,30	74,02±2,43	0,272
высота матки до операции,мм	79,42±3,42	77,26±2,22	0,430
Количество миоматозных узлов до операции	2,58±0,26	2,89±0,22	0,198
Объем матки до операции, мм <sup>3</sup>	322,95±33,78	284,69±23,54	0,352

## 2.2 Общеклинические методы исследования

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

Помимо изучения клиничко-лабораторных показателей у пациенток проведена сравнительная оценка качества жизни до и после лечения у 92 пациенток основной группы с миомой матки и у 30 здоровых женщин, составивших группу контроля. Изучение качества жизни выполняли с использованием опросника UQOLS (Utian Quality of Life Scale). Анкета

включала 23 пункта, ответы на вопросы оценивались в баллах (от 1 до 5). При последующей компьютерной обработке с применением специального алгоритма были сформированы пять показателей, характеризующих общее качество жизни и четыре его компонента: общая, социальная, медицинская, эмоциональная и сексуальная составляющие.

Ультразвуковые параметры органов малого таза у пациенток с миомой матки до начала лечения и через 5 месяцев после проведенного лечения нами оценивались с помощью аппарата SonoAce-X6 с конвексным и линейными датчиками частотой 3,5 МГц (для исследования методикой наполненного мочевого пузыря) и 7,5 МГц (при вагинальном сканировании), снабженного функцией цветного доплеровского картирования. При этом анализировалась динамика в отношении изменения размеров матки, размеров миоматозных узлов, и кровотока в них при помощи доплеровского исследования, толщины М-эхо, уточнялась локализация и количество миоматозных узлов. Объем матки рассчитывался по формуле для эллипса (длина×ширина×высота×0,523). Количественная оценка показателей кровотока в миоматозных узлах, проводилась на основании показателей  $V_{max}$  (максимальная скорость),  $V_{min}$  (минимальная скорость), индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ), систоло-диастолического отношения (СДО). Полученные результаты у пациенток обеих подгрупп сравнивались между собой, а также с данными ультразвукового исследования пациенток контрольной группы.

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)», так же (поскольку исследование начиналось в 2011 году) в соответствии с утратившим силу, но действующим на тот момент времени приказом МЗ РФ от 02.10.2009 N 808н «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи».

## **2.3 Характеристика использованных методов лечения миомы матки**

Консервативная миомэктомия пациенткам первой подгруппы производилась четырьмя доступами: лапаротомным 57,8% (26), лапароскопическим 17,8% (8), вагинальным с лапароскопической ассистенцией 15,5% (7), а также минилапаротомным под контролем лапароскопии – 8,9% (4) с использованием аппарата фирмы Karl Storz. В качестве метода обезболивания при консервативной миомэктомии 44,4% (20) пациенткам был выбран эндотрахеальный наркоз, 55,6% (25) – спинальная анестезия. Эмболизацию маточных артерий всем пациенткам проводили под местной анестезией на ангиографических комплексах последнего поколения «Axiom Artis» (Siemens) и «Innova 3100 (GEMS)». Доступ к маточным артериям осуществлялся посредством пункции правой бедренной артерии по стандартной методике Сельдингера. В качестве эмболизата использовались микроэмболы 700-1000 Нм PVA (COOK, США).

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.

## 2.4 Методы лабораторного исследования

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. При этом 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. Фотометрирование проводили при длине волны 450 нм на спектрофотометре Multiskan FC («Termo scientific», Финляндия). 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. Все исследования выполнены в соответствии с декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» с поправками (2000) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003.

Для исследования уровня сывороточных эмбриотропных аутоантител по методике ЭЛИ-П-Комплекс использовали сыворотку крови, которую перед

исследованием прогревали при температуре +56 °С в течение 30 минут для инактивации компонентов системы комплимента. Постановки реакций осуществляли в соответствии с инструкциями производителя с использованием стандартных процедур твердофазного иммуноферментного анализа.

Затем рассчитывали средний индивидуальный уровень иммунореактивности (СИР) исследуемых образцов сыворотки крови с каждым из антигенов по сравнению с реакцией контрольной сыворотки по формулам:

$$\text{СИР} = \left( \frac{R(\text{ag1})}{R(\text{k1})} * 100 - 100 + \frac{R(\text{ag2})}{R(\text{k2})} * 100 - 100 + \dots + \frac{R(\text{ag12})}{R(\text{k12})} * 100 - 100 \right) : 12$$

СИР — средний индивидуальный уровень иммунореактивности сыворотки индивидуального пациента по отношению ко всем используемым антигенам, выраженный в долях от среднего уровня иммунореактивности контрольной сыворотки с теми же антигенами;

$R(\text{ag1}, 2, \dots, 12)$  — реактивность (в единицах оптической плотности) сыворотки исследуемого пациента с антигенами -1, -2, ... -12;

$R(\text{k1}, \text{k2}, \dots, 12)$  — реактивность (в единицах оптической плотности) контрольной сыворотки с антигенами -1, -2, ... -12.

Профиль каждого из аутоантител сыворотки исследуемого пациента с каждым из используемых антигенов рассчитывали, используя формулы:

$$R(\text{nrm})\text{ag1} = (\text{ODag1}/\text{ODk1}/\text{СИРабс} - 1) * 100\%$$

$$R(\text{nrm})\text{ag2} = (\text{ODag2}/\text{ODk2}/\text{СИРабс} - 1) * 100\%$$

.....

$$R(\text{nrm})\text{ag12} = (\text{ODag12}/\text{ODk12}/\text{СИРабс} - 1) * 100\% ,$$

где  $R(\text{nrm})\text{ag1}, \text{ag2}, \dots, \text{ag12}$  —профиль аутоантител (отклонение в долях от индивидуального среднего нормализованного уровня реакции сыворотки пациента) с каждым из используемых антигенов -1, -2, ... -12;

$OD (ag1, ag2, \dots ag12)$  — оптическая плотность реакции сыворотки пациента с каждым из используемых антигенов -1, -2, ... -12;

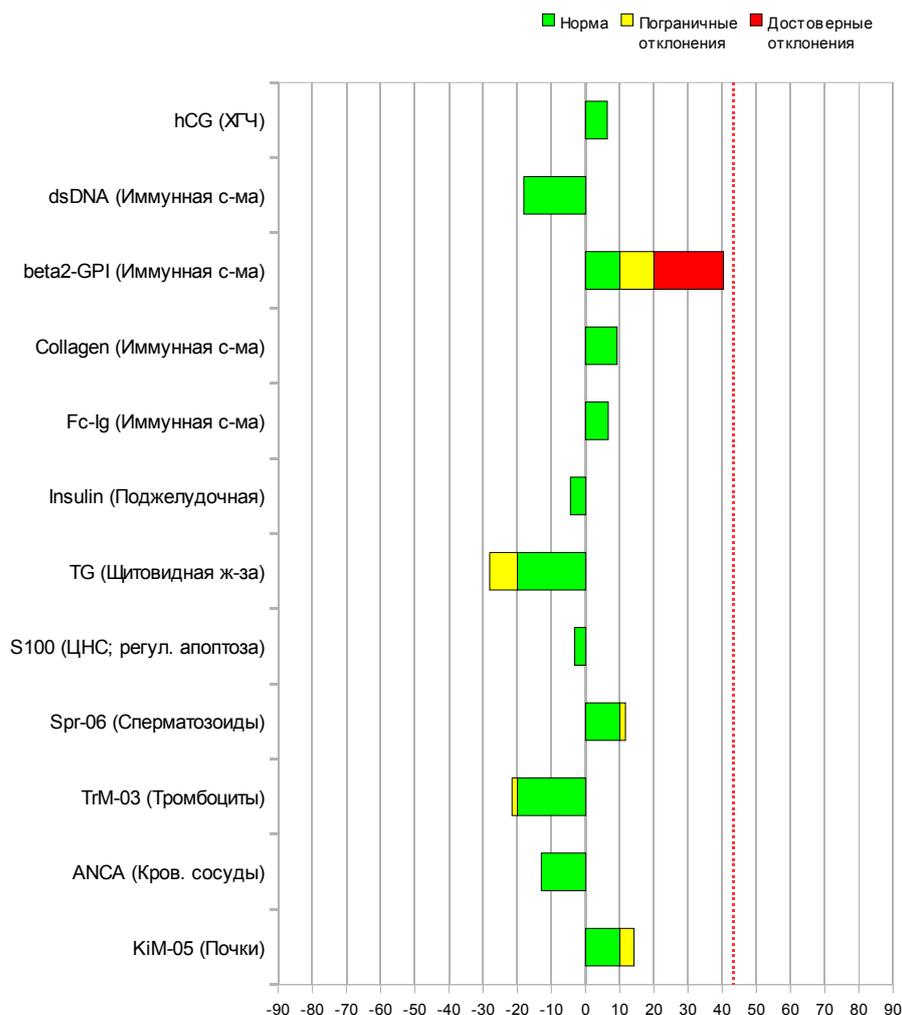
$OD(k1, k2 \dots K12)$  — оптическая плотность реакции контрольной сыворотки с каждым из используемых антигенов -1, -2, ... -12;

СИР абс - средний индивидуальный уровень иммунореактивности сыворотки пациентки, выраженный в абсолютных числах.

Уровни иммунореактивности оценивались в процентах от уровня реакции эталонной (контрольной) сыворотки, которая присутствует на каждом из планшетов и реакции которой ставятся с каждым из антигенов. Для расчетов использовали специализированную компьютерную программу, поставляемую вместе с наборами. Согласно инструкции к наборам, значение среднего индивидуального уровня иммунореактивности у здоровых людей находится в диапазоне  $-20 \dots +10\%$  от среднего уровня реакции контрольной сыворотки с любым из используемых антигенов. Если средний индивидуальный уровень иммунореактивности исследуемой сыворотки превышал  $+10\%$  от уровня реакции контрольной сыворотки с используемыми антигенами, это расценивали как признак поликлональной активации иммунной системы пациента. Если средний индивидуальный уровень иммунореактивности исследуемой сыворотки оказывался ниже  $-20\%$  уровня реакции контрольной сыворотки, то это расценивалось как свидетельство поликлональной иммуносупрессии.

Избирательный подъем уровня относительной иммунореактивности с теми или иными антигенами выше  $+20 \%$  от индивидуального среднего уровня рассматривали как возможный индикатор имеющихся или формирующихся нарушений в соответствующих органах и системах пациента [Полетаев А.Б., 2010].

**Алгоритм расшифровки результатов метода ЭЛИ-П-Комплекс.** Расшифровка результатов ЭЛИ-Теста проводилась по прилагаемой гистограмме-иммунограмме в соответствии с разработанным алгоритмом (рис.2).



**Рисунок 2 – Алгоритм расшифровки результатов метода ЭЛИ-П-Комплекс**

1. По среднему уровню отклонений реакции сыворотки обследуемого от эталонной сыворотки с каждым из 12 антигенов рассчитывается суммарное среднее отклонение индивидуальной иммунореактивности сыворотки обследуемого от эталонных (популяционных) значений. Количественное сравнение средней индивидуальной иммунореактивности (СИР) обследуемого со средней популяционной нормой позволяет выявить как иммуносупрессию, так и иммуноактивацию.

2. Нормальные (оптимальные) диапазоны колебаний СИР сыворотки обследуемого должны находиться в пределах от -30 до 0 %. Значения индивидуальной средней ниже -30 % свидетельствуют об иммунодепрессивном состоянии, а при превышении +1 % – о поликлональной активации иммунной системы.

Изменения отдельных столбиков гистограммы. После оценки общего уровня активности иммунной системы следует обратить внимание на индивидуальные столбики диаграммы, отклоняющиеся кверху или книзу от уровня индивидуальной средней иммунореактивности (нулевой уровень оси X).

3. Столбики имеют только зеленый цвет. В условиях нормального функционирования исследуемых органов обычно происходят небольшие динамические колебания сывороточных концентраций АТ-маркеров в пределах «зеленой зоны» кверху или книзу от средней индивидуальной иммунореактивности (не выходят за диапазон  $-20\% \dots +10\%$  от уровня СИР).

4. Столбики имеют добавочный желтый сегмент. Столбики гистограммы, выходящие за пределы нормальных значений (за пределы зеленой части) относительно незначительно имеют добавочный желтый сегмент ( $+11\% \dots +20\%$  и  $-21\% \dots -30\%$ ); соответствующие АТ-маркеры указывают на относительно небольшие изменения в соответствующих органах и системах.

5. Столбики имеют добавочные желтый и красный сегменты. Столбики гистограммы, имеющие выраженные отклонения от нормальных значений (за пределы зеленой части), помимо желтого имеют добавочный красный сегмент (отклонения более  $+20\%$  или менее  $-30\%$ ); соответствующие АТ-маркеры указывают на существенные изменения в соответствующих органах и системах.

Столбики гистограммы, имеющие желтые или красные сегменты могут отклоняться от индивидуальной оси X как вправо (в плюсовую зону), так и влево (в минусовую зону) (рис. 2).

Каждый столбик гистограммы отражает отклонения иммунореактивности ауто-антител определенной специфичности от индивидуального среднего уровня данного пациента. Красной пунктирной линией отмечена верхняя граница значений нормы СИР (верхние значения популяционной средней иммунореактивности). По оси Y — наименование использованных антигенов (уровень индивидуальной средней иммунореактивности). По оси X — отклонения (в %) профилей отдельных ауто-антител от индивидуальной средней иммунореактивности [Полетаев А.Б., 2010].

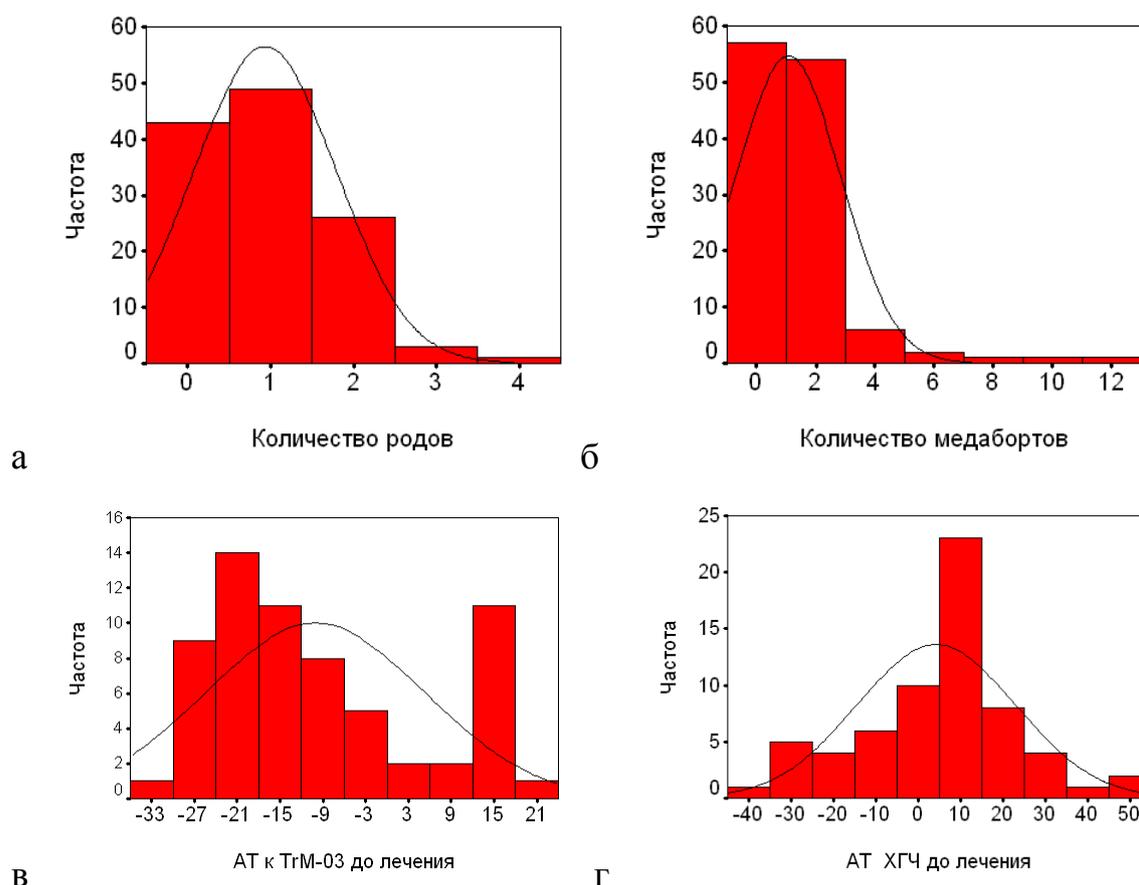
Гистологическое исследование удаленных макропрепаратов при консервативной миомэктомии исследуемых больных проводили в патологоанатомических отделениях Клиник ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина», ГБУЗ СО «СГКБ №8», ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района».

## **2.5 Методы статистической обработки результатов исследования**

Математическая обработка данных осуществлялась в среде статистического пакета SPSS 11.5. Перед началом анализа данных исследовался закон распределения количественных признаков графически и проверялось соответствие его формы нормальному закону с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилифорса и Шапиро-Уилка, рассчитывали также показатели асимметрии и эксцесса. Хотя и выраженных остро- или плосковершинных или резко скошенных распределений не было отмечено, небольшие отклонения от нормального закона встречались как среди клинических (рис. 3 а, б), так и среди лабораторных показателей (рис. 3 в, г).

Сравнения подгрупп больных с различными схемами лечения и контроля выполнялся с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные тесты — по критерию Тьюки. Параллельно выполнялся непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса. Противоречивых результатов между параметрическим и непараметрическим дисперсионным анализом не было.

Для сравнения двух подгрупп (в частности больных подгрупп ЭМА и миомэктомии после лечения) применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок и критерий Манна-Уитни-Вилкоксона. В тексте работы приведены  $p$  по критерию Манна-Уитни-Вилкоксона.



**Рисунок 3 – Пример гистограмм распределения признаков с отличным от нормального закона распределения:**

а и б асимметричное распределение ( $p < 0,001$ ) по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка), коэффициенты асимметрии 0,67 и 3,4, эксцесс — 0,25 и 15,4; в — с выбросом ( $p < 0,001$  по критериям нормальности), коэффициент асимметрии = 0,62, эксцесс = -0,93; г — островершинное ( $p = 0,024$  по критерию Колмогорова–Смирнова), коэффициент асимметрии = -0,37, эксцесс = 0,29

Анализ изменений в динамике лечения в изучаемых подгруппах выполнялся с помощью парных тестов: парного критерия Стьюдента и парного критерия Вилкоксона. В подавляющем большинстве случаев принципиальных различий в полученных результатах не было — то есть признаки либо высоко значимо различались до и после лечения, либо, наоборот, не различались при достигнутом уровне значимости значительно выше критического. Для некоторых показателей параметрический и непараметрический метод сравнения отмечали разночтения (в частности для аутоантител к ХГЧ в подгруппе пациенток, которым выполнялась

миомэктомия и для аутоантител к ANCA и Fc-Ig в подгруппе женщин, которым проводилась ЭМА), которые были связаны с небольшими выбросами в значениях данных показателей. При анализе качества жизни представлены уровни значимости, полученные по парному t-критерию, а для всех остальных случаев (клинические признаки, данные УЗИ, лабораторные признаки) были представлены только p, вычисленные по парному критерию Вилкоксона.

Для анализа взаимосвязей между качеством жизни и клиническими признаками миомы матки применяли корреляционный анализ Спирмена. В работе приведён коэффициент корреляции и его уровень значимости.

Часть признаков была оценена в номинальной или порядковой шкале. Это, прежде всего, данные гинекологического анамнеза и жалобы. Также параметры аутоантител, которые были изначально количественными, пересчитывались в порядковые шкалы и анализировались в дальнейшем не только как количественные, но и как качественные признаки. Выделялись следующие градации аутоантител:

- 1 резко снижены, <-30%
- 2 умеренно снижены, -21...-30%
- 3 в норме, -20...10%
- 4 умеренно повышены, 11...20%
- 5 резко повышены, >20%.

Для анализа качественных признаков применялся анализ таблиц сопряженности и критерий хи-квадрат. Когда размерность таблицы сопряженности была 2 на 2, применялся точный метод Фишера. В работе приведены среднее и его ошибка. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Для прогнозирования риска развития маточных кровотечений у пациенток репродуктивного возраста была построена модель множественной логистической регрессии. Нами использовался компьютерный алгоритм пошагового включения или исключения, который выбирает наилучшие факторы риска из предложенного набора признаков. В качестве возможных факторов риска рассматривались

возраст, начало половой жизни, количество аборт и выкидышей в анамнезе, паритет родов, а также содержание профилей аутоантител к 12 аутоантигенам в сыворотке крови.

По результатам моделирования в таблицах представлены коэффициенты регрессии, их статистическая значимость, а также отношения шансов (данный показатель отражает, как изменятся шансы развития кровотечения с увеличением фактора риска на единицу) и их доверительные интервалы (ОШ и 95% ДИ).

## ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Анализ клинико-anamнестических данных

При сравнении клинико-anamнестических данных у пациенток основной группы с миомой матки и группы контроля, были выявлены следующие закономерности. При сопоставимом среднем возрасте начала менструаций, сопоставимой средней продолжительности и регулярности цикла, продолжительность менструального кровотечения у женщин с миомой матки в обеих подгруппах была больше, чем в контрольной группе:  $5,76 \pm 0,22$ ;  $5,94 \pm 0,24$  дней и  $5,23 \pm 0,19$  дней, соответственно ( $p=0,072$ ;  $p=0,047$ ). Пациентки с миомой матки основной группы отмечали более болезненное и обильное течение менструаций. Отмечая интенсивность менструальных болей в баллах по измерительной шкале от 0 до 10, женщины из группы контроля не отмечали боли и дискомфорта во время менструаций, при том, что женщины из первой подгруппы (консервативная миомэктомия), в среднем оценивали болезненность своих менструаций в  $5,00 \pm 0,57$  баллов ( $p < 0,001$ ), а пациентки второй подгруппы (ЭМА) – в  $6,21 \pm 0,49$  баллов ( $p < 0,001$ ). Обильность менструаций оценивалась по количеству прокладок, меняемых женщинами в течение менструального кровотечения. Пациентки с миомой матки меняли достоверно большее количество прокладок в сутки, чем женщины в контрольной группе:  $5,2 \pm 0,15$  и  $5,32 \pm 0,17$ , по сравнению с  $3,63 \pm 0,15$  в группе контроля ( $p < 0,001$ ). При этом 64,1% (59) пациенток с миомой матки пользовались прокладками максимальной степени защиты, тогда как в контрольной группе таких случаев было лишь 16,7% (5) ( $p < 0,001$ ).

Вследствие большой распространенности менометроррагий, пациентки с миомой матки в обеих подгруппах отличались высокой частотой встречаемости диагностического выскабливания полости матки в анамнезе: 84,4% (38) ( $p=0,002$ ) и 72,3% (34), соответственно, ( $p < 0,001$ ).

Несмотря на то, что частота встречаемости искусственного аборта в обеих подгруппах пациенток с миомой матки и контрольной группы не имела значимых отличий, женщинам с миомой матки медицинский аборт выполнялся на более поздних сроках беременности, чем пациенткам контрольной группы:  $7,25 \pm 0,31$ ,  $7,17 \pm 0,31$  и  $6,38 \pm 0,39$  недель, соответственно ( $p=0,051$ ,  $p=0,090$ ), что закономерно приводило к большему количеству осложнений после аборта у данного контингента пациенток. Так, у пациенток основной группы в 6,1 % случаев производилось *reabrasio*, и в таком же количестве случаев у пациенток с миомой матки после перенесенных искусственных абортов наступало вторичное бесплодие, либо невынашивание беременности, что косвенно подтверждает одну из главенствующих ролей искусственного аборта в качестве этиологического фактора возникновения миомы матки [Тихомиров А.Л., 2007].

В структуре методов контрацепции, применяемых пациентками основной группы с миомой матки и здоровыми женщинами контрольной группы, преобладал барьерный метод- 55,4% и 50%, соответственно. Необходимо отметить, что 28% (26) пациенток основной группы с миомой матки вовсе не предохранялись от беременности, в контрольной группе таких женщин было 13,3% (4) ( $p<0,001$ ). Структура используемых методов контрацепции у женщин контрольной и основной групп представлена на рисунке 4.

У пациенток основной группы с миомой матки в анамнезе отмечался достаточно высокий процент бесплодия: 27,2% (25); частота встречаемости первичного и вторичного бесплодия была сопоставима: 13,1% (12) и 14,1% (13), соответственно ( $p=0,942$ ). Закономерно, что у пациенток с миомой матки и сопутствующим бесплодием, в качестве метода лечения данной патологии, была выбрана консервативная миомэктомия – в 72% (18) случаев, и только 28% (7) эмболизация маточных артерий (данный метод лечения применялся только пациенткам со вторичным бесплодием).

Пациентки с миомой матки из первой подгруппы, которым в качестве метода лечения была выбрана консервативная миомэктомия, имели меньшее количество родов в анамнезе ( $0,64 \pm 0,12$ ) не только по сравнению с женщинами из

контрольной группы ( $1,00 \pm 0,16$ ;  $p=0,067$ ), но и по сравнению с пациентками из второй подгруппы, которым была выполнена эмболизация маточных артерий ( $1,17 \pm 0,13$ ;  $p=0,002$ ). Данная ситуация вполне объяснима, вследствие весьма недостаточных и противоречивых данных о влиянии эмболизации маточных артерий на репродуктивную функцию женщин [Стрижаков А.Н. и соавт., 2011].

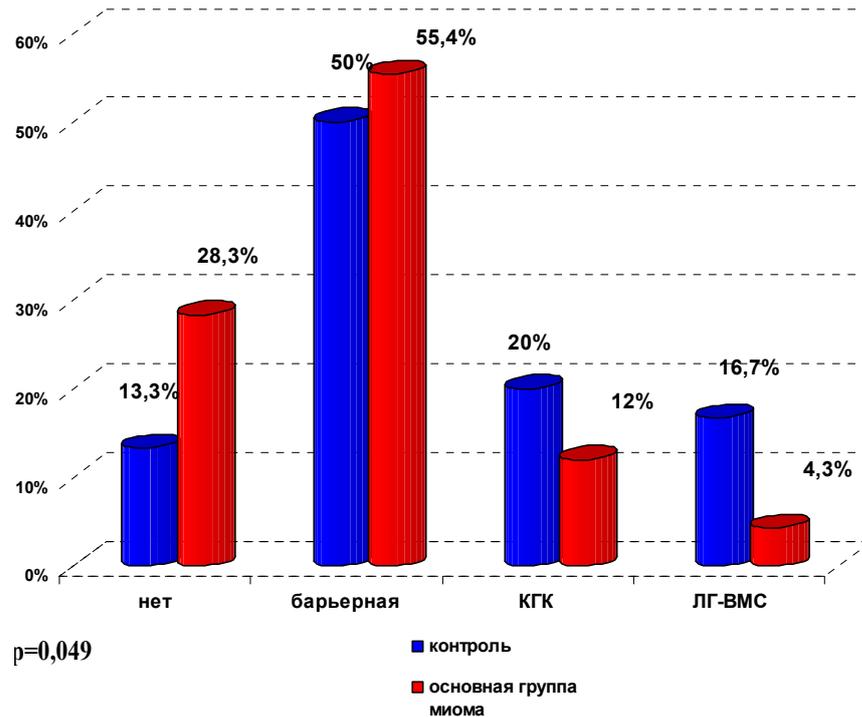


Рисунок 4 – Структура методов контрацепции в исследуемых группах

Необходимо отметить, что процедура ЭКО проводилась только двум женщинам из первой подгруппы: одна пациентка имела в анамнезе одну неудавшуюся попытку ЭКО, у другой пациентки таких попыток было три.

Кроме того, при анализе данных акушерско-гинекологического анамнеза исследуемых женщин, выявлено что, самопроизвольный выкидыш с последующим выскабливанием полости матки, встречался только у пациенток основной группы – в 10,9% (10) случаев; у 5 пациенток данное осложнение беременности приводило впоследствии к бесплодию, либо к привычному невынашиванию беременности. Таким образом, пациентки с миомой матки имеют больший риск нарушений репродуктивной функции таких, как бесплодие и невынашивание беременности.

Рассматривая гинекологическую патологию, следует отметить, что в анамнезе пациенток с миомой матки, по сравнению с пациентками контрольной группы, достоверно чаще регистрировались такие заболевания, как хронические воспалительные заболевания матки и придатков – 39,1% (36) и 7,1% (2), соответственно ( $p=0,002$ ), а также хроническая урогенитальная инфекция – 66,3% (61) и 26,7% (8) ( $p<0,001$ ).

Представленные данные косвенно подтверждают одну из главенствующих на сегодняшний день теорий возникновения миомы матки, заключающуюся в том, что важнейшим этиологическим и патогенетическим фактором данного заболевания, являются хронические воспалительные заболевания женских половых органов, их несвоевременное и неадекватное лечение, а также такие провоцирующие возникновение и хронизацию процесса факторы, как медаборты и выскабливания полости матки [Тихомиров А.Л. и Лубнин Д.М., 2006].

Анализ структуры экстрагенитальной патологии, показал, что у женщин с миомой матки из основной группы по сравнению с группой контроля достоверно чаще встречается хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия (вследствие меноррагий), что составило 28,3% (26) ( $p=0,002$ ), при отсутствии встречаемости данной патологии у женщин без миомы матки. Достоверных различий по большинству остальных перенесенных соматических заболеваний в обеих группах выявлено не было.

При сборе анамнеза обнаружено, что диагноз «миома матки» был поставлен, в подавляющем большинстве случаев, при активном обращении женщины к гинекологу вследствие возникновения клинической симптоматики миомы матки и соответствующих жалоб: 82,2% (37) и 89,4%(42) случаев, в первой и второй подгруппах, соответственно, что говорит о несомненной гиподиагностике данного заболевания.

При этом наследственный анамнез был отягощен у 68,9% (31) пациенток с миомой матки из первой подгруппы и у 68,1% (32) женщин из второй подгруппы, что подтверждает несомненную актуальность генетической теории в этиологии и патогенезе миомы матки [Schwartz, S. et al., 2000].

Продолжительность заболевания миомой матки на момент исследования была сопоставима в обеих подгруппах и составила  $3,92 \pm 0,42$  и  $5,07 \pm 0,69$  лет соответственно ( $p=0,521$ ).

Среди клинических проявлений миомы матки в основной группе преобладали: болевой синдром (дисменорея, диспареуния), нарушения менструального цикла по типу менометроррагий, нарушения функций тазовых органов по типу учащенного мочеиспускания, либо, напротив, задержек мочеиспускания, а также сочетания болевого синдрома и менометроррагий (рис. 5).

У пациенток первой подгруппы, которым впоследствии 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, структура клинических проявлений миомы матки имела несколько иной характер: 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.

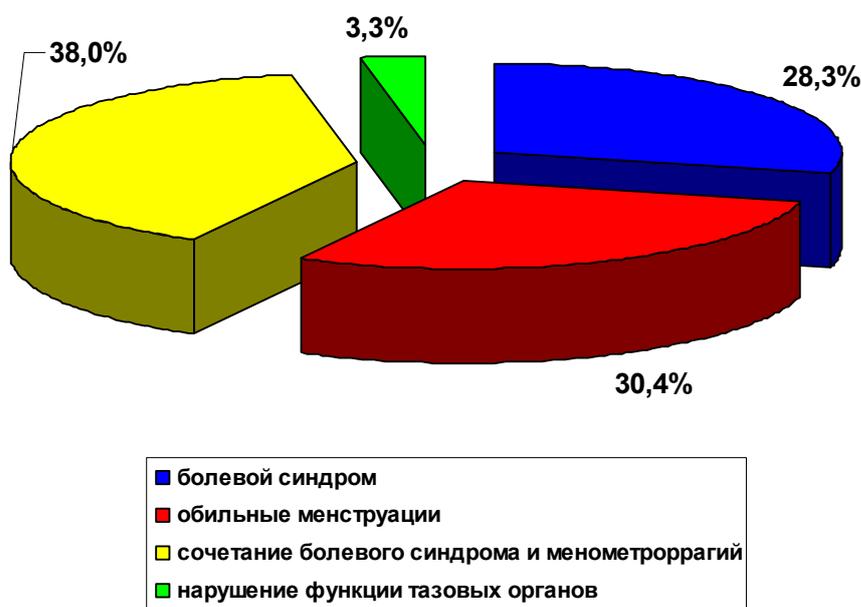
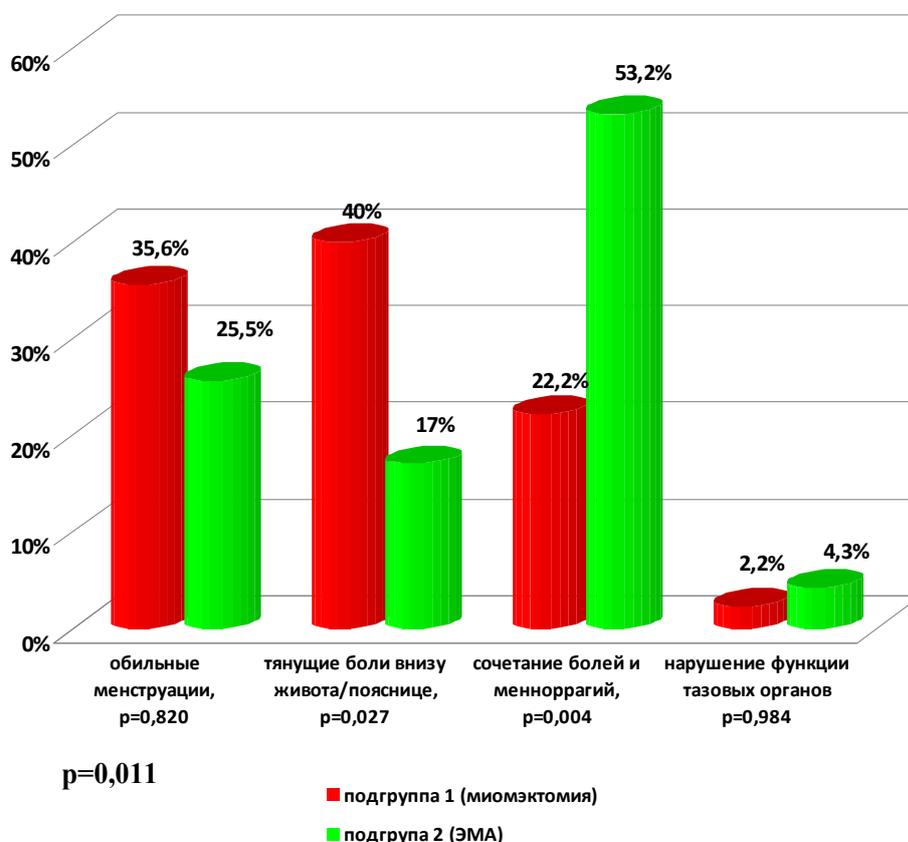


Рисунок 5 – Структура клинических проявлений миомы матки

Для наглядности клиническая характеристика миомы матки в обеих подгруппах представлена на рисунке 6.



**Рисунок 6 – Клинические проявления миомы матки у исследуемых пациенток**

Полученные данные коррелируют с данными литературы, согласно которым средняя частота встречаемости менометроррагий у пациенток с миомой матки составляет 30% [Farquhar C.M. et al., 2000].

В целом, 91,3% (84) пациенток с миомой матки отметили негативное влияние данного заболевания на свой эмоциональный фон, 82,6% (76) – на свою трудоспособность, а 61,9% (57) – на сексуальную сферу жизни.

При сборе анамнеза обращал на себя внимание факт, достаточно пассивного отношения, как участковых гинекологов, так и самих пациенток к проблеме лечения миомы матки. В большинстве случаев, тактика ведения женщины с момента постановки данного диагноза сводилась лишь к наблюдению за ростом опухоли и периодическому УЗИ-контролю.

Так, 62,2% (28) женщин с миомой матки из первой подгруппы, которым впоследствии была выполнена консервативная миомэктомия и 59,6% (28) пациенток из второй подгруппы, которым была проведена эмболизация маточных артерий, не получали в прошлом никакого лечения, при том, что, как уже было описано выше, миома матки была симптомной в 100% случаев в обеих подгруппах.

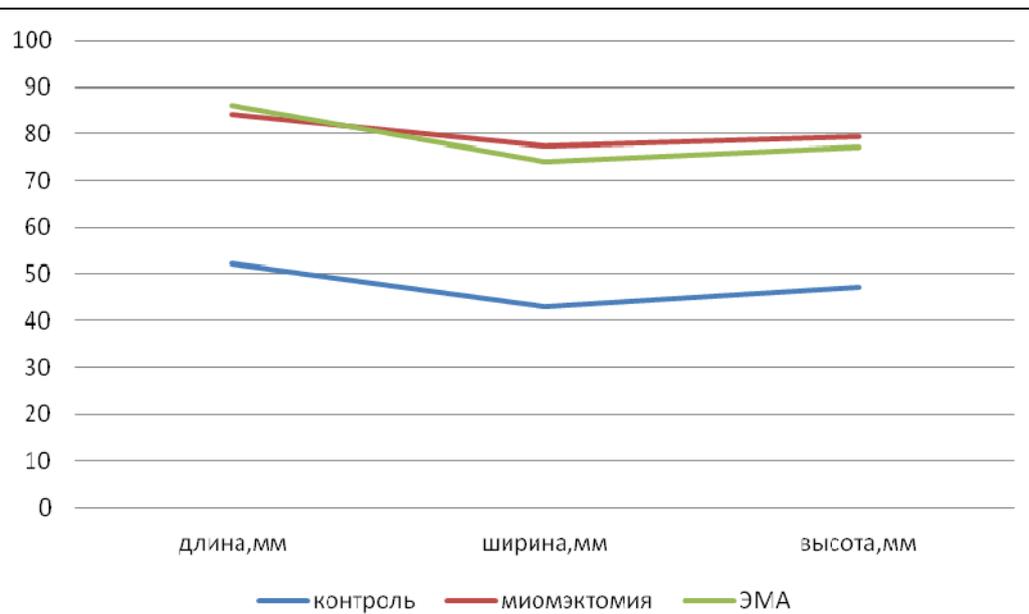
### 3.2 Анализ данных общеклинических методов исследования

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 ( $p=0,794$ ;  $p=0,272$ ;  $p=0,43$ ) (рис. 7).

Объем матки, рассчитанный по формуле эллипса, до лечения был сопоставим в первой и второй подгруппах и составил:  $322,95 \pm 33,78$  мм<sup>3</sup> и  $284,69 \pm 23,54$  мм<sup>3</sup> ( $p=0,352$ ), соответственно.

На момент исследования параметры толщины эндометрия по УЗИ у пациенток первой и второй подгрупп были в пределах нормальных значений, соответствовали дню менструального цикла:  $7,73 \pm 0,41$  мм;  $8,64 \pm 0,63$  мм, соответственно, и были сопоставимы как между собой ( $p=0,525$ ), так и с аналогичным показателем контрольной группы:  $7,30 \pm 0,37$  мм ( $p=0,636$ ,  $p=0,298$ ).

В большинстве случаев у пациенток первой и второй подгрупп миома матки была множественной, количество миоматозных узлов было сопоставимым в обеих подгруппах  $2,58 \pm 0,26$  и  $2,89 \pm 0,22$  ( $p=0,198$ ). Размеры узлов в обеих подгруппах несколько различались. Так миоматозные узлы были крупнее ( $68,98 \pm 5,92$  мм) в подгруппе пациенток с последующей консервативной миомэктомией, по сравнению с пациентками из второй подгруппы ( $53,45 \pm 3,79$  мм), которым в будущем была произведена эмболизация маточных артерий ( $p=0,011$ ).



**Рисунок 7 – УЗ-параметры размеров миомы матки у пациенток до оперативного лечения**

В решении вопроса о выборе метода лечения миомы матки между консервативной миомэктомией и эмболизацией маточных артерий, основную роль играют не только исходные размеры матки или размеры узла, но и их расположение и особенности кровоснабжения в узлах, что обусловлено особенностями техники каждого из оперативных вмешательств. Так, субсерозное расположение узлов на ножке встречалось у 26,7% (12) женщин первой подгруппы ( $p < 0,001$ ), что послужило критерием отбора для последующей консервативной миомэктомии. Субмукозное расположение миоматозных узлов было выявлено у 8,5% (4) пациенток второй подгруппы, которым впоследствии была выполнена эмболизация маточных артерий. В обеих подгруппах у пациенток с миомой матки одинаково часто встречалось субсерозно-интерстициальное расположение узлов: 51,1% (23) и 48,9% (23) ( $p = 0,839$ ). Во второй подгруппе в 2 раза чаще встречалось чисто интерстициальное расположение опухоли, по сравнению, с первой: 15,56% (7) и 31,91% (15), соответственно. Признаков нарушения кровотока в миоматозных узлах до лечения по данным метода ЦДК не было зарегистрировано ни в одной из подгрупп.

Очевидно, что в связи с техническими особенностями, для эмболизации маточных артерий, оптимальным будет интерстициальное расположение узлов, так как при таком расположении миома матки имеет наиболее выраженную васкуляризацию, что облегчает проведение самой операции, а также обуславливает успешный результат в виде блока кровотока в опухоли. Также эмболизация маточных артерий - достаточно эффективный метод лечения субмукозно расположенных миоматозных узлов, ведь еще в совсем недавнем прошлом, единственной альтернативой гистерэктомии в отношении узлов с данной локализацией была гистерорезектоскопия, со всеми недостатками данной операции: большая кровопотеря, травматичность, риск эмболии, высокий риск перфорации матки, ограничения по размерам узла до 6 см [Стрижаков А.Н. и соавт., 2010].

Общеизвестно что, абсолютным противопоказанием к эмболизации маточных артерий, является наличие субсерозного узла на ножке, что может привести к некрозу узла и соответствующим септическим осложнениям [Belenky А.И соавт., 2001]. Для такой локализации узла, является приемлемым единственный вид органосохраняющего оперативного вмешательства – консервативная миомэктомия.

Нами получена корреляционная связь клинических проявлений миомы матки и ультразвуковых параметров матки при данной нозологии. Так, отмечалась небольшая прямая зависимость между УЗ-параметрами размеров матки (длины, ширины и высоты) и интенсивностью болевого синдрома ( $r=0,191$ ,  $p=0,068$ ;  $r=0,214$ ,  $p=0,04$ ;  $r=0,28$ ;  $p=0,007$ ), а также величиной объема матки ( $r=0,241$ ,  $p=0,021$ ) при данной патологии.

Анализ корреляционных связей между расположением миоматозных узлов по данным УЗИ и клинической симптоматикой миомы матки выявил, что характерной особенностью пациенток с менометроррагиями было наличие узлов, расположенных субмукозно, либо с центрипитальным ростом: 6,3% (4) и 11% (7), соответственно ( $p<0,001$ ). Пациентки с данным расположением узлов в 100% случаев страдали маточными кровотечениям вне зависимости от размеров узла

( $p < 0,001$ ), что подтверждает заключение А.Л. Тихомирова (2006) о том, что субмукозная миома матки всегда клинически значима.

Также пациентки с миомой матки, до лечения страдавшие маточными кровотечениями, отличались закономерно большим общим объемом матки по данным УЗИ:  $334,71 \pm 25,17$  мм<sup>3</sup>, по сравнению с пациентками без менометроррагий:  $231,86 \pm 31,08$  мм<sup>3</sup> ( $r = 0,237$ ;  $p = 0,016$ ), при сопоставимом количестве миоматозных узлов:  $2,78 \pm 0,22$  и  $2,64 \pm 0,28$  ( $p = 0,869$ ), а также их размерах:  $63,77 \pm 4,70$  мм и  $54,82 \pm 4,51$  мм ( $p = 0,344$ ).

При анализе параметров общего анализа крови у пациенток до операции, обращала на себя внимание частота встречаемости анемии в подгруппе пациенток, которым впоследствии была выполнена ЭМА (средние цифры гемоглобина составили  $114,47 \pm 2,56$  г\л), по сравнению с исходными показателями гемоглобина  $121,93 \pm 2,57$  г\л у пациенток первой подгруппы, которым в качестве метода лечения была выполнена консервативная миомэктомия ( $p = 0,051$ ), а различия с контрольной группой были еще заметнее -  $127,23 \pm 1,23$  г\л ( $p < 0,001$ ). Можно констатировать, что важным преимуществом эмболизации маточных артерий как органосохраняющего метода лечения миомы матки является возможность выполнения данного вмешательства у пациенток с анемией, из-за значительно меньшего объема кровопотери:  $31,91 \pm 31,91$  мл, по сравнению с консервативной миомэктомией:  $224,00 \pm 20,18$  мл ( $p < 0,001$ ), так как не всегда удается скомпенсировать пациентку с хронической анемией, вследствие меноррагий, до нормального уровня показателей гемоглобина до операции.

Необходимо отметить, что женщины, которых до лечения беспокоили менометроррагии, отличались закономерно более низкими цифрами гемоглобина:  $115,41 \pm 2,31$  г\л, по сравнению с пациентками с миомой матки, которые не отмечали подобной симптоматики:  $124,32 \pm 2,68$  г\л ( $p = 0,010$ ), Показатели системы гемостаза в обеих подгруппах у женщин с миомой матки были в пределах нормы и не различались между собой и пациентками из группы контроля (табл. 3).

Таблица 3 – Показатели гемостаза у пациенток с миомой матки до лечения

	Подгруппа 1 (миомэктомия)	Подгруппа 2 (ЭМА)	Группа контроля	p-студ
Тромбоциты	237,56±14,61	233,72±12,76	232,87±13,27	0,844
Фибриноген	3,17±0,17	3,07±0,25	3,21±0,15	0,751
ПТИ	101,69±4,56	104,78±3,90	107,89±3,15	0,608

Количество лейкоцитов крови до операции у пациенток с миомой матки было в пределах нормы и составило  $6,36 \pm 0,25 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $5,66 \pm 0,22 \cdot 10^9/\text{л}$ , соответственно.

### 3.3 Особенности течения послеоперационного периода после консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий

В процессе исследования было выявлено, что эмболизация маточных артерий имеет преимущество перед консервативной миомэктомией по наименьшей продолжительности самой операции и пребыванию в стационаре, а также в практическом отсутствии необходимости в анестезиологическом пособии. Так, 44,4% (20) пациенткам консервативная миомэктомия выполнялась под эндотрахеальным наркозом, 55,6% (25) – под спинальной анестезией, при этом в 97,9% (46) случаев ЭМА проводилась под местным обезболиванием, и лишь в одном случае для пациентки потребовалось проведение внутривенного обезболивания.

Эмболизация маточных артерий выгодно отличалась от консервативной миомэктомии достоверно меньшей длительностью операционного вмешательства  $32,89 \pm 1,54$  и  $43,78 \pm 1,89$  мин. ( $p < 0,001$ ), а также меньшей продолжительностью пребывания пациенток в стационаре:  $6,60 \pm 0,37$  и  $8,53 \pm 0,30$  койко-дней соответственно ( $p < 0,001$ ).

Однако у пациенток с большими размерами матки, которым проводилась эмболотерапия, отмечалась большая продолжительность операции

( $r=0,467$ ,  $p=0,001$ ). При этом корреляционной связи между размерами матки и продолжительностью операции у пациенток, перенесших консервативную миомэктомию, выявлено не было ( $r=0,041$ ,  $p=0,788$ ).

При анализе частоты встречаемости интраоперационных осложнений, их не было зафиксировано при эмболизации маточных артерий, при этом консервативная миомэктомия осложнялась кровотечением в 13,3% (6) случаев, выраженным спаечным процессом в брюшной полости и малом тазу в 6,7% (3).

Эмболизация маточных артерий имеет неоспоримое преимущество по сравнению с консервативной миомэктомией, по достоверно меньшей длительности самой операции и пребывания в стационаре, отсутствию необходимости анестезиологического пособия и интраоперационных осложнений.

Проявления постэмболизационного синдрома в первые трое суток после эмболизации маточных артерий встречались в 100% случаев. Субфебрильная температура наблюдалась у 59,6% (28) женщин, гипертермия свыше  $38^{\circ}\text{C}$  развилась у 14,9% (7) исследуемых пациенток. Болевой синдром разной степени интенсивности имел место в 100% случаев. Преобладали боли небольшой интенсивности, легко купировавшиеся анальгетиками и спазмолитиками – у 70,2% (33) женщин. Тем не менее, у 29,8% (14) пациенток в первые сутки после операции болевой синдром был настолько выраженным, что для его устранения потребовалось назначение наркотических анальгетиков. Продолжительность болевого синдрома у пациенток в среднем составила от 3 до 6 дней. Было установлено, что в раннем послеоперационном периоде после ЭМА у женщин с большими размерами матки по результатам ультразвукового исследования интенсивность проявлений болевого синдрома была более выражена ( $r=0,420$ ,  $p=0,003$ ).

Вегетативные реакции в виде тошноты, сопровождаемой рвотой от одного до трех раз в день, в первые сутки после операции, отмечались у 17 % (8) пациенток. Данная симптоматика легко купировалась назначением метоклопромида и инфузионной терапией. В 44,7% (21) случаев в течение первых трех суток после ЭМА отмечались скудные мажущие выделения из половых путей.

Отмечено массивное маточное кровотечение у 1 пациентки с крупным быстрорастущим интерстициальным миоматозным узлом, диаметром  $11 \times 8,2 \times 11$  см, и исходной хронической постгеморрагической анемией средней степени тяжести. Развившееся на 6 сутки после ЭМА маточное кровотечение привело к оперативному вмешательству – субтотальной гистерэктомии без придатков (общая кровопотеря составила 900 мл). Пациентка была выписана на 8 сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

После консервативной миомэктомии послеоперационный период протекал без осложнений у 75,6% женщин (34), у 1 (2,2%) пациентки с нарушением жирового обмена отмечалась серома послеоперационного шва, а у 22,2% женщин (10) в послеоперационном периоде была выявлена анемия легкой степени. При этом 100% женщин в первые трое суток после операции, отмечали наличие небольшого болевого синдрома, который легко купировался препаратами группы НПВС.

Сравнение показателей общего анализа крови у женщин после консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий выявило при выписке сопоставимые показатели цифр гемоглобина в обеих подгруппах  $110,76 \pm 2,26$  и  $114,26 \pm 2,45$  г/л, соответственно ( $p=0,215$ ).

Показатели лейкоцитоза крови при выписке у пациенток, которым была выполнена эмболизация маточных артерий, были несколько выше, чем у пациенток после консервативной миомэктомии, и составили  $9,05 \pm 0,27 \cdot 10^9$ /л и  $8,00 \pm 0,27 \cdot 10^9$ /л, соответственно ( $p=0,004$ ), что было, очевидно, связано с проявлениями постэмболизационного синдрома.

### **3.4 Сравнительный анализ клинической эффективности консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий**

Спустя 5 месяцев после проведенного лечения все пациентки приходили на контрольный осмотр. Отсутствие каких-либо жалоб отмечали 66,3% пациенток,

практически в 2 раза уменьшилось число пациенток с проявлениями болевого синдрома, в 6 раз - количество женщин, страдавших маточными кровотечениями, в 3 раза сократилось число пациенток с сочетанной симптоматикой (рис. 8).



Рисунок 8 – Динамика клинических проявлений миомы матки после проведенного лечения

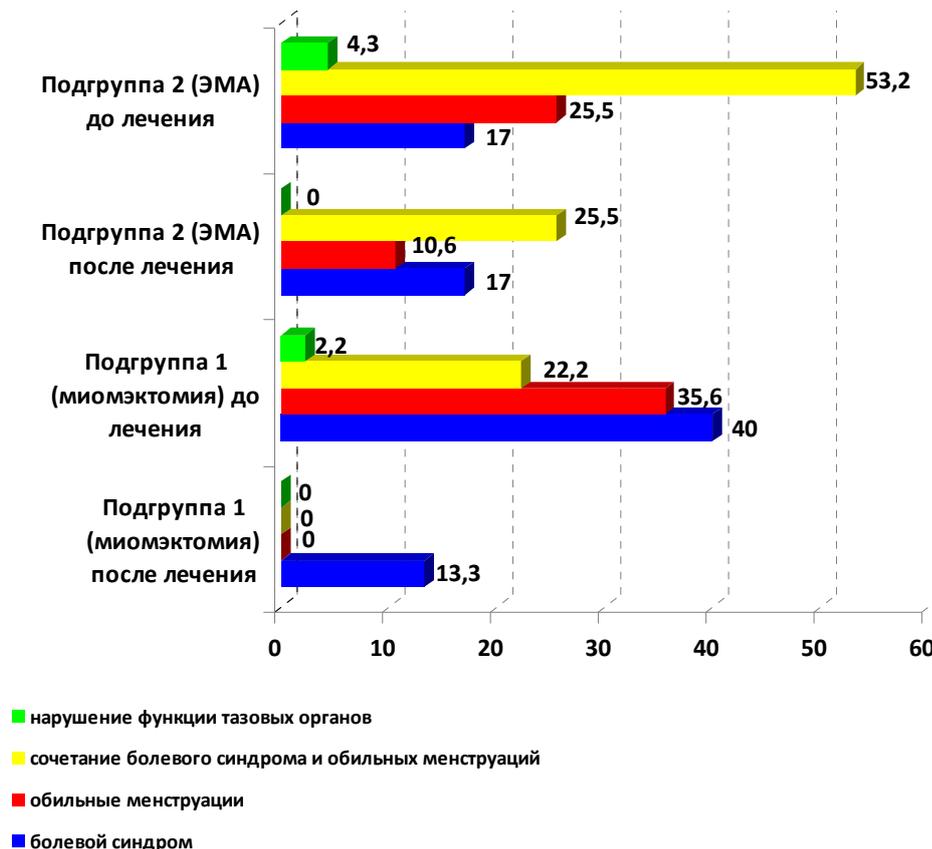
При сравнении клинических исходов у пациенток в обеих подгруппах, наилучшие результаты были получены после консервативной миомэктомии: 86,7% (39) женщин не предъявляли никаких жалоб и отмечали значительное улучшение самочувствия, при том, что после эмболизации маточных артерий, отсутствие клинической симптоматики отмечали 46,9% (22) пациенток ( $p = 0,002$ ). Наиболее часто пациенток беспокоило наличие болевого синдрома, на проявления которого продолжали предъявлять жалобы примерно одинаковое количество пациенток в обеих подгруппах: 17% женщин (8) после ЭМА и 13,3% (6) после консервативной миомэктомии ( $p = 0,839$ ).

При обследовании женщин через пять месяцев после консервативной миомэктомии, пациенток, страдавших маточными кровотечениями и сочетанием

болевого синдрома и менометроррагий, выявлено не было, при том, что после эмболотерапии такие пациентки все же отмечались, хотя их количество сократилось в 2,4 и 2 раза, соответственно. Данный факт, возможно, свидетельствует о том, что миома матки, является самостоятельным и весьма значимым патогенетическим звеном в возникновении маточных кровотечений.

У 75% (3) пациенток с исходно субмукозным узлом после эмболизации маточных артерий произошло рождение узла. У 1 женщины спустя 5 месяцев после проведенной консервативной миомэктомии наступил рецидив миомы матки по данным УЗИ.

Сравнение клинических исходов миомы матки после проведенного лечения (консервативная миомэктомия и ЭМА) представлена на рис. 9.

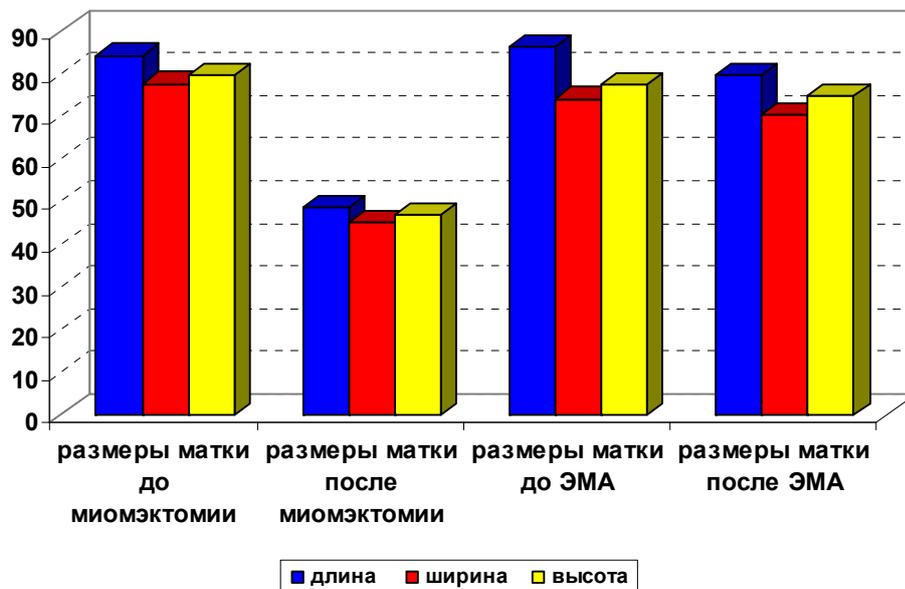


**Рисунок 9 – Сравнительный анализ частоты клинических проявлений миомы матки до и после лечения, %**

Таким образом, после эмболотерапии у 58% пациенток наблюдался регресс симптомов мено- и метроррагии ( $p=0,016$ ), в сочетании с болевым синдромом –

в 52% случаев ( $p < 0,001$ ). После консервативной миомэктомии у 100% пациенток наблюдался регресс симптомов менометроррагии ( $p < 0,001$ ), сочетанной симптоматики — в 100% случаев ( $p < 0,001$ ), а у 67% пациенток — регресс болевого синдрома ( $p < 0,001$ ).

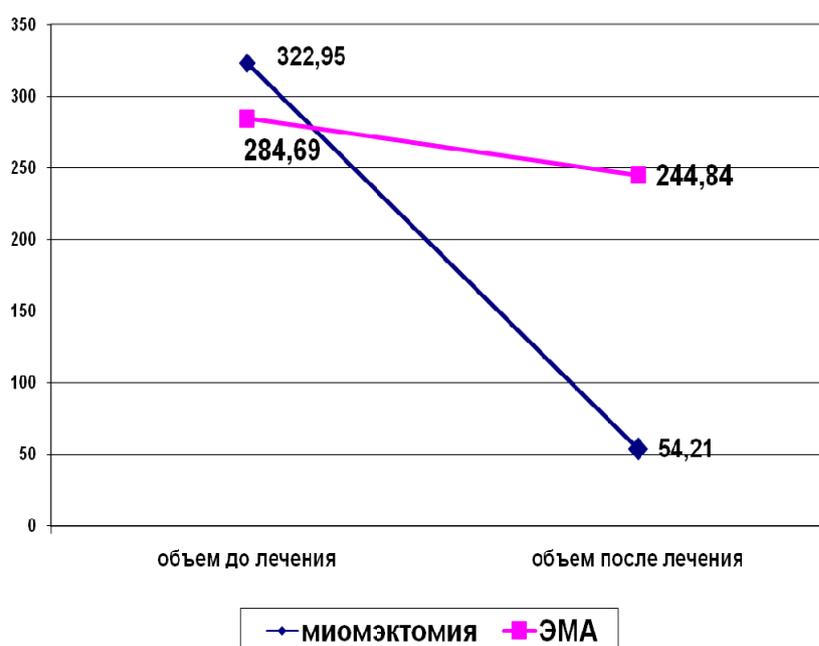
Спустя 6 и 12 месяцев в подгруппе пациенток, которым проводилась эмболотерапия, у 6,4% (3) женщин наступила незапланированная беременность, впоследствии завершившаяся срочными родами путем операции кесарево сечение. В подгруппе женщин с миомой матки, перенесших консервативную миомэктомию, беременность наступила у 20% (9) женщин: у 1 пациентки спустя всего 5 месяцев после операции вследствие нарушения женщиной графика приема оральных контрацептивов; спустя 12 месяцев у 4 женщин (в 2 случаях в результате ЭКО, и в 2 случаях самопроизвольно); спустя 18-22 месяца еще 2 пациентки забеременели. 7 беременностей завершились срочными оперативными родами путем операции кесарево сечение. Дети родились с хорошей оценкой по шкале Апгар. У 2 пациенток, перенесших консервативную миомэктомию было отмечено самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках, причем в обоих случаях этому сопутствовало острое инфекционное заболевание.



**Рисунок 10 – Сравнение динамики изменений УЗ-размеров матки до и после проводимого лечения**

Спустя 5 месяцев после проведенного лечения при контрольном ультразвуковом исследовании органов малого таза, отмечалось уменьшение размеров матки в обеих подгруппах:  $48,67 \pm 0,54 \times 45,13 \pm 0,69 \times 46,82 \pm 0,69$  мм ( $p < 0,001$ ) и  $79,35 \pm 2,98 \times 70,33 \pm 2,33 \times 74,74 \pm 2,27$  мм ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,002$ ;  $p = 0,016$ ), соответственно (рис.10). Очевидно, что наиболее выраженный клинический результат был получен в подгруппе пациенток, которым выполнялось хирургическое лечение миомы матки, по сравнению с пациентками, которым проводилась эмболотерапия ( $p < 0,001$ ). Однако, несмотря на более очевидные клинические результаты после консервативной миомэктомии, спустя 5 месяцев после проведенной эмболизации маточных артерий, наблюдалось достаточно существенное уменьшение размеров миоматозного узла с  $53,48$  см<sup>3</sup> до  $41,48$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ).

Объем матки также достоверно уменьшился в обеих подгруппах: до  $54,21 \pm 1,59$  мм<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ) и до  $244,84 \pm 23,24$  мм<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ) соответственно. Также отмечалась прямая корреляционная зависимость между уменьшением объемов матки после проведенного лечения и снижением выраженности болевого синдрома ( $r = 0,226$ ;  $p = 0,031$ ) (рис. 11).



**Рисунок 11 – Сравнение динамики изменения объемов матки после консервативной миомэктомии и после ЭМА**

При мониторинге кровотока в миоматозных узлах методом ЦДК у пациенток после эмболотерапии в большинстве случаев (45) кровотоков не был выявлен, лишь в 2 случаях был выявлен единичный кровоток.

Сравнительный анализ показателей крови при выписке и через 5 месяцев после проведенного лечения выявил сопоставимые цифры гемоглобина  $-124,13 \pm 1,41$  г/л в первой и  $119,30 \pm 1,98$  г/л во второй подгруппах, соответственно ( $p=0,122$ ). Обращала на себя внимание тенденция к гиперкоагуляции у пациенток после обоих методов лечения миомы матки, однако наиболее выраженной данная тенденция среди женщин, перенесших эмболизацию маточных артерий: количество тромбоцитов у пациенток второй подгруппы было несколько выше, чем в первой –  $295,22 \pm 12,68 * 10^{12}$  /л и  $258,44 \pm 15,68 * 10^{12}$  /л, соответственно ( $p=0,073$ ); отмечалась тенденция к гиперфибриногенемии –  $3,98 \pm 0,17$  и  $3,08 \pm 0,15$  г/л, соответственно ( $p=0,087$ ). При оценке среднего показателя фибриногена у пациенток после ЭМА с большими размерами матки (более 14 недель) данная тенденция становилась еще более очевидной, средние цифры фибриногена составили  $5,38 \pm 0,25$  г/л. Полученные нами данные, согласуются с результатами исследования Ю.Э.Доброхотовой и соавт. (2011), по данным которых, возникающий после ЭМА стаз в системе внутренних подвздошных вен в сочетании с изменениями системы гемостаза, может стать причиной венозного тромбоза и ТЭЛА. Таким образом, очевидно, что пациентки, которым проводится эмболизация маточных артерий, нуждаются в комплексе мероприятий по профилактике тромбоэмболических осложнений.

### **3.5 Сравнительная оценка показателей качества жизни у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста после консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий**

При сравнительной оценке качества жизни до и после проведенного лечения у пациенток основной группы с миомой матки и у здоровых женщин, составивших

контрольную группу, было установлено, что в 24 % (22) случаев пациентки с миомой матки до лечения характеризовали качество своей жизни, как низкое, тогда как, только 3,3% (1) здоровых женщин дали подобную оценку качеству своей жизни. Смогли охарактеризовать качество жизни, как высокое 7,6% (7) пациенток с миомой матки, при этом в группе контроля этот показатель составил 40% (12) ( $p=0,001$ ).

Неудовлетворенность качеством жизни пациенток с миомой матки, в большинстве случаев отмечалась в сфере здоровья – в 29 % (27) и профессиональной деятельности - 23% (21), несколько меньше в эмоциональной - 17% (16) и половой сферах –12% (11) случаев.

Было установлено, что значение общего индекса качества жизни UQOLS пациенток с миомой матки из обеих подгрупп до лечения не имело значимых различий -  $67,69 \pm 2,58$  и  $70,87 \pm 2,06$  соответственно ( $p=0,571$ ), и было достоверно ниже аналогичного показателя у здоровых пациенток из группы контроля -  $82,73 \pm 2,34$  ( $p < 0,001$ ). Схожая тенденция наблюдалась в отношении показателей индекса качества жизни UQOLS в сфере эмоций и здоровья у пациенток с миомой матки. Не имели значимых различий лишь значения индекса качества жизни UQOLS в профессиональной и половой сферах (табл. 4).

**Таблица 4 – Структура показателей качества жизни пациенток с миомой матки до лечения**

Качество жизни	Группа контроля, n=30	Подгруппа 1 до лечения (метод лечения - миомэктомия), n=45	Подгруппа 2 до лечения (метод лечения - ЭМА), N=47	p1-2	p1-3	p2-3
КЖ в профессиональной сфере	$22,67 \pm 1,30$	$21,44 \pm 0,93$	$22,85 \pm 0,88$	0,696	0,992	0,543
КЖ в сфере здоровья	$23,77 \pm 0,69$	$18,73 \pm 0,72$	$18,47 \pm 0,63$	<0,001	<0,001	0,955
КЖ в сфере эмоций	$25,43 \pm 0,77$	$19,80 \pm 0,66$	$20,70 \pm 0,60$	<0,001	<0,001	0,568
КЖ в половой сфере	$10,87 \pm 0,58$	$9,20 \pm 0,60$	$8,85 \pm 0,46$	0,113	0,041	0,882
КЖ общее	$82,73 \pm 2,34$	$67,69 \pm 2,58$	$70,87 \pm 2,06$	<0,001	0,003	0,571

В таблице наглядно представлено, насколько низко оценивают состояние своего здоровья и эмоциональной сферы женщины с миомой матки. При осмотре и общении с пациентками наблюдался сниженный эмоциональный фон, склонность к ипохондрии. Помимо эмоциональной сферы наблюдалась крайне низкая оценка качества половой жизни у пациенток с миомой. Они отмечали болезненность, дискомфорт во время интимной близости, снижение либидо, постоянные метроррагии и эпизоды межменструального кровомазанья.

Наблюдалась прямая зависимость показателей общего качества жизни, а также в сфере здоровья, эмоций от возраста пациенток: с увеличением возраста данные показатели были закономерно ниже, чем у более молодых ( $p=0,001$ ). Продолжительность заболевания миомой матки достоверно влияла на показатели качества жизни в сфере здоровья, эмоций, половой сфере, а также общего качества жизни ( $p<0,001$ ). Корреляционной связи между размерами миомы матки, интенсивностью клинических проявлений заболевания и показателями качества жизни установлено не было ( $p=0,849$ ). С высокой степенью достоверности более низким общим качеством жизни, а также в сфере здоровья, эмоций и половой сфере, отличались пациентки с ранним началом половой жизни ( $p=0,001$ ) (табл. 5).

**Таблица 5 – Корреляционные связи между показателями качества жизни и некоторыми клинико-анамнестическими параметрами у пациенток с миомой матки**

Параметры		КЖ до лечения в профессиональной сфере	КЖ до лечения в сфере здоровья	КЖ до лечения в сфере эмоций	КЖ до лечения в половой сфере	КЖ до лечения общее
Возраст	r	0,133	<b>-0,288</b>	<b>-0,263</b>	<b>-0,162</b>	<b>-0,187</b>
	p	0,143	<b>0,001</b>	<b>0,003</b>	<b>0,074</b>	<b>0,039</b>
Половая жизнь со скольких лет	r	0,01	<b>-0,291</b>	<b>-0,225</b>	<b>-0,228</b>	<b>-0,183</b>
	p	0,916	<b>0,001</b>	<b>0,013</b>	<b>0,012</b>	<b>0,045</b>
Продолж. заболевания миомой матки	r	-0,09	<b>-0,409</b>	<b>-0,329</b>	<b>-0,237</b>	<b>-0,322</b>
	p	0,342	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,009</b>	<b>0,000</b>
Длина матки до лечения	r	-0,008	-0,036	0,078	-0,090	0,003
	p	0,936	0,734	0,459	0,395	0,978

Параметры		КЖ до лечения в профессиональной сфере	КЖ до лечения в сфере здоровья	КЖ до лечения в сфере эмоций	КЖ до лечения в половой сфере	КЖ до лечения общее
Ширина матки до лечения	r	0,008	0,066	0,107	0,043	0,075
	p	0,940	0,535	0,312	0,687	0,477
Высота матки до лечения	r	-0,018	-0,024	0,084	-0,067	0,019
	p	0,862	0,819	0,428	0,526	0,854
Количество миоматозных узлов до лечения	r	-0,005	-0,030	0,066	0,042	0,003
	p	0,965	0,774	0,533	0,690	0,976
Диаметр узла до лечения	r	0,078	-0,016	0,137	0,076	0,073
	p	0,461	0,882	0,194	0,473	0,491

Наиболее негативным фактором, оказывающим влияние на все сферы жизни пациенток оказался болевой синдром ( $p=0,002$ ). Следующими по значимости были жалобы на обильные, болезненные менструации, достоверное снижавшие качество жизни пациенток в сферах здоровья, эмоций и общего качества жизни ( $p=0,001$ ) (табл. 6).

**Таблица 6 - Корреляционная связь между показателями качества жизни и клиническими проявлениями миомы матки**

Параметры		КЖ до лечения в профессиональной сфере	КЖ до лечения в сфере здоровья	КЖ до лечения в сфере эмоций	КЖ до лечения в половой сфере	КЖ до лечения общее
Интенсивность болевого синдрома	r	-0,06	<b>-0,282</b>	<b>-0,258</b>	<b>-0,222</b>	<b>-0,253</b>
	p	0,497	<b>0,002</b>	<b>0,004</b>	<b>0,014</b>	<b>0,005</b>
Обильность менструаций	r	-0,022	<b>-0,286</b>	<b>-0,282</b>	<b>-0,042</b>	<b>-0,191</b>
	p	0,813	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>0,649</b>	<b>0,035</b>
Интенсивность боли при менструациях	r	0,008	<b>-0,288</b>	<b>-0,237</b>	<b>-0,123</b>	<b>-0,189</b>
	p	0,932	<b>0,001</b>	<b>0,009</b>	<b>0,178</b>	<b>0,037</b>

Повторное анкетирование пациенток в динамике через 5 месяцев после проведенного лечения показало, что значение индекса общего качества жизни

UQOLS значительно возросло в обеих подгруппах и составило  $79,00 \pm 1,99$  и  $82,47 \pm 1,63$ , соответственно, что сопоставимо с показателями женщин из контрольной группы ( $p=0,411$  и  $p=0,995$ ). Рост показателей был отмечен во всех сферах качества жизни у пациенток после обоих методов органосохраняющего лечения миомы, и была выявлена выраженная тенденция приближения показателей качества жизни после лечения миомы матки к показателям качества жизни здоровых женщин из контрольной группы (табл. 7).

**Таблица 7 - Структура динамики изменения показателей качества жизни пациенток с миомой матки после лечения**

Качество жизни	Группа контроля, n=30	Подгрупп-па 1 (миомэктомия), n=45	Подгрупп-па 1 (ЭМА), n=47	p	Дельта миомэктомия; p (до-после) миомэктомия	Дельта ЭМА; p (до-после) ЭМА
КЖ в профессиональной сфере	$22,67 \pm 1,30$	$22,24 \pm 0,84$	$24,53 \pm 0,80$	$p_{1-2}=0,952$ ; $p_{1-3}=0,381$ ; $p_{2-3}=0,164$	$\Delta=0,80 \pm 0,40$ ; $p=0,054$	$\Delta=1,68 \pm 0,44$ ; $p<0,001$
КЖ в сфере здоровья	$23,77 \pm 0,69$	$23,49 \pm 0,63$	$22,87 \pm 0,55$	$p_{1-2}=0,952$ ; $p_{1-3}=0,595$ ; $p_{2-3}=0,733$	$\Delta=4,76 \pm 0,48$ ; $p<0,001$	$\Delta=4,40 \pm 0,47$ ; $p<0,001$
КЖ в сфере эмоций	$25,43 \pm 0,77$	$23,04 \pm 0,68$	$24,19 \pm 0,42$	$p_{1-2}=0,028$ ; $p_{1-3}=0,364$ ; $p_{2-3}=0,339$	$\Delta=3,24 \pm 0,63$ ; $p<0,001$	$\Delta=3,49 \pm 0,44$ ; $p<0,001$
КЖ в половой сфере	$10,87 \pm 0,58$	$10,22 \pm 0,49$	$10,87 \pm 0,42$	$p_{1-2}=0,653$ ; $p_{1-3}=1,00$ ; $p_{2-3}=0,576$	$\Delta=1,02 \pm 0,41$ ; $p=0,017$	$\Delta=2,02 \pm 0,32$ ; $p<0,001$
КЖ общее	$82,73 \pm 2,34$	$79,00 \pm 1,99$	$82,47 \pm 1,63$	$p_{1-2}=0,411$ ; $p_{1-3}=0,995$ ; $p_{2-3}=0,376$	$\Delta=11,31 \pm 1,97$ ; $p<0,001$	$\Delta=11,60 \pm 1,16$ ; $p<0,001$

Наглядная динамика изменений качества жизни пациенток обеих подгрупп во всех сферах жизни за весь период лечения отражена на рисунках 12-16.

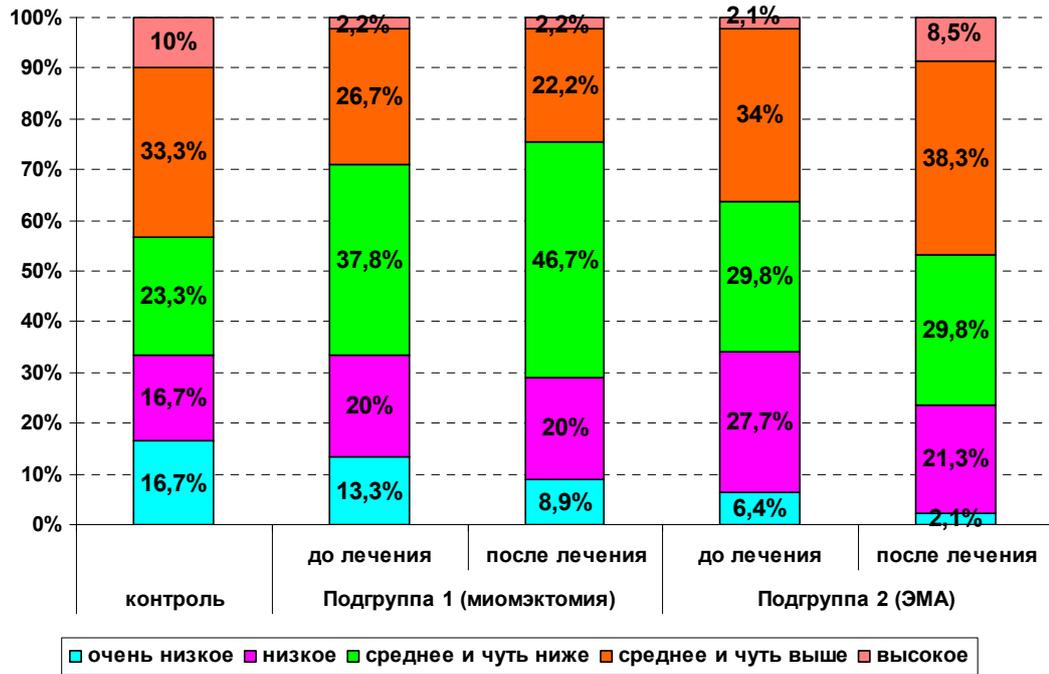


Рисунок 12 – Динамика изменений качества жизни пациенток в профессиональной сфере до и после лечения миомы матки

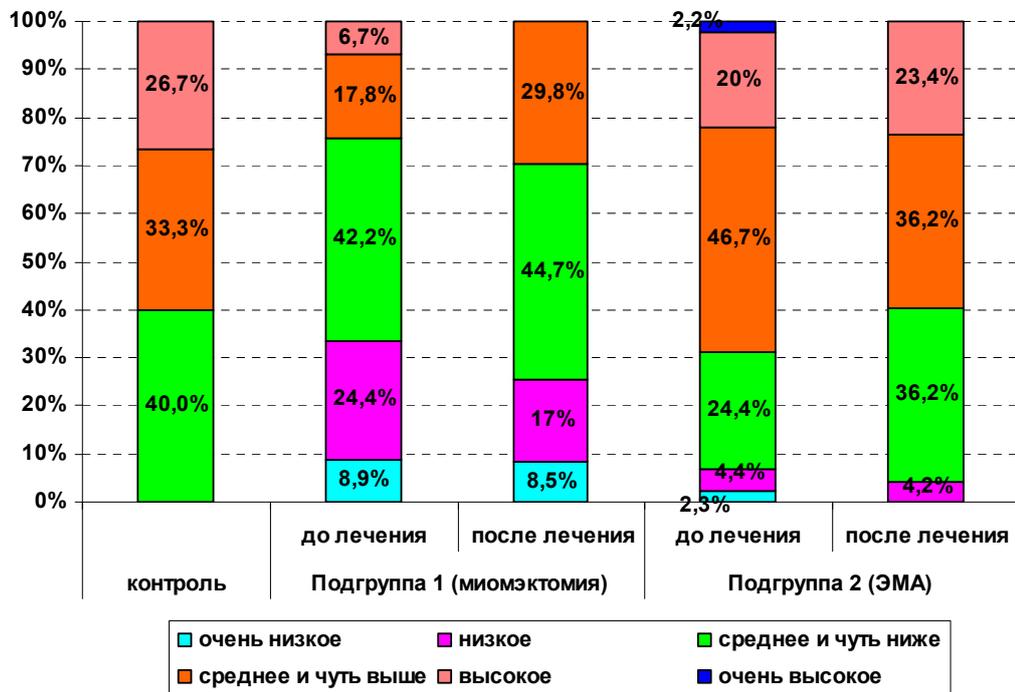


Рисунок 13 – Динамика изменений показателей качества жизни пациенток в сфере здоровья до и после лечения миомы матки

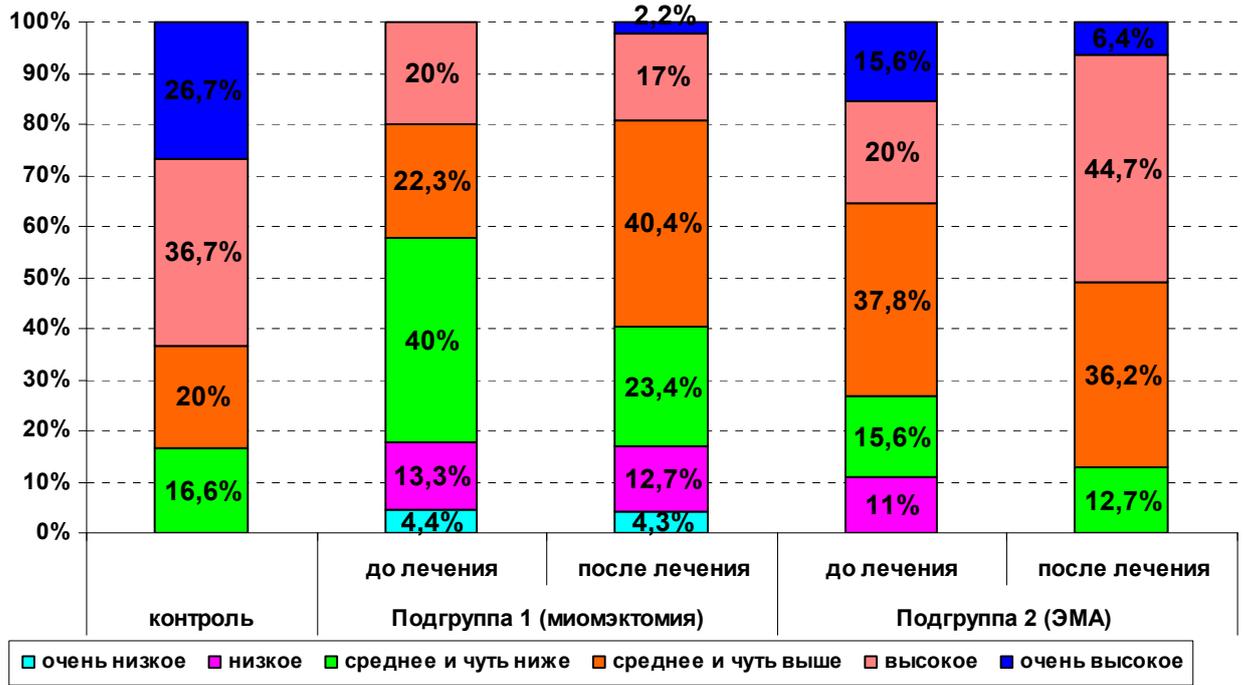


Рисунок 14 – Динамика изменений показателей качества жизни пациенток в сфере эмоций до и после лечения миомы матки

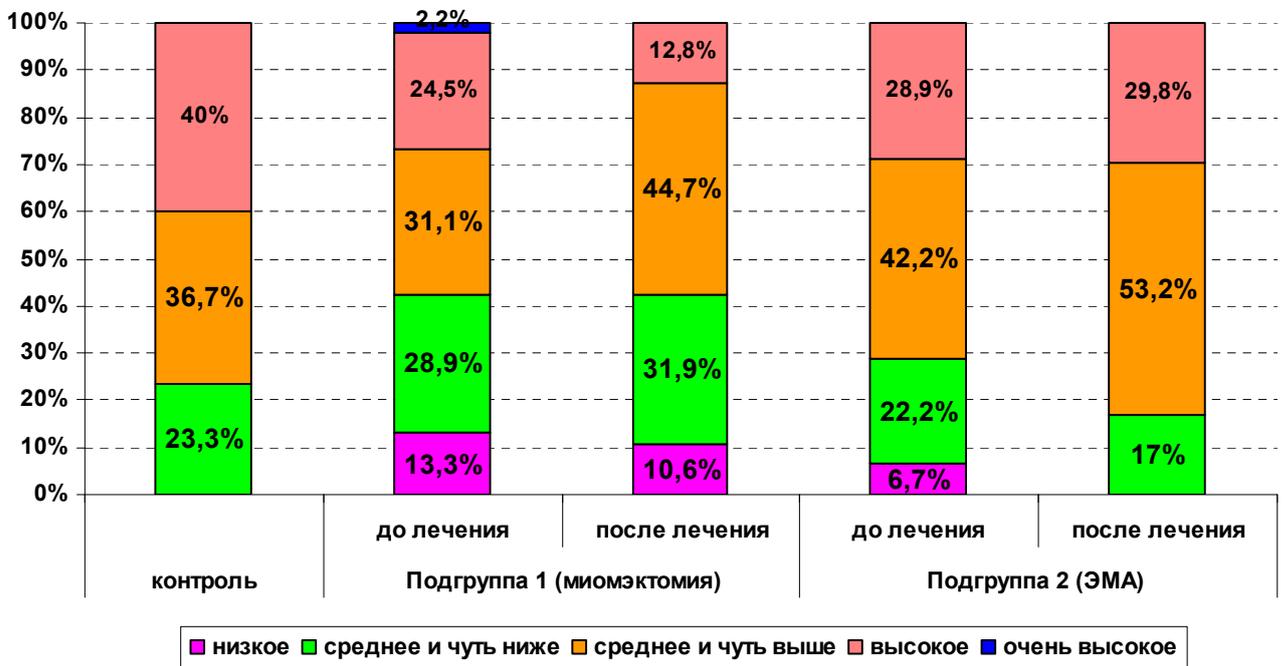


Рисунок 15 – Динамика изменений показателей качества жизни пациенток в половой сфере до и после лечения миомы матки

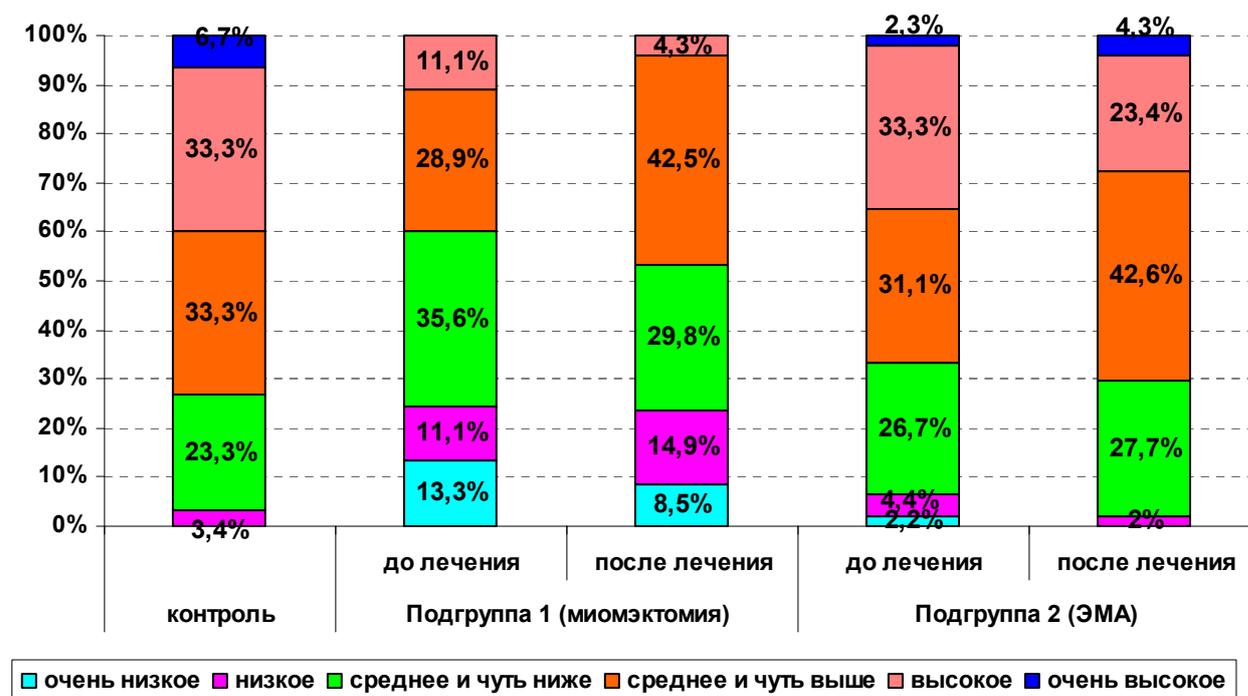


Рисунок 16 – Динамика изменений показателей общего качества жизни пациенток до и после лечения миомы матки

Проведенное лечение положительно повлияло на рост значений индексов качества жизни UQOLS в профессиональной сфере у пациенток первой и второй подгрупп. Достоверно более высокие показатели наблюдались у пациенток после эмболизации маточных артерий ( $p < 0,001$ ), по сравнению с женщинами после консервативной миомэктомии ( $p = 0,054$ ).

Выраженная положительная динамика в сфере здоровья и эмоций отмечалась через 5 месяцев после проведенного лечения, а прирост значений индексов качества жизни UQOLS после консервативной миомэктомии составил  $4,76 \pm 0,48$  и  $4,40 \pm 0,47$  баллов, а после ЭМА, соответственно,  $3,24 \pm 0,63$  и  $3,49 \pm 0,44$  балла. Общение с пациентками после лечения выявило более высокий эмоциональный фон, положительную самооценку, окружающих и своего здоровья. Пациентки делились новыми планами, наблюдалась меньшая тревожность и сконцентрированность на своем заболевании. Показатели качества жизни в обеих сферах, полученные после лечения миомы матки, были сопоставимы среди женщин, которым была выполнена консервативная миомэктомия и эмболизация маточных артерий ( $p < 0,001$ ).

В половой сфере также отмечалась положительная динамика: прирост значений индексов качества жизни UQOLS в обеих подгруппах составил  $1,02 \pm 0,41$  и  $2,02 \pm 0,32$ , соответственно. Достоверно более высокие показатели наблюдались среди пациенток, перенесших эмболотерапию ( $p < 0,001$ ), по сравнению с пациентками после консервативной миомэктомии ( $p = 0,017$ ). У всех наблюдаемых женщин после лечения исчезли чувство дискомфорта и болезненные ощущения во время полового акта. Кроме того 65 % пациенток с миомой матки отмечали повышение либидо ( $p < 0,001$ ).

Через пять месяцев после проведенного лечения миомы матки значительное улучшение общего качества жизни отметили 61,5% (29) женщин, общее качество жизни характеризовалось ими как высокое и очень высокое по сравнению с 7,6% (7) до начала терапии. Наиболее высокий прирост показателей общего качества жизни наблюдался в подгруппе пациенток после консервативной миомэктомии, что составило 35,6%, тогда как в подгруппе женщин перенесших эмболотерапию, данный показатель был достоверно ниже - 27,6% (13) ( $p = 0,02$ ), соответственно.

Наибольший положительный эффект после лечения миомы матки был достигнут в эмоциональной сфере. Так, 44% (40) ( $p = 0,03$ ) пациенток оценили качество своей жизни как высокое. Выраженная положительная динамика отмечалась при оценке качества жизни в области здоровья и половой сферы: большую удовлетворенность своей жизнью после лечения отметили 24% (22) и 29,3% (27) пациенток, соответственно.

Таким образом, консервативная миомэктомия и эмболизация маточных артерий, как методы органосохраняющего лечения миомы матки, обладают выраженным положительным влиянием на качество жизни пациенток с миомой матки. При сравнительной оценке показателей качества жизни, данные параметры в сфере эмоций, здоровья и общего качества жизни были сопоставимы у пациенток, с миомой матки после обоих методов органосохраняющего лечения, однако в профессиональной и половой сферах более выраженная положительная динамика была выявлена у пациенток после эмболотерапии.

### 3.6 Состояние аутоиммунитета у женщин с миомой матки до и после органосохраняющего лечения

#### 3.6.1 Особенности аутоиммунного статуса женщин с миомой матки репродуктивного возраста

Для пациенток с миомой матки было характерно выраженное гипореактивное состояние аутоиммунитета по сравнению с контрольной группой. Так, средние значения профилей аутоантител у пациенток первой и второй подгрупп до лечения составили  $-19,54 \pm 5,50\%$  и  $-35,44 \pm 2,56\%$ , соответственно, что при сравнении со значением аналогичного показателя у здоровых женщин контрольной группы:  $-2,61 \pm 3,00\%$ , говорит о состоянии иммунодефицита ( $p < 0,001$ ).

В ходе исследования был выявлен дисбаланс содержания профилей аутоантител к Тироглобулину у женщин основной группы с миомой матки. Показатели колебались как в сторону умеренного снижения, так и умеренного или даже резкого повышения (рис. 17).

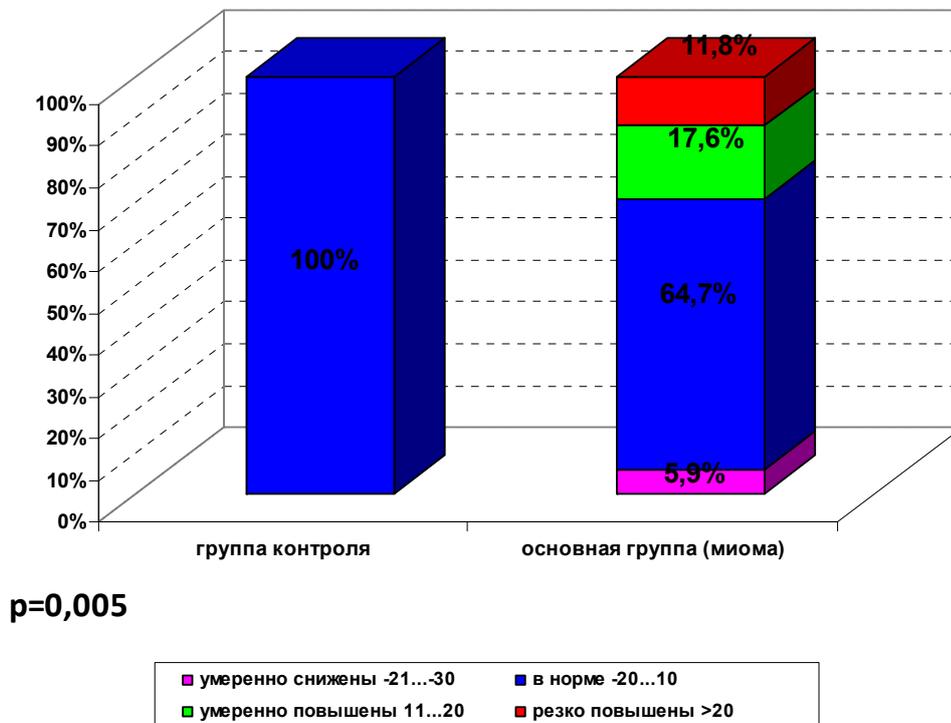
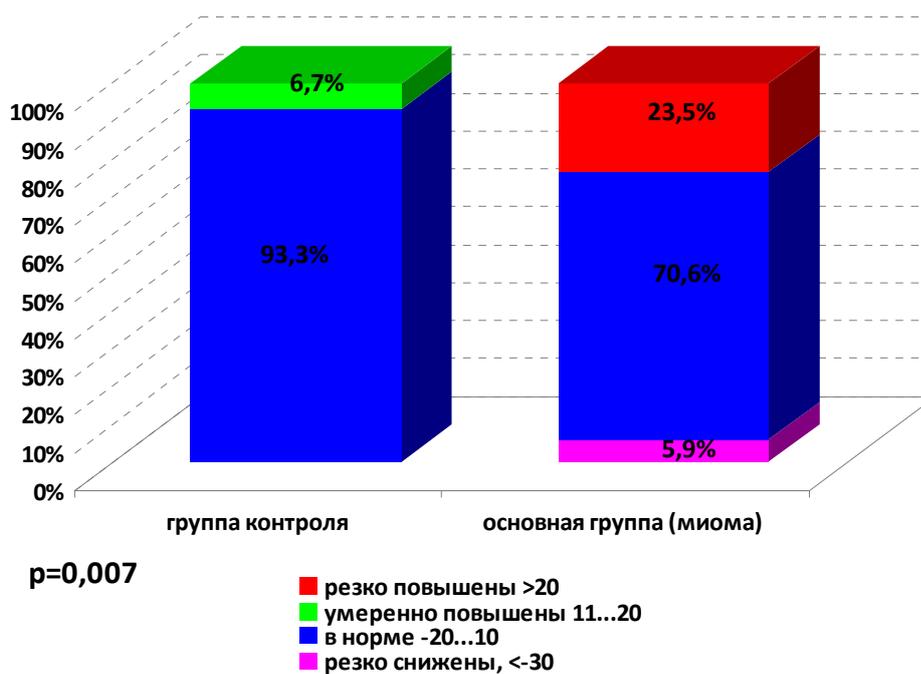


Рисунок 17 – Показатели профилей аутоантител к Тироглобулину  
до лечения миомы матки

Средние показатели содержания аутоантител к Тироглобулину оказались ниже у пациенток с миомой:  $-5,75 \pm 3,72\%$  и  $-7,61 \pm 4,52\%$ , в первой (консервативная миомэктомия) и второй подгруппах (ЭМА), соответственно, по сравнению с контрольной группой:  $-0,38 \pm 1,00\%$  ( $p=0,004$ ).

Был отмечен дисбаланс содержания профилей аутоантител к белку S100 в сыворотке крови у пациенток с миомой матки. Качественные характеристики содержания аутоантител к данному антигену достоверно различались у здоровых женщин и женщин с миомой матки (рис. 18), несмотря на то, что среднее содержание профилей аутоантител к белку S100 было сопоставимо в обеих подгруппах у пациенток основной группы и женщин из группы контроля и составило:  $1,78 \pm 0,94\%$ ,  $-1,56 \pm 3,54\%$  и  $5,72 \pm 3,67\%$ , соответственно ( $p=0,268$ ;  $p=0,915$ ).



**Рисунок 18 – Показатели профилей аутоантител к S100 до лечения миомы матки**

Сходная тенденция наблюдалась в отношении содержания профилей аутоантител к коллагену. При отсутствии достоверных различий среднего содержания профилей аутоантител в обеих подгруппах основной и контрольной групп:  $-0,61 \pm 1,14\%$ ,  $-4,06 \pm 5,04\%$ ,  $1,11 \pm 2,81\%$  ( $p=0,153$ ), при оценке качественных

характеристик, отмечался выраженный дисбаланс содержания профилей аутоантител к коллагену у пациенток с миомой матки (рис. 19).

У пациенток основной группы с миомой матки до начала лечения выявлялось достоверно более низкое содержание профилей аутоантител к b2-гликопротеину 1 и двуспиральной ДНК:  $-9,56 \pm 3,78\%$  и  $-5,88 \pm 3,55\%$  ( $p=0,016$ ;  $p=0,005$ ) – в первой подгруппе (консервативная миомэктомия);  $-12,22 \pm 4,51\%$  и  $-7,00 \pm 2,87\%$  ( $p=0,001$ ) – во второй подгруппе пациенток (ЭМА), по сравнению с группой контроля:  $0,24 \pm 0,96\%$  и  $-1,57 \pm 0,97\%$ , соответственно.

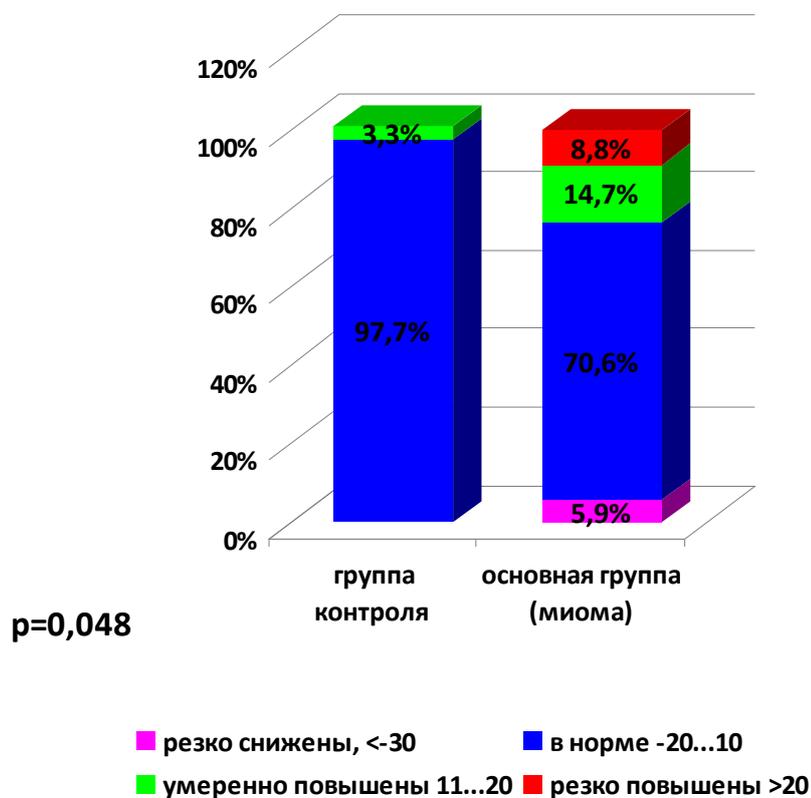
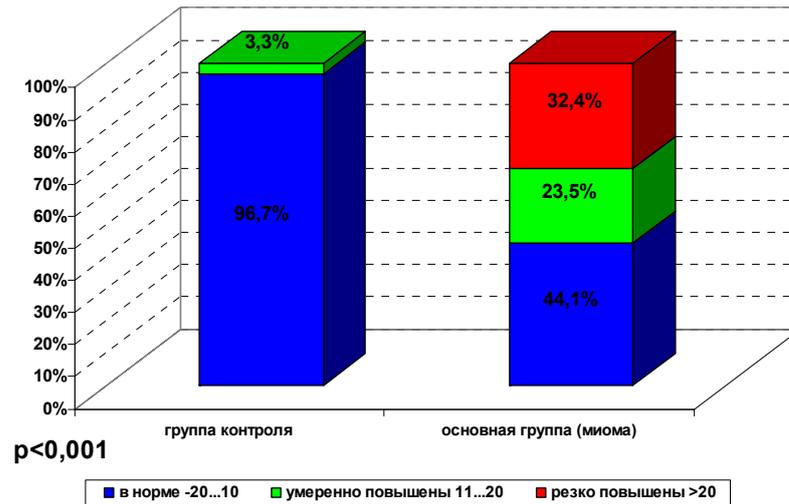


Рисунок 19 - Показатели профилей аутоантител к коллагену до лечения миомы матки

У пациенток с миомой в обеих подгруппах отмечалось значительное повышение уровня профилей аутоантител к Fc-фрагменту:  $13,81 \pm 3,29\%$  и  $17,06 \pm 3,56\%$ , соответственно, по сравнению с группой контроля:  $1,17 \pm 0,82\%$  ( $p < 0,001$ ). Сходная картина отмечена и при оценке качественных показателей содержания профилей аутоантител к Fc-фрагменту у пациенток основной группы с миомой матки и здоровых женщин из группы контроля (рис. 20).

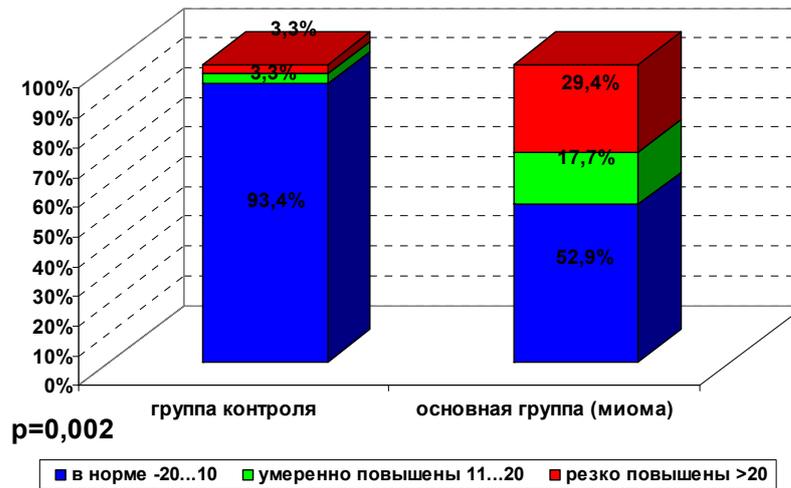


**Рисунок 20 - Показатели профилей аутоантител к Fc-фрагменту до лечения миомы матки**

Установлена статистически достоверная прямая зависимость между содержанием профилей аутоантител к Fc-фрагменту в сыворотке крови пациенток с миомой матки с продолжительностью заболевания ( $r=0,405$ ;  $p=0,001$ ), интенсивностью болевого синдрома ( $r=0,364$ ;  $p=0,003$ ), в том числе и во время менструации, более низким качеством жизни в сфере здоровья ( $r=-0,323$ ;  $p=0,009$ ) и эмоций ( $r=-0,284$ ;  $p=0,023$ ), а также общим качеством жизни ( $r=-0,266$ ;  $p=0,034$ ).

Было отмечено достоверное повышение содержания профилей аутоантител к SPR-06 у пациенток с миомой матки по сравнению со здоровыми женщинами. Средние значения профилей аутоантител к антигену SPR-06 у пациенток с миомой матки первой и второй подгрупп: составили  $10,31 \pm 3,99\%$  и  $12,28 \pm 3,33\%$ , соответственно, в сравнении с контрольной группой:  $1,52 \pm 1,16\%$  ( $p=0,007$ ), что также подтверждается оценкой качественных показателей (рис. 21).

Выявлена слабая корреляционная связь между содержанием профилей аутоантител к Spr-06 и интенсивностью болевого синдрома ( $r=0,329$ ;  $p=0,008$ ), а также длительностью заболевания миомой матки ( $r=0,293$ ;  $p=0,019$ ). Факт достоверно более высоких значений показателей профилей аутоантител к антигену SPR-06 в первой и второй подгруппах является закономерным, т.к. данный показатель является маркером хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, хронической урогенитальной инфекции, что согласуется с одной из важнейших патогенетических теорий возникновения миомы матки.



**Рисунок 21 – Показатели профилей аутоантител к Spr-06 до лечения миомы матки**

Интересные данные получены при сопоставлении уровней профилей аутоантител к Spr-06 и частоты встречаемости явлений дегенерации и локального воспаления в узлах по результатам гистологического исследования у пациенток после консервативной миомэктомии.

Как уже говорилось ранее, ни у одной из пациенток до лечения не было выявлено нарушений кровотока в миоматозных узлах методом ЦДК, показатели лейкоцитоза крови также находились в пределах нормы.

Начальные признаки дегенерации и локального воспаления в миоматозных узлах по результатам гистологического исследования были обнаружены у 16,3% (15) пациенток с миомой матки, которым проводилась консервативная миомэктомия, 11 из них до операции производился забор крови на аутоантитела.

У данной категории женщин отмечалось достоверное повышение профилей аутоантител к Spr-06 в 63,6% (7) случаев ( $p=0,032$ ). Таким образом, определение содержания профилей аутоантител к Spr-06 методом ЭЛИ-П тест может быть использовано для прогнозирования развития локального воспаления и дегенеративных изменений в миоматозных узлах у пациенток с миомой матки, еще до появления соответствующих клинических проявлений и изменений по результатам УЗИ и общего анализа крови.

Необходимо отметить, что среди 34 пациенток с миомой матки, у которых проводился анализ сывороточного содержания профилей аутоантител, ВЗОМТ в

анамнезе отмечались у 14 (41,2%) женщин. У 50% (7) из них было выявлено достоверное повышение профилей аутоантител к Spr06, по сравнению с 15% (3) пациенток с миомой без отягощенного анамнеза по ВЗОМТ ( $p=0,027$ ). Кроме того, средние значения профилей аутоантител к Spr-06 у пациенток с миомой матки и ВЗОМТ были в 2,3 раза выше по сравнению с теми же показателями у женщин с миомой и без ВЗОМТ:  $16,93\pm 5,09\%$  и  $7,45\pm 2,17\%$ , соответственно. Сходная картина была выявлена у пациенток с миомой матки с ХУГИ и без ХУГИ в анамнезе. Показатели средних значений профилей аутоантител к Spr-06 у пациенток с миомой матки и с ХУГИ в анамнезе были в 1,9 раз выше аналогичных параметров у пациенток с миомой и без ХУГИ, и составили:  $14,32\pm 3,92\%$  и  $7,60\pm 2,77\%$ , соответственно.

Как уже отмечалось ранее, маточные кровотечения представляли собой один из превалирующих симптомов у исследуемых пациенток с миомой матки. Маточными кровотечениями страдали на момент первичного забора крови 67,6% (23) из 34 пациенток с миомой матки, которым проводилась оценка состояния аутоиммунитета.

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:  $0,00\pm 0,92\%$  ( $p=0,005$ ;  $p<0,001$ ) (рис. 22).

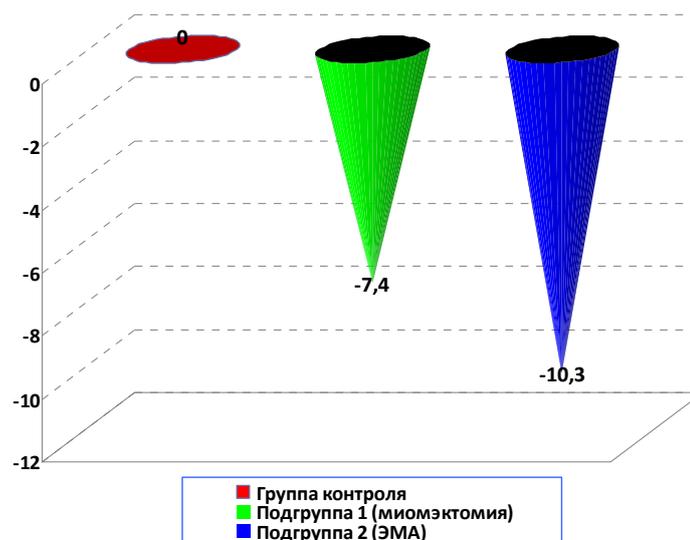
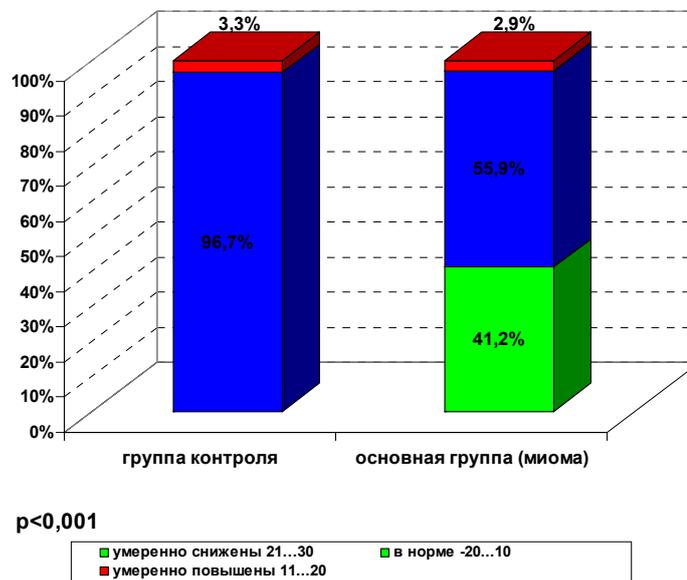


Рисунок 22 – Структура исходного уровня профилей аутоантител к ANCA до лечения у пациенток с миомой матки по сравнению с контрольной группой (%)

У пациенток с миомой матки в обеих подгруппах наблюдались достоверно более низкие показатели среднего содержания профилей аутоантител к антигену тромбоцитов ТгМ-03 по сравнению с группой контроля:  $-14,44 \pm 2,89\%$ ,  $-18,89 \pm 1,55\%$  и  $-2,47 \pm 3,13\%$ , соответственно ( $p=0,030$ ,  $p=0,002$ ), что также подтверждается оценкой качественных показателей (рис. 23).

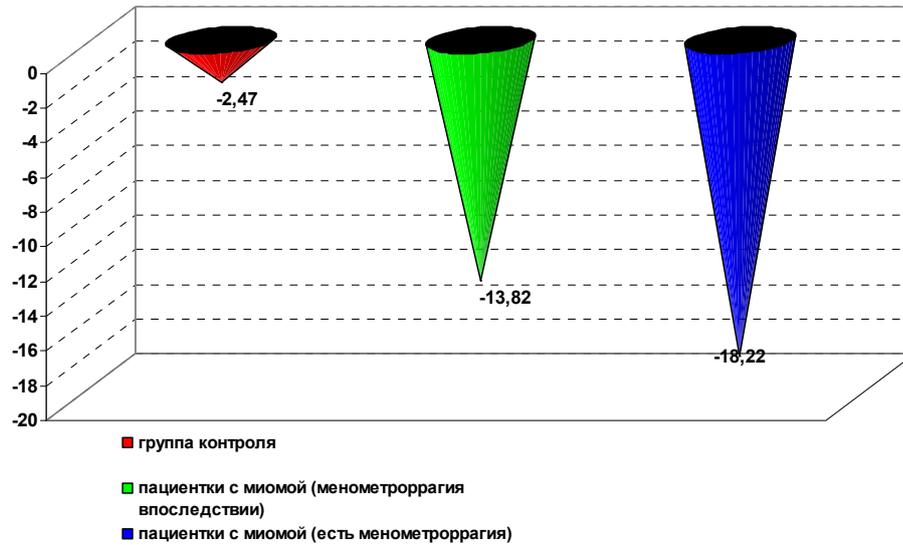
У 41,2% (14) пациенток с миомой матки отмечается снижение уровня профилей аутоантител к антигену тромбоцитов ТгМ-03, что возможно является патогенетическим фактором возникновения маточных кровотечений у данного контингента женщин.



**Рисунок 23 – Показатели профилей аутоантител к ТгМ-03 до лечения миомы матки**

Было выявлено, что наиболее низким показателем содержания аутоантител к ТгМ-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. 24).

Представленные данные свидетельствуют о том, что определение содержания профилей аутоантител к ТгМ-03 в сыворотке крови методом ЭЛИ-П тест, может быть использовано в качестве предиктора развития кровотечений у пациенток с миомой матки.



**Рисунок 24 – Сравнение содержания профилей аутоантител к TrM-03 у пациенток с миомой матки с наличием и отсутствием менометроррагий и здоровых женщин (%)**

У женщин с миомой матки, страдавших от менометроррагий отмечалось снижение содержания профилей аутоантител к  $\beta$ 2-гликопротеину 1 ( $p=0,044$ ), а также избыток содержания аутоантител к коллагену ( $p=0,016$ ).

Для прогнозирования риска развития маточных кровотечений у пациенток репродуктивного возраста была построена модель множественной логистической регрессии. Нами использовался компьютерный алгоритм пошагового включения или исключения, который выбирает наилучшие факторы риска из предложенного набора признаков. В качестве возможных факторов риска рассматривались возраст, начало половой жизни, количество аборт и выкидышей в анамнезе, паритет родов, а также содержание профилей аутоантител к 12 аутоантигенам в сыворотке крови.

По результатам моделирования в таблицах представлены коэффициенты регрессии, их статистическая значимость, а также отношения шансов (данный показатель отражает, как изменятся шансы развития кровотечения с увеличением фактора риска на единицу) и их доверительные интервалы (ОШ и 95% ДИ).

Из множества рассмотренных вариантов наиболее показательными оказались две модели. Первая модель предсказывает вероятность развития кровотечения среди пациенток репродуктивного возраста, как основной группы, у которых

была выявлена миома матки, так и у здоровых женщин из группы контроля, а вторая — только в основной группе пациенток с миомой матки.

В первой модели оценивался риск кровотечений у пациенток репродуктивного возраста как с миомой матки, так и здоровых женщин. Характеристика первой модели представлена в таблице 8.

**Таблица 8 – 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 $\beta$ 2-гликопротеину I, %	0,068	0,061	1,07 (1,00–1,15)
Константа	-4,590	<0,001	-

Согласно полученной модели наличие большого количества родов в анамнезе существенно повышало риск кровотечений: ОШ= 4,20 (95% ДИ: 1,27–13,85). При анализе содержания профилей аутоантител в сыворотке крови исследуемых женщин, было установлено, что снижение уровня профилей аутоантител к TrM-03 ассоциировано с повышенным риском кровотечений: ОШ<sub>TrM-03</sub>= 0,83 (95% ДИ: 0,74–0,93). Этот показатель обладал наибольшей статистической значимостью (p=0,001).

Необходимо отметить, что из-за коррелированности профилей аутоантител между собой получены, на первый взгляд, противоречивые результаты в многомерной модели, отличающиеся от одномерного подхода. Снижения уровней профилей аутоантител к TrM-03 не происходило у исследованных женщин изолированно: одновременно снижалось содержание профилей аутоантител к  $\beta$ 2-гликопротеину I ( $r=0,41$ ) и повышалось - к ХГЧ ( $r=-0,45$ ), что, в свою очередь, вызывало дополнительное повышение риска развития маточных кровотечений. Коэффициенты при данных предикторах в модели нивелируют данный риск, повышая его для  $\beta$ 2-гликопротеина I, и снижая для ХГЧ. Таким образом, содержание профилей аутоантител к ХГЧ и  $\beta$ 2-гликопротеину в данной модели

выступают в роли конфаундеров, или вмешивающихся переменных. Чувствительность и специфичность модели составляют 88,0% и 92,3% (рис. 25).

**Рисунок 25 – Программа для прогнозирования риска развития маточных кровотечений у пациенток репродуктивного возраста**

Во второй модели оценивался риск кровотечений у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки. Характеристика второй модели представлена в таблице 9.

**Таблица 9 – 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 β2-гликопротеину I, %	-0,077	0,044	0,93 (0,86–1,00)
Константа	-0,632	0,427	0,53

Согласно полученной модели наличие большого количества родов в анамнезе у пациенток с миомой матки существенно повышало риск кровотечений: ОШ= 3,95 (95% ДИ: 1,05–14,85). Остальные анамнестические данные оказались статистически незначимыми в отношении прогноза вероятности развития кровотечений у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста. При анализе содержания профилей аутоантител в

сыворотке крови исследуемых женщин, было выявлено, что коэффициенты в модели оказались с противоположными знаками. В сыворотке крови пациенток с миомой матки, которых не беспокоили маточные кровотечения, отмечался дефицит профилей аутоантител к коллагену, повышение уровня профилей данных аутоантител было сопряжено с повышением риска развития маточного кровотечения, ОШ= 1,15 (95% ДИ: 1,03–1,29). Обратная динамика выявлена при оценке содержания профилей аутоантител к  $\beta$ 2-гликопротеину I: дефицит содержания данных аутоантител в сыворотке крови сопряжен с высоким риском развития маточных кровотечений у пациенток с миомой матки, причем вероятность риска повышается с нарастанием дефицита содержания данных аутоантител ОШ =0,93 (95% ДИ: 0,86–1,00). Чувствительность и специфичность модели составляют 85,7% и 84,6%.

На основании данной модели составлена компьютерная программа для быстрого вычисления риска (рис. 26). Алгоритм расчета следующий:

$$1) z=b_0+b_1*x_1+b_2*x_2+b_3*x_3+b_4*x_4$$

$$2) p=\exp(z)/(1+\exp(z))$$

Где:  $b_0 - b_4$  — коэффициент регрессии,

$x_1 - x_4$  — факторы риска

$z$  — промежуточная величина

$p$  — вероятность кровотечения

**Прогнозирование риска развития маточных кровотечений у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста**

Количество родов в анамнезе

Содержание аутоантител к коллагену, %

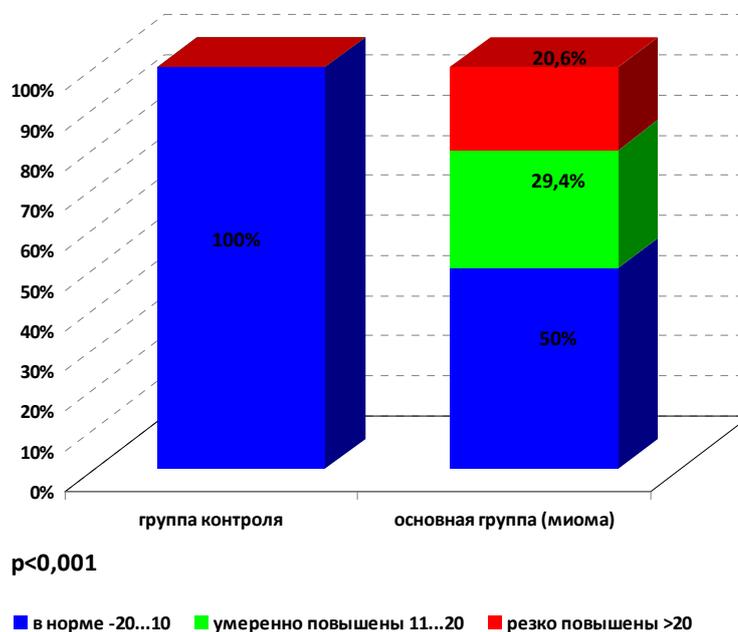
Содержание аутоантител к  $\beta$ 2-гликопротеину I, %

Результат:  
Риск развития маточного кровотечения у пациентки ПОВЫШЕННЫЙ (100%)

**Рисунок 26 – Программа для прогнозирования вероятности развития маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста с миомой матки**

Среди 34 пациенток с миомой матки, у которых проводился анализ сывороточного содержания профилей эмбриотропных аутоантител методом ЭЛИ-П тест до и после проводимого лечения, бесплодием страдали 47,1% (16) женщин, причем частота встречаемости первичного и вторичного бесплодия была сопоставима и составила 43,7% (7) и 56,3% (9) случаев соответственно ( $p=0,5$ ).

В контрольной группе молодых здоровых женщин средний уровень профилей аутоантител к ХГЧ находился в пределах  $-3,00 \pm 0,98\%$ . В основной группе пациенток с миомой матки значения содержания профилей аутоантител к ХГЧ было в пределах нормы в 50% (17) случаев, и у 50% (17) пациенток отмечалось повышение уровня профилей аутоантител различной степени выраженности (рис. 27). Повышенный уровень профилей аутоантител к ХГЧ отмечался в 62,5% (10) случаев у 16 пациенток с миомой матки и сопутствующим бесплодием. Необходимо отметить, что семь пациенток с миомой матки и повышенным уровнем профилей аутоантител к ХГЧ не предъявляли жалобы на бесплодие и предохранялись от беременности.



**Рисунок 27 – Качественные показатели профилей аутоантител к ХГЧ до лечения миомы матки**

При исследовании уровня профилей аутоантител к ХГЧ повышенные показатели отмечались у 43,8% женщин, которым впоследствии была выполнена консервативная

миомэктомия и у 55,6% пациенток, которым проводилась эмболотерапия. 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.

Повторная оценка уровня профилей аутоантител у пациенток с миомой матки проводилась через 5 месяцев после органосохраняющего лечения.

### 3.6.2 Динамика изменения показателей аутоиммунитета у пациенток с миомой матки после лечения

Через 5 месяцев после проведенного лечения при оценке полученных результатов были выявлены следующие закономерности. Отмечалось снижение средних показателей профилей аутоантител к Spr-06 на 53,4% и 72,8% в первой (после консервативной миомэктомии) и второй подгруппах (после ЭМА) и к Fc-фрагменту на 27,2% и 33,5% соответственно (рис.28-29). Средние показатели содержания профилей аутоантител к Spr-06 и Fc-фрагменту после лечения были сопоставимы в обеих группах ( $p = 0,604$ ;  $p = 0,809$ ).

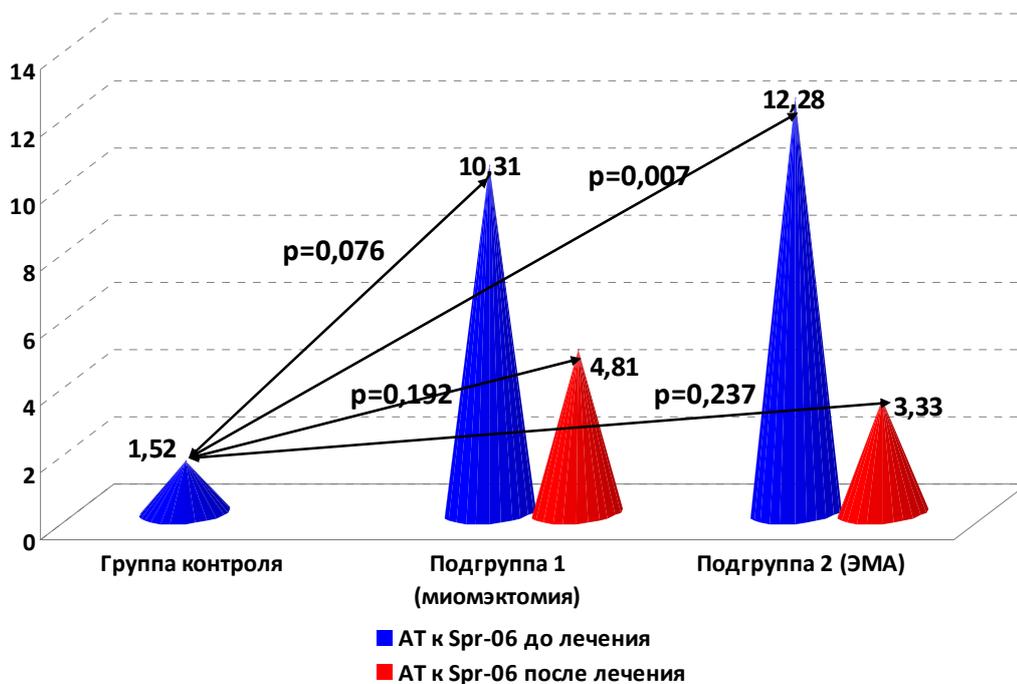
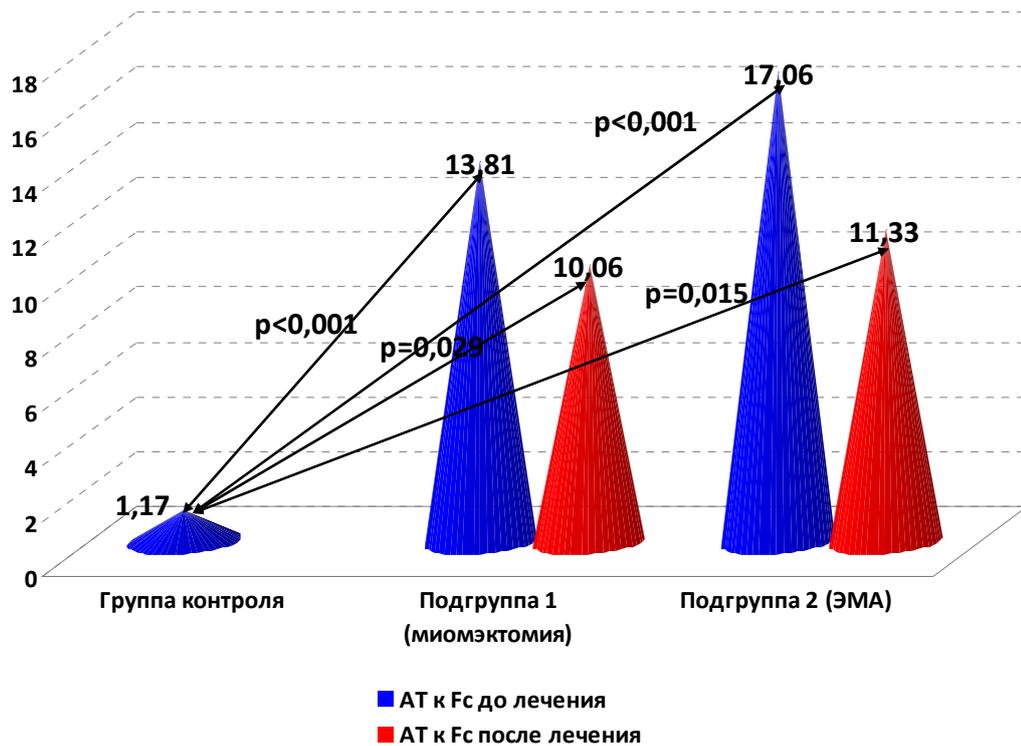


Рисунок 28 – Динамика изменения уровня показателей профилей аутоантител к Spr-06 до и после лечения (%)



**Рисунок 29 – Динамика изменения уровня показателей профилей аутоантител к Fc-фрагменту до и после лечения (%)**

Содержание профилей аутоантител к Spr-06 в обеих подгруппах женщин с миомой матки после проведенного лечения снижается и стремится к норме у 75% пациенток после консервативной миомэктомии и у 77,7% пациенток после эмболизации маточных артерий (рис.30).

Нормализация содержания профилей аутоантител к Fc-фрагменту наступила в 62,5% случаев после консервативной миомэктомии и в 55,5% после ЭМА (рис. 31). Данное явление можно объяснить тем, что окклюзия маточных сосудов и снижение кровоснабжения в узлах миомы приводят к запуску компенсаторную воспалительную реакцию [Рогожина И.Е. и соавт., 2011], а избыток аутоантител к Fc-фрагменту является универсальным маркером наличия в организме воспалительного процесса.

После лечения значительно сократилось количество женщин с резко повышенным уровнем профилей аутоантител к Spr-06 в обеих подгруппах до: 6,3% и 5,6% (p=0,335) соответственно.

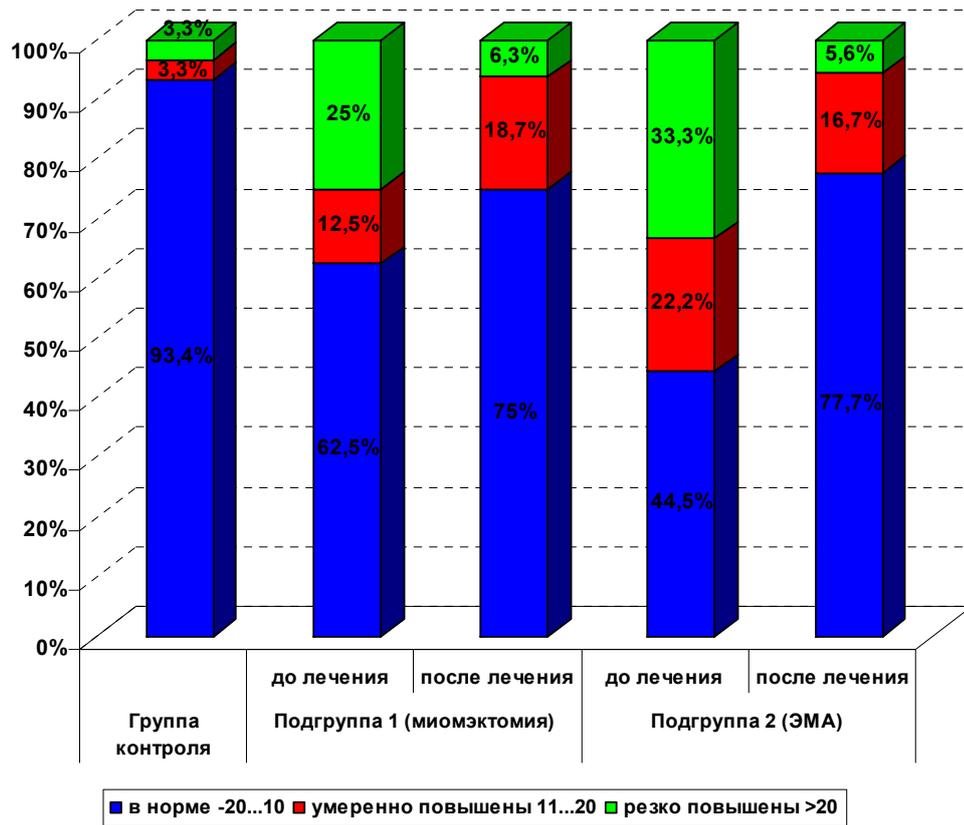


Рисунок 30 – Динамика изменения уровня качественных показателей профилей аутоантител к Spr-06 до и после лечения

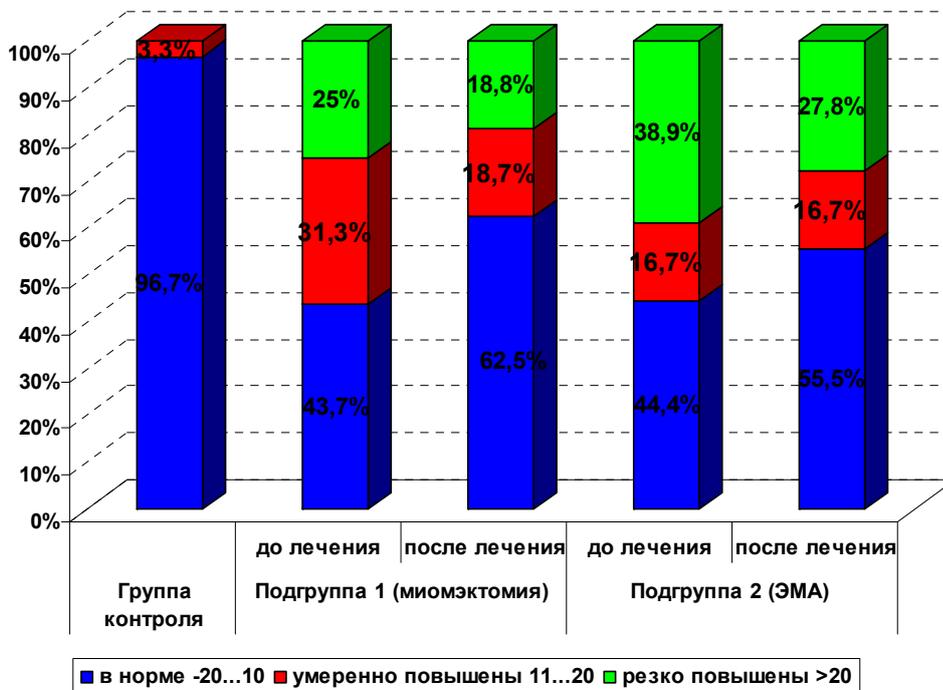


Рисунок 31 – Динамика изменения уровня качественных показателей профилей аутоантител к Fc-фрагменту до и после лечения

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 ( $p=0,039$ ) (рис. 32). 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 (рис. 33). При этом более выраженная положительная динамика отмечалась в подгруппе пациенток после эмболизации маточных артерий. Средние показатели содержания профилей аутоантител к ANCA и TrM-03 после лечения были сопоставимы в обеих подгруппах ( $p=0,917$ ;  $p=0,666$ ).

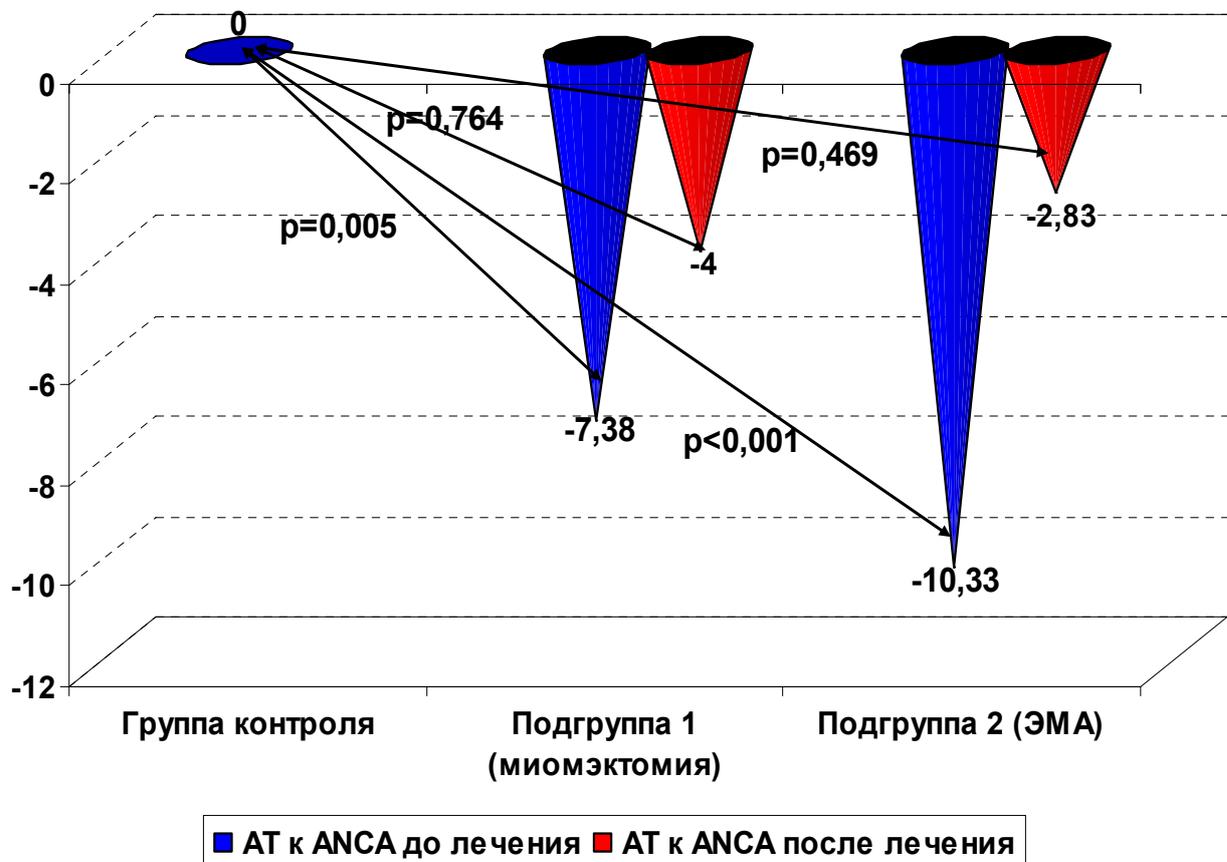


Рисунок 32 – Динамика изменения уровня показателей профилей аутоантител к ANCA до и после лечения (%)

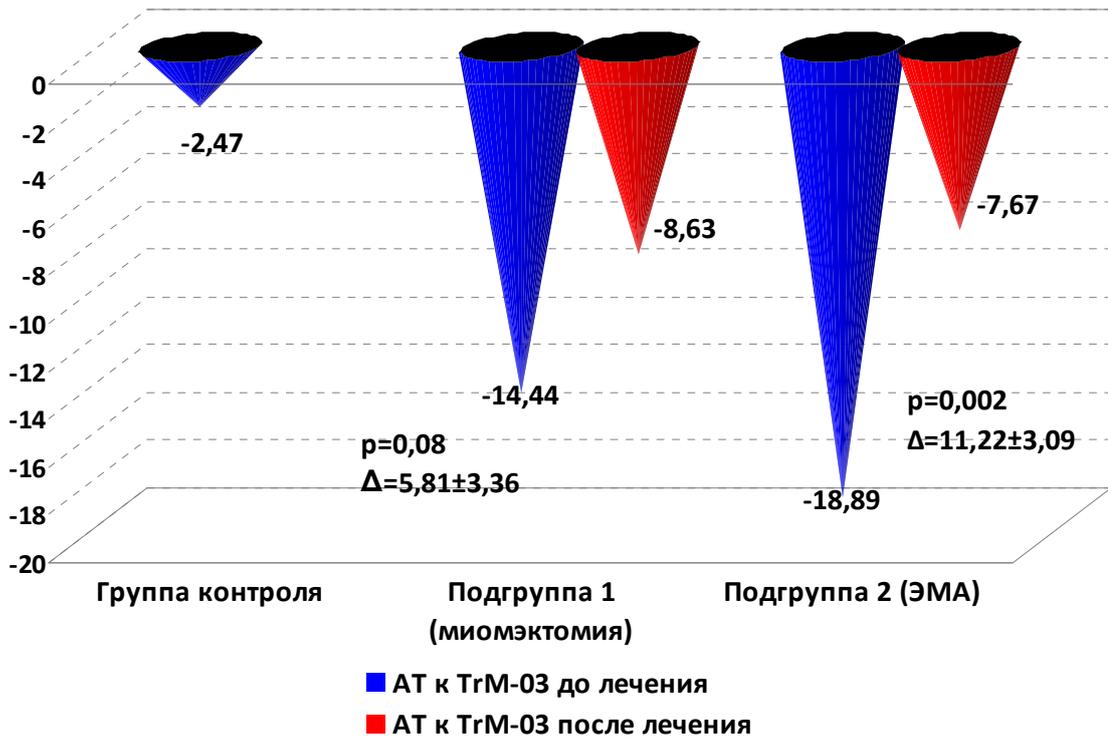


Рисунок 33 – Динамика изменения уровня показателей профилей аутоантител к TrM-03 до и после лечения (%)

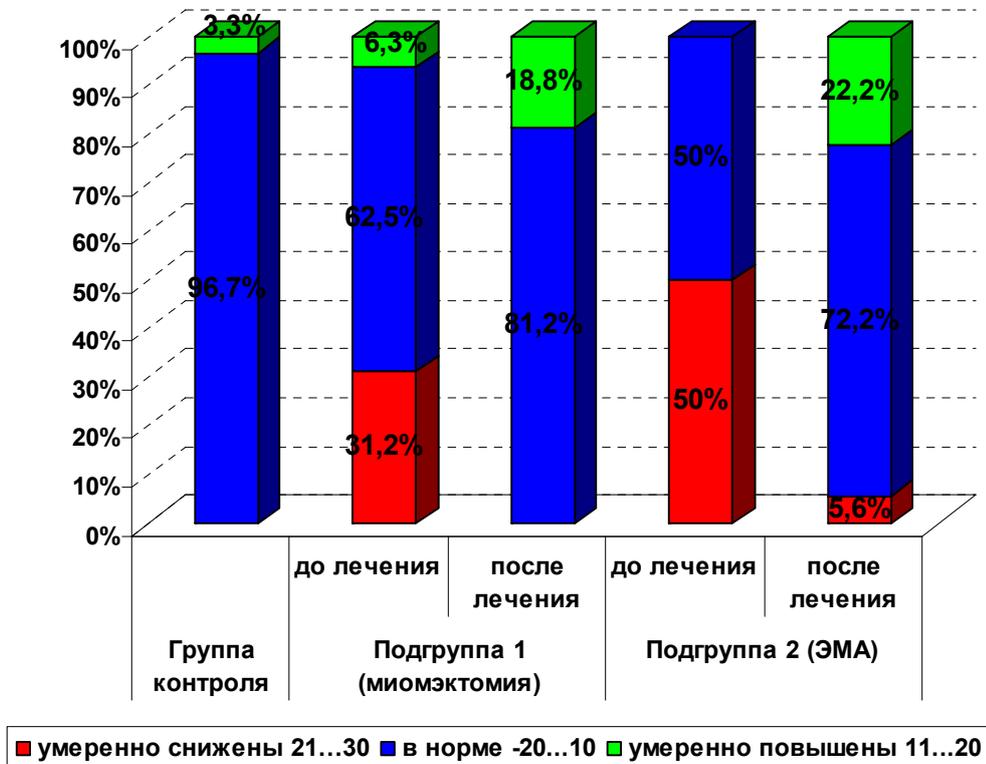
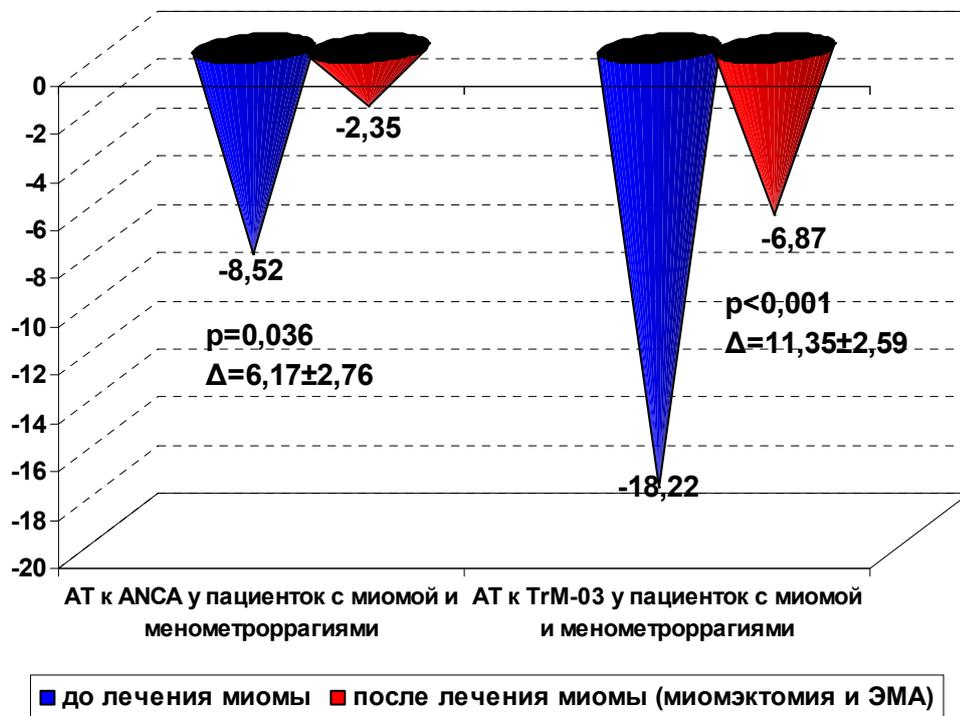


Рисунок 34 – Динамика изменения уровня качественных показателей профилей аутоантител к TrM-03 до и после лечения

На рис. 34 представлена динамика изменения содержания профилей аутоантител к TrM-03 спустя 5 месяцев после органосохраняющего лечения миомы матки. Нормализация содержания профилей аутоантител к антигену тромбоцитов наступила у 81,3% пациенток, перенесших консервативную миомэктомию и у 72,2% пациенток после эмболизации маточных артерий.

У пациенток основной группы с миомой матки, страдавших маточными кровотечениями, после обоих видов проведенного органосохраняющего лечения отмечалось достоверное увеличение содержания профилей аутоантител к ANCA и TRM-03 в сыворотке крови (рис. 35).



**Рисунок 35 – Динамика изменения уровня показателей профилей аутоантител к ANCA и TrM-03 до и после лечения у пациенток с миомой матки и менометроррагиями (%)**

Стремление показателей профилей аутоантител к ANCA и TRM-03 в сыворотке крови к норме коррелировало с нормализацией клинического состояния пациенток с миомой матки после лечения. При осмотре пациенток через пять месяцев после консервативной миомэктомии, отсутствовали жалобы на маточные кровотечения в сочетании с болевым синдромом и менометроррагий,

при том, что после эмболотерапии такие пациентки все же отмечались, хотя их количество сократилось в 2,4 и 2 раза, соответственно.

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 эмболотерапии – 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 (рис. 36).

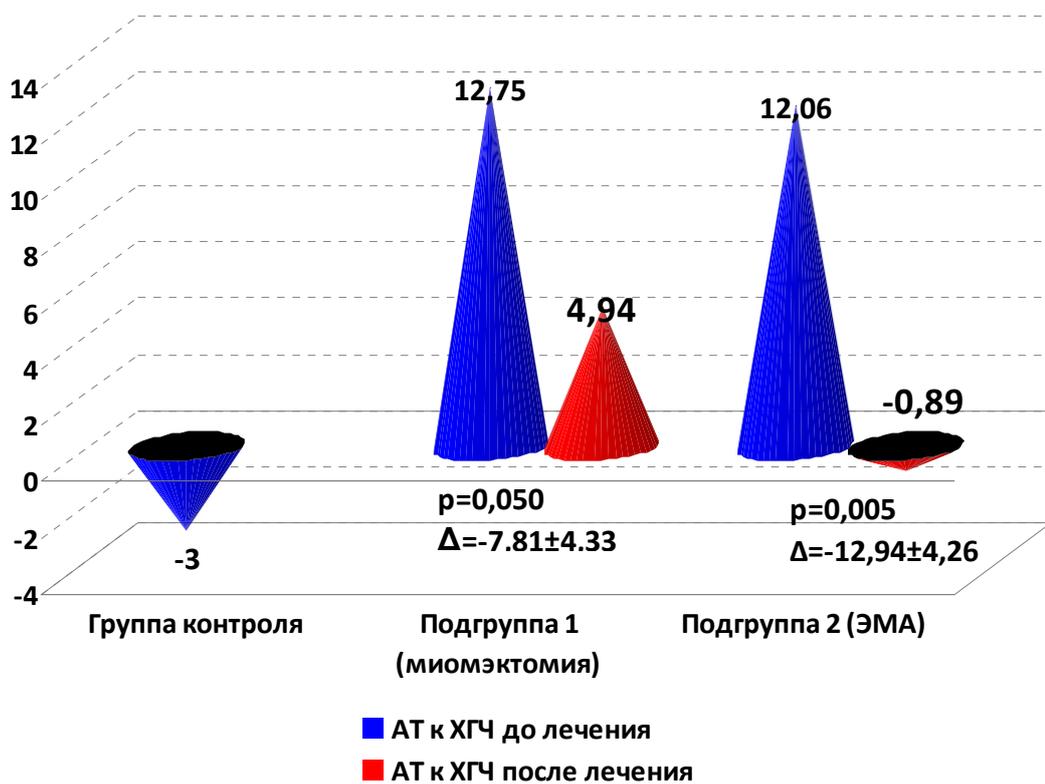


Рисунок 36 – Динамика изменения уровня показателей профилей аутоантител к ХГЧ до и после лечения (%)

Консервативная миомэктомия способствовала нормализации и снижению показателей аутоантител к ХГЧ до умеренных значений у 68,7% пациенток, эмболизация маточных артерий - у 88,9% женщин (рис. 37).

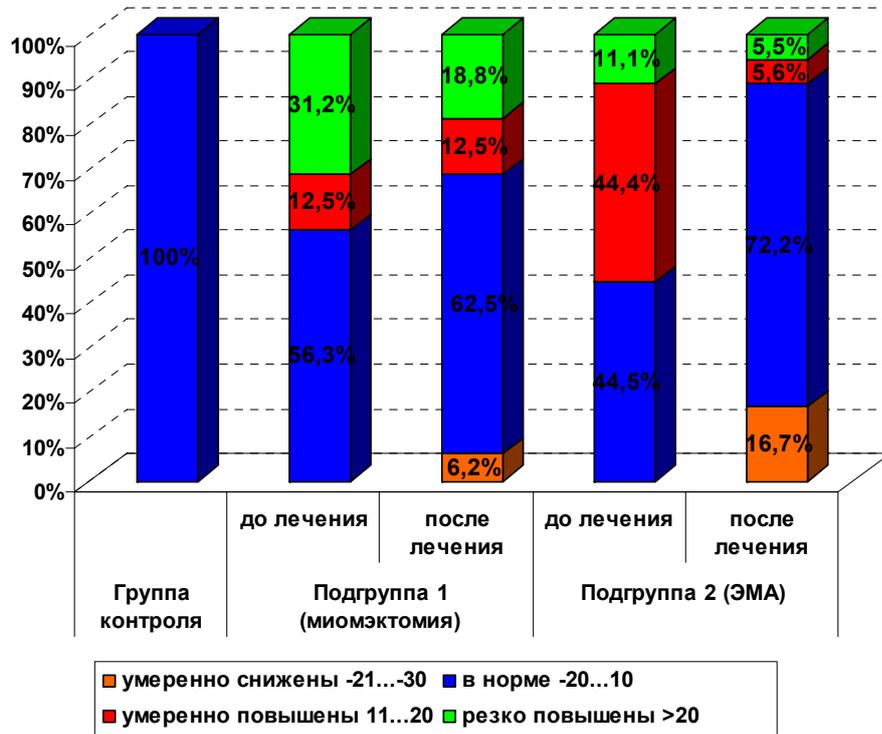


Рисунок 37 – Динамика изменения уровня качественных показателей профилей аутоантител к ХГЧ до и после лечения

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. 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 (рис. 38-39).

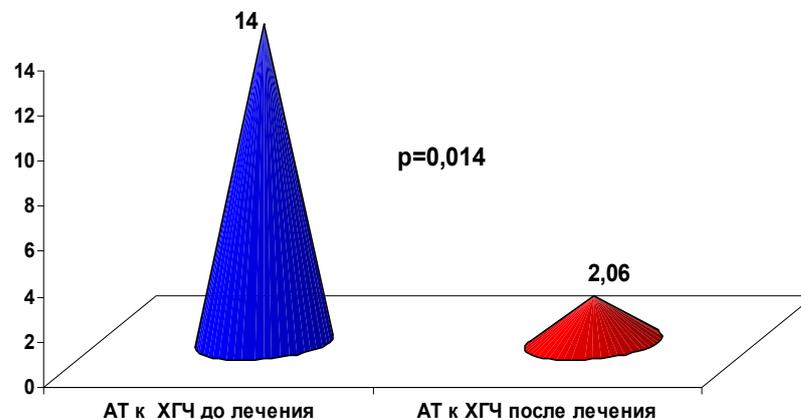
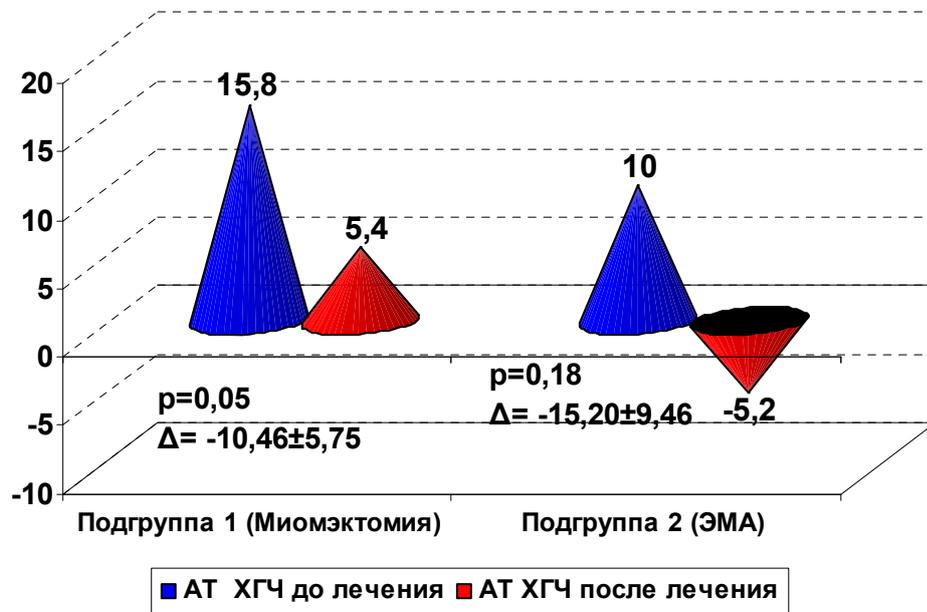


Рисунок 38 – Динамика изменения содержания профилей аутоантител к ХГЧ у пациенток с миомой матки и с сопутствующим бесплодием до и после лечения



**Рисунок 39 – Сравнительный анализ изменения содержания профилей аутоантител к ХГЧ после консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий у пациенток с миомой матки и сопутствующим бесплодием**

После проведенного лечения в течение двух лет беременность наступила у 9 пациенток после консервативной миомэктомии (в 2 случаях в результате ЭКО) и у 3 пациенток после ЭМА. У каждой из пациенток, реализовавших впоследствии свою репродуктивную функцию, отмечалась нормализация уровня аутоантител к ХГЧ, средний уровень профилей аутоантител к ХГЧ у данного контингента женщин составил  $+2,06 \pm 3,15\%$ . У 7 пациенток после консервативной миомэктомии и у всех 3 женщин после ЭМА беременность завершилась срочными оперативными родами путем операции кесарево сечение, при этом родились дети с хорошей оценкой по шкале Апгар. У 2 пациенток, перенесших консервативную миомэктомию, было отмечено самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках, причем в обоих случаях этому сопутствовало острое инфекционное заболевание на ранних сроках беременности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Обсуждение полученных результатов

Миома матки была и остается одной из наиболее часто встречающихся патологий в гинекологической практике у пациенток различных возрастных категорий: от репродуктивного возраста до перименопаузального и климактерического периода.

Несмотря на то, что у 50–60% больных миома матки может протекать бессимптомно у ряда женщин, данная патология характеризуется многообразием клинических проявлений, значительно ухудшающих состояние здоровья и снижающих качество жизни пациенток.

Необходимость поиска новых подходов к диагностике и лечению миомы матки не вызывает сомнений. Нами проведен анализ клинических исходов у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки после двух методов органосохраняющего лечения: консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий.

В решении вопроса о выборе метода лечения миомы матки между консервативной миомэктомией и эмболизацией маточных артерий играло роль несколько факторов: наличие бесплодия, исходные размеры матки и миоматозных узлов и их локализация. Так, у пациенток с миомой матки и сопутствующим бесплодием, в качестве метода лечения миомы матки, была выбрана консервативная миомэктомия – в 72% (18) случаев, и только 28% (7), эмболизация маточных артерий (данный метод лечения применялся только пациенткам с вторичным бесплодием). Предпочтение консервативной миомэктомии в качестве метода лечения миомы матки, у женщин, страдавших бесплодием и невынашиванием беременности, связано с весьма противоречивыми данными о влиянии ЭМА на репродуктивную функцию и отсутствия четких рекомендаций в мировых руководствах по данной проблематике.

Субсерозное расположение узлов на ножке встречалось у 12 пациенток ( $p < 0,001$ ), что послужило критерием отбора для последующей консервативной миомэктомии. Субмукозное расположение миоматозных узлов было выявлено у 4 пациенток, которым впоследствии была выполнена эмболизация маточных артерий, причем экспульсия субмукозно расположенного миоматозного узла наступила в 3 случаях.

Одним из важных преимуществ ЭМА, по данным нашего исследования была достоверно меньшая продолжительность пребывания пациенток на операционном столе ( $32,89 \pm 1,54$  мин), по сравнению с консервативной миомэктомией ( $43,78 \pm 1,89$  мин), меньшая продолжительность пребывания пациенток в стационаре:  $6,60 \pm 0,37$  и  $8,53 \pm 0,30$  койко-дней соответственно. Важным преимуществом эмболизации маточных артерий по сравнению с консервативной миомэктомией, является возможность проведения данной операции либо под местной анестезией, либо, при необходимости, под внутривенным наркозом, тогда как консервативная миомэктомия требует проведения либо общей, либо спинальной анестезии, в зависимости от выбранного для операции доступа.

Спустя 5 месяцев после проведенного лечения достоверную клиническую эффективность лечения миомы матки показали оба органосохраняющих метода. Отсутствие каких либо жалоб отмечали 66,3% пациенток, практически в 2 раза уменьшилось число пациенток с проявлениями болевого синдрома (с 28,3% до 15,2%), в 6 раз - количество женщин, страдавших маточными кровотечениями (с 30,4% до 5,4%), а в 3 раза сократилось число пациенток с сочетанной симптоматикой (с 38% до 13,1%) (рис.40).

При сравнении клинических исходов у пациенток в обеих подгруппах, наилучшие результаты были получены после консервативной миомэктомии: 39 женщин (86,7%) не предъявляли никаких жалоб и отмечали значительное улучшение самочувствия, при том, что после эмболизации маточных артерий, отсутствие клинической симптоматики отмечали 22 пациентки (46,9%) ( $p = 0,002$ ).



**Рисунок 40 – Динамика клинических проявлений миомы матки после проведенного лечения**

Через 5 месяцев после консервативной миомэктомии пациенток, страдавших маточными кровотечениями и сочетанием болевого синдрома и менометроррагий, выявлено не было, при том, что после эмболотерапии такие пациентки все же отмечались, хотя их количество сократилось в 2,4 и 2 раза, соответственно. Данный факт, возможно, свидетельствует о том, что миома матки, является самостоятельным и весьма значимым патогенетическим звеном в возникновении маточных кровотечений. Полученные нами данные согласуются с данными литературы. По данным Walker W.J., Pelage J.P. (2002) эмболизация маточных артерий привела к уменьшению или исчезновению меноррагии у 82–94% пациенток, а по данным Доброхотовой Ю.Э. (2011) - в 86,5 % случаев. По данным ряда авторов [Walker W.J., Pelage J.P., 2002; McLucas et al 2008] у пациенток, которым была выполнена эмболизация маточных артерий по поводу миомы матки, отмечается уменьшение болевого синдрома в 70-79% случаев.

Что касается размеров миоматозных узлов и объема матки, отмечалось достоверное уменьшение размеров матки в обеих подгруппах, однако,

закономерно наиболее выраженный клинический результат был получен в первой подгруппе пациенток, которым выполнялось хирургическое лечение миомы матки, по сравнению с пациентками, которым проводилась эмболизация (p<0,001).

Несмотря на более очевидные клинические результаты после консервативной миомэктомии, спустя 5 месяцев после проведенной эмболизации маточных артерий, наблюдалось достаточно существенное уменьшение размеров миоматозного узла: на 22,4% (p<0,001). Полученные нами данные коррелируют с данными литературы, исходя из которых, спустя 3-5 месяцев после эмболизации маточных артерий отмечается уменьшение размеров миомы матки от 27% до 46% [De Souza N.M., Williams A.D., 2002], в среднем этот показатель составляет 40–44% [Worthington-Kirsch R.L. et al, 1998].

Несомненно, одним из наиболее значимых клинических результатов у пациенток после органосохраняющего лечения миомы матки является реализация пациентками репродуктивной функции. По данным различных авторов восстановление фертильности после миомэктомии отмечается в 5 - 69% случаев [Бабунашвили Е.Л., 2004, Петракова С.А. и соавт., 2009]. По результатам ретроспективного анализа Кулинич С.И. и соавт. (2011) восстановление фертильной функции после консервативной миомэктомии происходит у 33% пациенток. По данным нашего исследования спустя 12 месяцев после проводимого лечения частота наступления беременности была закономерно выше после консервативной миомэктомии: 20% (9) случаев, которая благополучно завершилась родами в 15,5% (7) случаев. После эмболизации маточных артерий частота наступления беременности была ниже и составила: 6,4 % (3) пациенток, во всех случаях завершившейся благополучным родами. Полученные данные коррелируют с данными литературы [M. Mara, 2008; NICE, 2010], исходя с которых, после консервативной миомэктомии частота наступления беременности выше, чем после эмболизации маточных артерий.

В настоящее время предметом научной дискуссии является вопрос влияния различных заболеваний женской половой сферы, в том числе и миомы матки, на качество жизни пациенток [Нужнов С.В., 2011; Спиридонова Н.В., 2012].

Показатели общего индекса качества жизни UQOLS у пациенток с миомой матки в обеих подгруппах, будучи сопоставимы между собой  $67,69 \pm 2,58$  и  $70,87 \pm 2,06$  ( $p=0,571$ ) до лечения, были закономерно ниже аналогичных значений у здоровых пациенток из группы контроля –  $82,73 \pm 2,34$  ( $p<0,001$ ). Сходные результаты были получены в отношении показателей индекса качества жизни UQOLS в эмоциональной сфере и сфере здоровья у пациенток с миомой матки, которые в первой и второй подгруппах до лечения были достоверно ниже, чем у здоровых женщин из контрольной группы. Значения индексов качества жизни UQOLS в профессиональной и половой сферах были сопоставимы. Была выявлена обратная зависимость показателей качества жизни от возраста ( $r=-0,288$ ;  $p=0,001$ ) и продолжительности заболевания миомы матки ( $r=-0,322$ ;  $p<0,001$ ), при этом отсутствовала корреляционная связь между размерами матки, количеством миоматозных узлов и их размерами ( $p=0,849$ ).

Консервативная миомэктомия и эмболизация маточных артерий, в качестве методов органосохраняющего лечения миомы матки, оказывали положительное влияние на качество жизни пациенток с данной патологией. Значение общего индекса UQOLS значительно возросло в обеих подгруппах, составив  $79,00 \pm 1,99$  и  $82,47 \pm 1,63$ , и стало сопоставимо с показателями у здоровых женщин ( $p=0,411$  и  $p=0,995$ ). При сравнении показателей качества жизни у пациенток, которым проводилась консервативная миомэктомия и ЭМА, данные параметры в сфере эмоций, здоровья и общего качества жизни оказались сопоставимы. В профессиональной и половой сферах качества жизни более выраженная положительная динамика отмечалась в подгруппе пациенток после эмболизации маточных артерий ( $p<0,001$ ).

Существует сравнительно небольшое количество научных исследований, посвященных сравнительной оценке влияния консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий на качество жизни пациенток. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Касеновой Д.А. (2012), которая также проводила сравнение показателей качества жизни пациенток с миомой матки, перенесших консервативную миомэктомию и эмболизацию

маточных артерий, но с использованием опросника SF-36. По данным автора в группе пациенток, которым проводилась эмболизация маточных артерий, отмечалась более выраженная положительная динамика показателей качества жизни, в сравнении с пациентками после консервативной миомэктомии. Однако по данным Narayan A. и соавт. (2010) по всем параметрам качества жизни оба типа вмешательств были сопоставимы. Van der Kooij S.M. и соавт. (2010) провели сравнительный анализ исходов эмболизации маточных артерий и хирургических методов лечения миомы матки (миомэктомия и гистерэктомия). Авторы оценивали качество жизни пациенток, динамику со стороны клинических симптомов заболевания. При этом было установлено, что эмболотерапия имела лучшие результаты в краткосрочной перспективе, чем хирургические методы исследования, однако при анализе эффективности эмболизации маточных артерий и хирургических методов лечения миомы в более отдаленный промежуток времени динамика со стороны качества жизни становилась примерно одинаковой.

Кровянистые выделения из половых путей разной степени выраженности – одна из наиболее частых жалоб, предъявляемых женщинами, при обращении за медицинской помощью к гинекологу. Меноррагия при миоме матки встречается достаточно часто – в 30% случаев [Рогожина И.Е., 2011]. Хроническая постгеморрагическая анемия вследствие метроррагий при миоме матки встречается среди показаний к оперативному лечению более чем в 70% случаев [Савицкий А.Г., 2003]. При анализе параметров общего анализа крови у пациенток до операции, обращала на себя внимание частота встречаемости анемии в подгруппе пациенток с ЭМА ( $p=0,051$ ). Можно отметить, важное преимущество эмболизации маточных артерий в качестве органосохраняющего метода лечения миомы матки: возможность выполнения данного вмешательства у пациенток с анемией, из-за значительно меньшего объема кровопотери:  $31,91 \pm 31,91$  мл, по сравнению с консервативной миомэктомией:  $224,00 \pm 20,18$  мл ( $p < 0,001$ ), так как не всегда удается компенсировать пациентку с хронической анемией, вследствие меноррагий, до нормального уровня показателей гемоглобина.

Обращала на себя внимание тенденция к гиперкоагуляции у пациенток после обоих методов лечения миомы матки, однако наиболее выраженной данная тенденция была в подгруппе женщин, перенесших эмболизацию маточных артерий. Помимо более высокого количества тромбоцитов -  $295,22 \pm 12,68 * 10^{12} \text{л}$  и  $258,44 \pm 15,68 * 10^{12} \text{л}$  ( $p=0,075$ ), у пациенток после эмболотерапии отмечалась тенденция к гиперфибриногенемии -  $3,98 \pm 0,17$  и  $3,08 \pm 0,15$  г\л по сравнению с женщинами после консервативной миомэктомии ( $p=0,087$ ). Причем при оценке среднего показателя фибриногена у пациенток после ЭМА с большими размерами матки (более 14 недель) данная тенденция становилась еще более значительной, средние цифры фибриногена составили  $5,38 \pm 0,25$  г\л. Полученные нами данные, согласуются с результатами исследования Ю.Э.Доброхотовой и соавт. (2011), по данным которых, возникающий после ЭМА стаз в системе внутренних подвздошных вен в сочетании с изменениями системы гемостаза, может стать причиной венозного тромбоза и ТЭЛА. Таким образом, очевидно, что пациентки, которым проводится эмболизация маточных артерий, нуждаются в комплексе мероприятий по профилактике тромбоэмболических осложнений.

Этиология и патогенез маточных кровотечений при миоме матки до сих пор является причиной дискуссии. По данным нашего исследования маточные кровотечения беспокоили 30,4% пациенток с миомой матки, и у 38% женщин менометроррагии сочетались с проявлениями болевого синдрома. Частота встречаемости хронической постгеморрагической железодефицитной анемии (вследствие меноррагий) у пациенток с миомой матки составила 28,3% ( $p=0,002$ ). Маточные кровотечения также оказывали существенное негативное влияние на оценку пациентками качества своей жизни. Так, у женщин, которых беспокоили обильные, болезненные менструации, отмечалось достоверное снижение показателей качества жизни в сферах здоровья, эмоций и общего качества жизни ( $p=0,001$ ).

Нами изучены корреляционные связи между клиническими проявлениями миомы матки и ультразвуковыми параметрами матки. Отмечалась прямая зависимость между УЗ-параметрами размеров матки (длины, ширины и высоты) ( $r=0,191$ ,  $p=0,068$ ;  $r=0,214$ ,  $p=0,04$ ;  $r=0,28$ ;  $p=0,007$ ), а также величиной объема

матки ( $r=0,241$ ,  $p=0,021$ ) и интенсивностью болевого синдрома у пациенток с миомой матки.

Характерной особенностью пациенток с менометроррагиями, было наличие узлов, расположенных субмукозно, либо с центрипитальным ростом. Пациентки с данным расположением узлов в 100% случаев страдали маточными кровотечениями вне зависимости от размеров узла ( $p<0,001$ ). Также пациентки с миомой матки, страдавшие до лечения маточными кровотечениями, отличались закономерно большим общим объемом матки по данным УЗИ, по сравнению с пациентками без менометроррагий ( $r= 0,237$ ;  $p=0,016$ ), при сопоставимом количестве миоматозных узлов ( $p=0,869$  и их размерах ( $p=0,344$ ). Таким образом, по нашим данным, клиническая значимость миомы, интенсивность проявлений геморрагического синдрома, зависит не от количества миоматозных узлов, а от размеров матки, а также расположения узлов. Результаты нашего исследования подтверждаются данными ряда авторов, согласно которым частота встречаемости маточных кровотечений при миоме матки зависит от расположения миоматозных узлов относительно маточной стенки [Clevenger-Hoeft M et al., 1999; Wegienka G et al., 2003]. Росту кровопотери может способствовать увеличение кровоточащей поверхности во время менструации и нарушение сократительной способности миометрия [Рогожина И.Е., 2011]. Однако существуют и прямо противоположные мнения. По данным исследования Fonseca-Motinho J.A. et al. (2013), частота встречаемости меноррагий у пациенток с миомой матки сочеталась с множественным характером миомы (72%), однако отсутствовала зависимость между частотой встречаемости маточных кровотечений и размерами доминантного миоматозного узла, из чего авторы делают вывод, что причины маточных кровотечений при миоме матки не связаны с деформацией полости матки миоматозным узлом. Исследования Marsh E.E. et al. (2013), Stamatopoulos CP et al. (2012), Ciarmela P. et al. (2011) свидетельствуют о том, что размеры и количество миоматозных узлов не коррелируют с частотой встречаемости и интенсивностью маточных кровотечений. Абсолютно

достоверного влияния чисто механических факторов, таких как: нарушение сократительной способности миометрия, увеличение размеров менструирующей поверхности эндометрия, а также размеров, расположения и количества миоматозных узлов на частоту встречаемости и интенсивность маточных кровотечений выявлено не было [Indman P.D., 1993], что требует продолжения исследований в данном направлении.

Еще в конце 20 века Novak R. et al. (1999) было установлено, что в результате нарушений регуляции синтеза различных факторов роста и их рецепторов (например bFGF) как в тканях миомы, так и в интактном миометрии, имеет место сосудистая дисфункция, в частности, патологическая вазодилатация, что приводит к тромбоцитопатиям различного генеза, и клинически проявляется маточным кровотечением. Проведенные исследования на молекулярном уровне выявили роль локальной дисрегуляции различных вазоактивных факторов роста и их рецепторов в возникновении сосудистой дисфункции [Torry R.J., et al., 1992], которые имели место как в миоматозном узле, так и в окружающем миометрии. Таким образом, представляет интерес поиск новых биохимических маркеров и предикторов маточных кровотечений у пациенток с миомой матки.

Одной из задач нашего исследования было изучение состояния аутоиммунитета у пациенток с миомой матки, с помощью определения содержания в сыворотке крови эмбриотропных аутоантител IgG, а также использования полученных данных с целью оптимизации диагностики и лечения данной патологии. Благодаря изучению содержания в сыворотке крови профилей эмбриотропных аутоантител IgG методом ЭЛИ-П тест у больных с миомой матки до и после вмешательства (консервативной миомэктомии, либо эмболизации маточных артерий), а также сравнения полученных результатов с теми же показателями здоровых женщин, нами было выявлено закономерное снижение профилей аутоантител к антигену тромбоцитов TrM-03 у 41,2% пациенток с миомой матки, а также к антигену сосудистой стенки ANCA, что возможно является патогенетическим фактором возникновения маточных кровотечений

у данного контингента женщин. Снижение уровня профилей аутоантител к ANCA в сыворотке крови у пациенток с миомой матки первой и второй подгрупп:  $-7,38 \pm 2,44\%$  и  $-10,33 \pm 2,2\%$ , по сравнению с контрольной группой:  $2,6 \pm 0,92\%$  ( $p=0,005$ ;  $p<0,001$ ), свидетельствует о склонности к васкулитам и неполноценностью сосудистой стенки у данного контингента женщин и создает предпосылки для возникновения кровотечений.

Нами проводилось сравнение содержания профилей аутоантител в сыворотке крови к TrM-03 у пациенток с миомой матки, страдавших от менометроррагий, с тем же показателем у пациенток с миомой, у которых, на момент забора крови, маточные кровотечения не беспокоили (однако у каждой из них было отмечено возникновение маточного кровотечения в течение 14 дней с момента забора крови), а также здоровых пациенток из группы контроля. 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 ( $p=0,054$ ).

Кроме того у пациенток с миомой матки, страдавших от менометроррагий отмечалось выраженное снижение содержания профилей аутоантител к  $\beta 2$ -гликопротеину 1 ( $p=0,044$ ), а также избыток содержания профилей аутоантител к коллагену ( $p=0,016$ ) и к хорионическому гонадотропину ( $p<0,001$ ).

Для прогнозирования риска развития маточных кровотечений у пациенток репродуктивного возраста была построена модель множественной логистической регрессии. Из множества рассмотренных вариантов наиболее показательными оказались две модели. Первая модель предсказывает вероятность развития кровотечения среди пациенток репродуктивного возраста, у которых была выявлена миома матки, а также у здоровых женщин, а вторая – только в основной группе пациенток с миомой матки.

Согласно полученной модели наличие большого количества родов в анамнезе у пациенток с миомой матки существенно повышало риск кровотечений:

ОШ= 4,20 (95% ДИ: 1,27–13,85). При анализе содержания профилей аутоантител в сыворотке крови исследуемых женщин, было установлено, что снижение уровня профилей аутоантител к TrM-03 ассоциировано с повышенным риском кровотечений: ОШ<sub>TRM-03</sub>= 0,83 (95% ДИ: 0,74–0,93). Этот показатель обладал наибольшей статистической значимостью ( $p=0,001$ ).

В сыворотке крови пациенток с миомой матки, которых не беспокоили маточные кровотечения, отмечался дефицит профилей аутоантител к коллагену, повышение уровня профилей данных аутоантител было сопряжено с повышением риска развития маточного кровотечения, ОШ= 1,15 (95% ДИ: 1,03–1,29). Обратная динамика выявлена при оценке содержания профилей аутоантител к  $\beta$ 2-гликопротеину I: дефицит содержания данных аутоантител в сыворотке крови сопряжен с высоким риском развития маточных кровотечений у пациенток с миомой матки, причем вероятность риска повышается с нарастанием дефицита содержания данных аутоантител ОШ =0,93 (95% ДИ: 0,86–1,00).

Результаты нашего исследования патогенетически обоснованы. Дисбаланс аутоантител к  $\beta$ 2-гликопротеину 1, который является биохимическим маркером антифосфолипидного синдрома (АФС), сопровождается развитием микротромбозов в сосудах самых различных органов, дисбалансом системы гемостаза, как на уровне факторов свертывания крови, так и тромбоцитарного звена, т.е. хроническим ДВС-синдромом [Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2012]. По данным Сидельниковой В.М. (2010) антифосфолипидному синдрому обычно сопутствуют другие аутоиммунные нарушения, как правило, избыток аутоантител к ХГЧ.

Результаты нашего исследования также согласуются с данными Рогожиной И.Е. и соавт. (2011), о возможности развития хронической формы ДВС-синдрома у пациенток с миомой матки. Несмотря на то, что исследование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациенток с миомой матки выявило некоторое снижение числа тромбоцитов, оно не выходило за пределы нормальных значений. По данным Аймагамбетовой Г. Н. (2007), у пациенток с миомой матки, страдавших маточными кровотечениями, выявлялось снижение функциональной активности и угнетение агрегационной способности тромбоцитов.

Таким образом, несмотря на то, что анализ содержания аутоантител к ТгМ-03 у пациенток с миомой матки ранее не проводился, по данным уже выполненных исследований становится очевидным, что важным фактором возникновения маточных кровотечений у пациенток с миомой матки является не количественные, а качественные характеристики тромбоцитарной системы гемостаза.

Менометроррагия – не единственное клиническое проявление миомы матки. По данным нашего исследования 27,2% (25) пациенток с миомой матки предъявляли жалобы на бесплодие, что коррелирует с данными других авторов, согласно которым, число случаев первичного бесплодия у больных миомой матки составляет 18—24%, вторичного — 25—56% [Адамян Л.В, 1997; Целкович Л.С. и соавт., 2014].

Нельзя полностью исключить роль механических факторов в развитии бесплодия при миоме матки. В.И. Краснопольский В.И. (2005) большую роль в возникновении бесплодия при миоме матки отводит локализации процесса: при расположении узла в области трубного угла, он может сдавливать интерстициальную часть трубы и нарушать ее проходимость. Значимую роль в возникновении бесплодия играют нарушения рецепторного аппарата, возникающие при миоме матки. Эти изменения могут препятствовать адекватной подготовке эндометрия к реализации генеративной функции, однако изолированно не могут служить причиной бесплодия [Буянова С.Н., Мгелашвили М.В., 2006].

В 90-х годах при проведении клинических испытаний вакцины для регуляции фертильности, созданной на основе  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), у всех исследуемых женщин индуцировалась продукция высокого уровня антител к ХГЧ (анти-ХГЧ) и наблюдался контрацептивный эффект [Кирющенко П.А. и соавт., 1996]. Изучение иммунологического профиля молекулы ХГЧ показало, что, кроме  $\alpha$ -субъединицы, общей для всех гликопротеиновых гормонов (ХГЧ, фолликулостимулирующего гормона – ФСГ, лютеинизирующего гормона – ЛГ и тиреотропного гормона),

общие антигенные детерминанты есть и на  $\beta$ -субъединице. Так, ХГЧ и ЛГ имеют высокую степень гомологии (85%)  $\beta$ -субъединиц и связываются с одним и тем же рецептором.

В середине 90-х годов была разработана методика иммуноферментного анализа для определения анти-ХГЧ антител в сыворотке крови. При изучении свойств антител установлено, что они направлены как к  $\alpha$ -, так и к  $\beta$ -субъединицам ХГЧ и перекрестно реагируют с ЛГ и ФСГ [Пономарева И.В. и соавт., 1996, Менжинская И.В., 2011]. Кроме того, рядом авторов было выявлено более низкое содержание рецепторов к ХГЧ/ЛГ, способных связывать ХГЧ с более низкой молекулярной массой, в клетках лейомиомы по сравнению с нормальным миометрием. Избыток свободного ХГЧ приводил, к снижению его связывания с рецепторами в нормальном миометрии [Singh M. et al., 1995], что, возможно, служило причиной бесплодия у пациенток с миомой матки.

Связывание антител с ХГЧ приводит к нарушению взаимодействия гормона с рецептором, что является причиной прерывания беременности на фоне регрессии желтого тела. Кроме того антитела к хорионическому гонадотропину способны усиливать антителозависимую цитотоксичность Т-лимфоцитов, направленную на клетки трофобласта, которые продуцируют ХГЧ. При этом происходит выделение провоспалительных цитокинов, что ведет к некрозу децидуальной ткани [Сидельникова В.М. и соавт., 2010].

Среди 34 пациенток с миомой матки из основной группы, у которых нами проводился анализ сывороточного содержания профилей эмбриотропных аутоантител методом ЭЛИ-П тест до и после проводимого лечения, у 50 % (17) пациенток отмечалось повышение уровня профилей аутоантител к ХГЧ различной степени выраженности. Повышенный уровень профилей аутоантител к ХГЧ отмечался в 62,5% (10) случаев у 16 пациенток с миомой матки и сопутствующим бесплодием. Необходимо отметить, что семь пациенток с миомой матки и повышенным уровнем профилей аутоантител к ХГЧ не предъявляли жалобы на бесплодие и предохранялись от беременности. Таким образом, повышение уровня профилей аутоантител к ХГЧ у пациенток с миомой

матки является косвенным свидетельством проявления анти-ХГЧ синдрома, и, возможно, приводит к нарушениям процесса имплантации оплодотворенной яйцеклетки и нарушению формирования хориона. Кроме того, можно сделать предположение, о том, что наличие миомы матки является фактором риска по возникновению бесплодия и невынашивания беременности вследствие повышения уровня аутоантител к ХГЧ.

Спустя 5 месяцев после проведенного лечения, нами установлено снижение среднего уровня содержания профилей аутоантител к ХГЧ в сыворотке крови у женщин после консервативной миомэктомии на 61% ( $p=0,050$ ), а после ЭМА – на 107% (вплоть до отрицательных значений) ( $p=0,005$ ). Более высокие темпы снижения уровня и нормализации показателей содержания аутоантител к ХГЧ были отмечены у пациенток после эмболизации маточных артерий. Нормализация и даже снижение показателей аутоантител к ХГЧ до умеренных значений наступила у 68,7% пациенток после консервативной миомэктомии и у 88,9% пациенток, перенесших ЭМА. Исследование показателей профилей аутоантител к хорионического гонадотропину у женщин с миомой матки и с сопутствующим бесплодием, выявило снижение содержания аутоантител после обоих видов органосохраняющего лечения миомы матки, однако более выраженные темпы снижения были выявлены у пациенток с миомой матки из первой подгруппы после консервативной миомэктомии ( $p=0,05$ ). Данный факт возможно указывает на взаимосвязь между наличием миоматозного узла и функционированием рецепторов к ХГЧ. Патогенетическую взаимосвязь данного факта необходимо продолжать изучать.

Результаты нашего исследования частично согласуются с данными, полученными J.L. Környei (1993) и A. Noriuchi (2000). J.L. Környei et al. (1993) экспериментально доказали стимулирующий эффект, который оказывает ХГЧ на рост миомы матки, посредством механизма молекулярной мимикрии с ЛГ. Причем аутоантитела к рецепторам ХГЧ\ЛГ и к ХГЧ, блокировали данный эффект. В более позднем исследовании A. Noriuchi et al. (2000) выявили патогенетические механизмы стимулирующего влияния ХГЧ на рост

и прогрессию миомы матки посредством увеличения синтеза пролиферативного ядерного клеточного антигена, циклина Е и белка cdc2.

В течение последующих 2х лет беременность наступила у 12 пациенток, перенесших органосохраняющее лечение миомы матки (3 из них перенесли эмболизацию маточных артерий), средний уровень профилей аутоантител к ХГЧ у данного контингента женщин составил  $+2,06 \pm 3,15\%$ . Таким образом, содержание уровня профилей аутоантител к ХГЧ в сыворотке крови и динамику их изменения можно рассматривать в качестве критерия, характеризующего возможность реализации репродуктивной функции пациентки, а также возможности правильной коррекции ее нарушений. Учитывая более значимую положительную динамику нормализации профилей аутоантител к ХГЧ у пациенток, которым была выполнена эмболизация маточных артерий, эмболотерапия может представлять интерес, в качестве органосохраняющего метода лечения миомы матки, не только для женщин уже реализовавших свою репродуктивную функцию, но и для пациенток, сохраняющих репродуктивные планы.

Наличие хронической урогенитальной инфекции, а также хронических воспалительных процессов гениталий традиционно считается одним из ведущих факторов риска развития миомы матки. По данным нашего исследования в анамнезе пациенток с миомой матки частота встречаемости хронических воспалительных заболеваний матки и придатков составила 39% (36) ( $p=0,002$ ), а хронической урогенитальной инфекции – 66% (61) ( $p<0,001$ ), что согласуется с литературными данными, согласно которым, более чем у 1\3 больных миомой матки наблюдаются признаки хронического сальпингоофорита, а у 60% – различные сочетания воспалительных заболеваний органов малого таза [Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., 2006].

По данным Тихомирова А.Л. и Лубнина Д.М. (2006) с помощью метода ПЦР в миоматозных узлах были выявлены специфические фрагменты ДНК хламидий, микоплазм, уреоплазм, причем в клетках некоторых узлов отмечалось микст-инфицирование несколькими возбудителями. Учеными доказано, что при

морфологическом исследовании клеток, пораженных эндомиометритом, вокруг воспалительных очагов формируются зачатки миоматозных узлов.

Нами было выявлено достоверное повышение содержания профилей аутоантител к SPR-06 и Fc-фрагменту у пациенток с миомой матки по сравнению со здоровыми женщинами. Факт достоверно более высоких значений показателей профилей аутоантител к антигенам SPR-06 и Fc-фрагменту в первой и второй подгруппах является закономерным, т.к. SPR-06 является маркером хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, хронической урогенитальной инфекции, а Fc-фрагмент – маркером аутоиммунных процессов и системных воспалительных реакций, что согласуется с одной из важнейших патогенетических теорий возникновения миомы матки.

Была выявлена прямая зависимость между содержанием профилей аутоантител к Fc-фрагменту ( $p=0,001$ ,  $r=0,405$ ) и Spr-06 ( $p=0,008$ ,  $r=0,329$ ) в сыворотке крови пациенток с миомой матки и продолжительностью заболевания, интенсивностью болевого синдрома, в том числе и во время менструации.

Необходимо отметить, что среди 34 пациенток с миомой матки, у которых проводился анализ сывороточного содержания профилей аутоантител, ВЗОМТ в анамнезе отмечались у 14 (41,2%) женщин. У 50% (7) из них было выявлено достоверное повышение профилей аутоантител к Spr06, по сравнению с 15% (3) пациенток с миомой безотягощенного анамнеза по ВЗОМТ ( $p=0,027$ ). Кроме того, средние значения профилей аутоантител к Spr-06 у пациенток с миомой матки и ВЗОМТ были в 2,3 раза выше по сравнению с теми же показателями у женщин с миомой и без ВЗОМТ. Показатели средних значений профилей аутоантител к Spr-06 у пациенток с миомой матки и с ХУГИ в анамнезе были в 1,9 раз выше аналогичных параметров у пациенток с миомой и без ХУГИ.

В ходе исследования был выявлен дисбаланс содержания профилей аутоантител к Тироглобулину у женщин с миомой матки. Содержание профилей аутоантител к данному антигену колебалось, как в сторону умеренного снижения, так и умеренного или даже резкого повышения, что говорит о тенденции к нарушению функции щитовидной железы у пациенток с миомой матки. Средние показатели

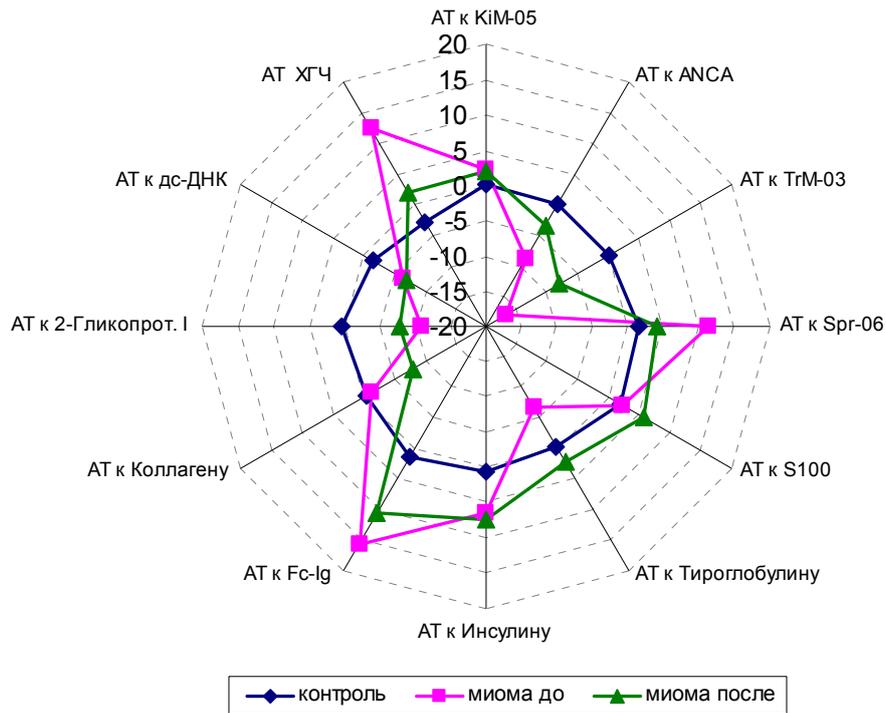
содержания аутоантител к Тироглобулину оказались ниже у пациенток с миомой по сравнению с контрольной группой ( $p=0,004$ ). Полученные нами данные подтверждает исследование Исанбаевой Л.М. (2005), по данным которого нарушение функции щитовидной железы приводит к иммунологическим сдвигам в организме женщин с миомой матки: иммунодефициту, снижению пула Т-хелперов, подавлению процессов апоптоза, что приводит к возникновению и росту миомы.

Был отмечен дисбаланс содержания профилей аутоантител к белку S100 в сыворотке крови женщин с миомой матки. По данным Fernandez-Fernandez et al. (2005), данный белок вовлечен в механизмы p53-зависимой регуляции процессов апоптоза, а по данным Tugisov S. et al. (2005) S100 оказывает ингибирующее влияние на фермент казеин-киназу II, фосфолирирующую белки клеточного цикла.

У 29,4 % исследуемых пациенток с миомой выявлялся дисбаланс профилей аутоантител к белку S100 с преобладанием резкого повышения данного параметра, что может быть косвенным свидетельством ингибирования процессов апоптоза у пациенток с миомой матки.

Сходная тенденция отмечалась в отношении содержания профилей аутоантител к коллагену. Как известно, содержание коллагена I и III типов в миоматозных узлах повышено, вследствие его участия в процессах фиброза и формирования соединительнотканного компонента миоматозного узла [Arslan A.A., Gold L.I., et al., 2005]. При отсутствии достоверных различий среднего содержания профилей аутоантител у пациенток с миомой матки и здоровых женщин из контрольной группы ( $p=0,153$ ;  $p=0,949$ ), отмечался выраженный дисбаланс содержания профилей аутоантител к коллагену у пациенток с миомой матки.

Для наглядности динамика изменения уровня аутоантител до и после лечения миомы матки представлена на рисунке 41. На данном графике наглядно представлено, что контрольная группа имеет профиль, близкий к окружности, а пациентки с миомой матки из основной группы имеют более изрезанные очертания графика, при этом после проведенного лечения самые сильные отклонения на графике приблизились к норме.



**Рисунок – 41 Оценка содержания профилей 12 аутоантител в сыворотке крови пациенток с миомой матки до и после проводимого лечения методом среднеквадратичного отклонения**

## ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления миомы матки у женщин репродуктивного возраста характеризуются изолированным нарушением менструального цикла по типу мено-и менометроррагии – 30,4%, болевого синдрома - 28,3%, сочетании 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 ( $p=0,005$ ;  $p<0,001$ ),  $\beta 2$ -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 ( $p=0,005$ ;  $p<0,001$ ),  $\beta 2$ -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  $\beta$ 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.

6. Оба метода (консервативная миомэктомия и ЭМА) показали клиническую эффективность лечения миомы матки: 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 13,1%,  $p<0,001$ ) 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 (не планируемая). 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 и его вида 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. При оценке показателей следует учитывать, что:

- 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. Эндovasкулярное 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.

## **ПЕРЕСПЕКТИВЫ 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 ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адамян, Л.В. Особенности состояния общего и локального иммунитета больных при миоме матки в молодом возрасте до и после оперативного лечения [Текст] / Л.В. Адамян, Г.Т. Селиверстов, Г.Т. Сухих // Междунар. конгр. «Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки». – М., 1997. – С.136–139.
2. Аймагамбетова, Г.Н. Исследование гемостаза у больных с миомой матки в сочетании с анемией [Текст] / Г.Н. Аймагамбетова // Вестник НГУ. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 3–6.
3. Алиева, Ф. Анти-ХГЧ синдром у женщин, проходивших процедуру экстракорпорального оплодотворения [Текст] / Ф. Алиева, Д. Хасанова, А.Б. Полетаев // Практикум Мед. – 2011. – № 3(03). – С. 9–11.
4. Ариничева, А.В. Влияние эмболизации маточных артерий на функциональное состояние яичников и эндометрия у женщин репродуктивного возраста с миомой матки [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Ариничева. – Барнаул, 2006. – 24 с. : ил.
5. Аутоантитела к хорионическому гонадотропину человека при привычном невынашивании беременности [Текст] / И.В. Пономарева, Г.Т. Сухих, Э.Д. Никитин [и др.] // Бюл. exper. биол. – 1996. – № 4. – С.450–452.
6. Аутоантитела различных уровней специфичности и функциональности в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [Текст] / И. Богатырева, К.Г. Цагурия, М.А. Исаева [и др.] // Тер. арх. – 2008. – № 80(4). – С. 85–89.
7. Бабунашвили, Е.Л. Репродуктивный прогноз при миоме матки [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Л. Бабунашвили. – М., 2004. – 24 с.
8. Башмакова, Н.В. Оценка гистологических и иммуногистохимических изменений в эндометрии после проведения эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки [Текст] / Н.В. Башмакова, М.О. Рощина, М.А. Чистяков // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8/1. – С. 20–24.

9. Боровкова, Л.В. Репродуктивная функция у больных с генитальным эндометриозом [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / Л.В. Боровкова. – М., 2005. – 286 с. : ил.
10. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии [Текст] / Я.В. Бохман. – Л.: Медицина, 1989. – 302 с.
11. Будыкина, Т.С. Аутоиммунные аспекты патогенеза и профилактики перинатальных осложнений при сахарном диабете у матери [Текст] / Т.С. Будыкина // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – №7(31). – С. 48.
12. Будыкина, Т.С. Инфекция матери и патология нервной системы плода и новорожденного [Текст] / Т.С. Будыкина, А.Б. Полетаев // Иммунология и иммунопатология системы Мать-Плод-Новорожденный (Научные и практические аспекты). Сб. тр. 1-го Московского междунар. симп. (ред. А.Б. Полетаев). – М.: Фирма МХК, 2001. – С. 36–39.
13. Букатина, С.В. Клиническое значение изменения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития кровотечений в родах и послеродовом периоде [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / С.В. Букатина. – Казань, 2011. – 24 с.
14. Бурлев, В.А. Локальный и системный ангиогенез у больных с миомой матки [Текст] / В.А. Бурлев // Проблемы репродукции. – 2007. – № 1. – С.26–33.
15. Буянова, С.Н. Современные представления об этиологии патогенезе и морфогенезе миомы матки [Текст] / С.Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили, С.А. Петракова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – №6. – С. 45–51.
16. Вихляева, Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки [Текст] / Е.М. Вихляева. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.
17. Влияние эмболизации маточных артерий на состояние иммунной системы у больных с миомой матки [Текст] / И.Е. Рогожина, Н.Ф. Хворостухина, У.В. Столярова [и др.] // Medical Sciences. Fundamental Research. – 2011. – № 9. – С. 290–294.

18. Волков, В.Г. Оптимизация консервативного лечения миомы матки антипрогестеронами и оценка влияния проводимой терапии на качество жизни женщин [Текст] / В.Г. Волков, Н.В. Гусева, И.А. Горшкова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 1. – С. 92.
19. Гистерэктомия как триггер эволюции метаболического синдрома [Текст] / Н.М. Подзолкова, В.И. Подзолков, Т.И. Никитина [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2004. – № 2. – С. 60–65.
20. Гнеденко, Б.Б. Иммунохимические основы патогенеза диабетической фетопатии [Текст] : дис. ... канд. биол. наук / Б.Б. Гнеденко. – М., 2001. – 84 с.
21. Григорова, Л.В. Восстановление репродуктивного здоровья у больных с наружным генитальным эндометриозом [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / Л.В. Григорова. – М., 2008. – 102 с.: ил.
22. ДНК-абзи-мы как молекулярный инструмент для создания на их основе серодиагностических систем новых поколений [Текст] / Т.Е. Наумова, О.М. Дурова, А.Г. Габибов [и др.] // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5, № (3/4). – С. 208–209.
23. Доброкачественные заболевания матки [Текст] / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов [и др.]. – М.: Геотар-Медиа, 2011. – 288 с.
24. Доброкачественные заболевания матки [Текст] / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков [и др.]. – М.: Геотар-Медиа, 2010. – 288 с.
25. Доброхотова, Ю.Э. Гистерэктомия в репродуктивном возрасте: Системные изменения в организме женщины и методы их коррекции [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю.Э. Доброхотова. – М., 2000. – 40 с.
26. Замалеева, Р.С. Новые подходы к оценке риска развития кровотечения в родах [Текст] / Р.С. Замалеева, С.В. Букатина, Н.А. Черепанова // Медицинский альманах. – 2010. – № 4(13). – С. 121–125.
27. Иммунокомпетентные клетки периферической крови и аспирата эндометрия у больных эндометриозом и миомой матки [Текст] / А.М. Маржевская, О.И. Гришанина, В.А. Линде [и др.] // Вестник ТГУ. – 2007. – Т. 12, Вып. 5. – С. 605.

28. Иммуноферментный анализ антител к нативной и денатурированной ДНК [Текст] / Н.Е. Ястребова, Н.П. Ванеева, А.А. Демин [и др.] // Иммунология. – 1987. – № 5. – С. 73–75.
29. Исинбаева, Л.М. Характеристика некоторых показателей иммунитета при миоме матки [Текст] / Л.М. Исинбаева // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86, № 6. – С. 499–501.
30. Калинин, М.В. Лечение осложненных форм миомы матки [Текст] / М.В. Калинин, Т.А. Пугачева, Л.С. Целкович // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья. Сб. науч. тр., посвящ. 40-летию образования каф. акушерства и гинекологии № 2 Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2014. – С. 113–117.
31. Касенова, Д.А. Патогенетическое обоснование дифференцированного подхода при органосохраняющей тактике лечения миомы матки [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Касенова. – Бишкек, 2012. – 25 с.
32. Климанов, А.Ю. Особенности органосохраняющего хирургического лечения миомы матки лапароскопическим доступом у женщин репродуктивного возраста [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Ю. Климанов. – Самара, 2012. – 25 с.
33. Клинико-диагностическое значение изучения пульмонотропных аутоантител на модели внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста [Текст] / С.В. Скурыдин, Н.М. Широхова, А.А. Карабиненко [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2010. – Т. 4(13), № 1. – С. 60–67.
34. Клинико-иммунологическое значение аутоантител к хорионическому гонадотропину при невынашивании беременности [Текст] / П.А. Кирющенков, Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 4. – С. 14–16.

35. Клиническое значение аутоантител к гонадотропным гормонам при нарушениях репродуктивной функции у женщин [Текст] / И.В. Менжинская, О.С. Безнощенко, П.А. Кирющенко [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 1. – С. 47–51.
36. Клиническое значение иммунологических показателей для прогнозирования и дифференциальной диагностики быстрого роста миомы матки [Текст] / А.И. Малышкина, Л.В. Посисеева, Н.Ю. Сотникова [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2004. – №4. – С. 15–18.
37. Клиническое значение определения уровня регуляторных аутоантител для оценки риска развития гестоза [Текст] / Р.С. Замалеева, Л.И. Мальцева, Н.А. Черепанова [и др.] // *Практическая медицина*. – 2009. – №2. – С. 68–71.
38. Ключник, Т.П. Ауто-АТ к фактору роста нервов при нервно-психических заболеваниях и нарушениях развития нервной системы [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / Т.П. Ключник. – М., 1997. – 186 с.
39. Колесник, Н.А. Профилактика и лечение спаечного процесса при трубно-перитонеальном бесплодии [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Колесник. – М., 2012. – 24 с.
40. Корсак, В.С. Полный разрыв матки во время беременности после лапароскопической миомэктомии (описание случая) [Текст] / В.С. Корсак, Л.А. Щербина, Е.В. Шелаева // *Журн. акуш. и жен. болезней*. – 2005. – Т. LIV, № 2. – С. 108–112.
41. Краснопольский, В.И. Репродуктивные проблемы оперированной матки [Текст] / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, С.Н. Буянова. – М. : Миклош, 2005. – 162 с.
42. Краснопольский, В.И. Хирургическая менопауза: Клиническая лекция [Текст] / В.И. Краснопольский, Т.И. Рубченко // *Пробл. репрод.* – 1998. – № 5. – С.76–80.
43. Кулинич, С.И. Предгравидарная подготовка женщин репродуктивного возраста и профилактика рецидива миомы матки в послеоперационном периоде после миомэктомии [Текст] / С.И. Кулинич, О.А. Бурлакова // *Сибирский медицинский журнал*. – 2011. – № 6. – С. 119–122.

44. Лабораторные предикторы тяжелых форм плацентарной недостаточности [Текст] / И.С. Липатов, О.А. Кутузова, Ю.В. Тезиков [и др.] // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье. Материалы науч.-практич. конф., посвящ. 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина / под ред. Ю.В. Тезикова, И.С. Липатова. – СПб, 2015. – С.172–179.
45. Ланчинский, В.И. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки [Текст] / В.И. Ланчинский, А.И. Ищенко // Вопр. гинек. акуш. и перинат. – 2003. – № 2. – С. 5–6; 64–69.
46. Лапотко, М.Л. Органосохраняющее лечение миомы матки [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Л. Лапотко. – Минск, 2010. – 20 с.
47. Лечение бесплодной пары [Текст] / А.В. Кулагин, Л.С. Целкович, С.А. Вдовенко // Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии: междисциплинарное взаимодействие в сохранении репродуктивного здоровья. Сб. науч. тр., посвящ. 40-летию образования каф. акушерства и гинекологии № 2 Самарского государственного медицинского университета. – Самара, 2014. – С. 138–142.
48. Линева, О.И. Влияние внутриматочной леваноргестрелсодержащей релизинг-системы Мирена на метаболические параметры у женщин с гормонзависимой патологией матки и повышенной массой тела [Текст] / О.И. Линева, М.В. Глухова // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 5. – С. 227.
49. Линева, О.И. Онкологические аспекты миомы матки [Текст] / О.И. Линева, А.В. Пряничникова // Сибирский онкологический журнал. – 2002. – № 3/4. – С.60–61.
50. Лобанова, О.Г. Генетические и иммунологические аспекты внутреннего эндометриоза [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / О.Г. Лобанова. – М., 2003. – 22 с.
51. Мальцева, Л.И. Клиническое значение регуляторных аутоантител в развитии плацентарной недостаточности у женщин с отягощенным акушерским анамнезом [Текст] / Л.И. Мальцева, Р.С. Замалева, А.Б. Полетаев // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 5/6. – С. 338–340.

52. Мерзлякова, А.А. Показатели аутоиммунных антител и состояние системы гемостаза у беременных с рано развившимся гестозом [Текст] / А.А. Мерзлякова, А.Ф. Добротина, Н.А. Егорова // Нижегородский мед. журн. – 2002. – № 4. – С. 16–19.
53. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) [Текст] / И.С. Сидорова, Т.Д. Гириев, Т.В. Овсянникова; под ред. И.С. Сидоровой. – М., 2002. – 349 с.
54. Миома матки [Текст] / Е.А. Девятова, К.А. Цатурова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 80–90.
55. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация (клинические рекомендации по ведению больных) [Текст] / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, А.И. Малышкина [и др.]; под ред. Л.В. Адамян. – М., 2014. – 94с.
56. Миома матки: новое в патогенезе и лечении [Текст] / А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Анциферова [и др.] // Материалы V Регионального науч. форума «Мать и дитя». – Геленджик, 2011. – С. 237–238.
57. Молекулярные инструменты в ранней (донозологической) диагностике аневризм крупных сосудов [Текст] / И.А. Винокуров, О.М. Богопольская, Э.Р. Чарчян [и др.] // Кардио. серд.-сосуд. хир. – 2010. – № 2. – С. 39–45.
58. Нужнов, С.В. Изучение качества жизни женщин до и после эмболизации маточных артерий при миоме матки [Текст] / С.В. Нужнов // Вестник ЧГПУ. – 2011. – № 8. – С. 245–251.
59. Нюхнин, М.А. Клиническое значение оценки содержания естественных аутоантител для оптимизации тактики ведения беременных с отягощенным акушерским анамнезом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.А. Нюхнин. – Казань, 2007. – 24 с.
60. О возможных механизмах нарушения развития нервной системы ребенка при диабетической фетопатии [Текст] / А.Б. Полетаев, Н.К. Вабищевич, Б.Б. Гнеденко [и др.] // Вестн. Росс. Ассоц. Акуш. Гинекол. – 1998. – Т.18, №3. – С. 31–36.

61. Оптимизация терапии бесплодия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом [Текст] / И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Л.Б. Студеная [и др.] // I Междунар. конгр. по репродуктивной медицине. – М., 2006. – Гл.9. – С. 128–129.
62. Особенности системного и локального иммунного ответа у женщин с различными формами эндометриоза [Текст] / Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Анциферова, Л.В. Посисеева [и др.] // Клиническая иммунология. – 2004. – № 4. – С. 242–245.
63. Особенности спектра кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями [Текст] / М.Г. Кантемирова, Я.В. Луценко, А.А. Абросимова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т. 55, № 2. – С. 68–76.
64. Пальцев, М.А. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: границы нормы и патологии [Текст] / М.А. Пальцев, А.Б. Полетаев, С.В. Сучков // Вестник Российской АМН. – 2010. – № 8. – С. 3–5.
65. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител [Текст] / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Д.Х. Хизроева [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 5(60). – С. 9–21.
66. Петракова, С.А. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки [Текст] / С.А. Петракова, С.Н. Буянова, М.В. Мгелиашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 1. – С. 30–35.
67. Подходы к прогнозированию иммунореактивности женщин репродуктивного возраста, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков, в зависимости от аллельного полиморфизма гена GРIШа [Текст] / Э.Р. Ткаченко, Е.В. Филатова, А.Г. Ластовецкий [и др.] // Проблемы репродукции. – 2007. – № 6. – С. 36–38.
68. Полетаев, А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины) / А.Б. Полетаев. – М.: Миклош, 2010. – 219 с.

69. Полетаев, А.Б. Антитела к антигенам и патология нервной ткани [Текст] / А.Б. Полетаев // Вестник «МЕДСИ». – 2011. – № 13. – С. 14–21.
70. Полетаев, А.Б. Аутоантитела к инсулиновым рецепторам как биомаркеры-предвестники сахарного диабета 2-го типа [Текст] / А.Б. Полетаев // TerraMedica. – 2013. – № 1. – С. 22–26.
71. Полетаев, А.Б. Иммунология беременности и эмбриотропные аутоантитела [Текст] / А.Б. Полетаев // Вестник «МЕДСИ». – 2010. – № 8. – С. 38–44.
72. Полетаев, А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология [Текст] / А.Б. Полетаев. – М.: МИА, 2008. – 208 с.
73. Полетаев, А.Б. Молекулярная диспансеризация (Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека) [Текст] / А.Б. Полетаев, Л.Г. Иванова // Введение в теорию и Методические рекомендации для врачей. - изд. 7-е, перераб. и доп. – М., 2013. – С. 82.
74. Полетаев, А.Б. Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека (иммунохимический скрининг как основа стратегии перехода от лечебной к профилактической медицине). Методические рекомендации для врачей [Текст] / А.Б. Полетаев. – М., 2011. – С. 64.
75. Полетаев, А.Б. Регуляторные ауто-АТ [Текст] / А.Б. Полетаев // Моноклональные антитела в нейробиологии. – Новосибирск, 1995. – С.37–47.
76. Половые стероидные гормоны и иммунная система [Текст] / Т.Ф. Татарчук, В.П. Чернышов, А.О. Исламова // Эндокринная гинекология. – Киев: Заповіт, 2003. – С. 181–199.
77. Прогностическое значение иммунологического исследования перитонеальной жидкости у больных миомой матки [Текст] / А.И. Малышкина, Л.В. Посисеева, Н.Ю. Сотникова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 437–440.
78. Рогожина, И.Е. Влияние эмболизации маточных артерий на систему гемостаза у больных с миомой матки [Текст] / И.Е. Рогожина, Н.Ф. Хворостухина // Клиническая медицина. – 2011. – № 3(19). – С. 99–105.

79. Рогожина, И.Е. Современное представление о механизмах маточных кровотечений при некоторых urgentных состояниях в акушерско - гинекологической клинике [Текст] / И.Е. Рогожина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 59–65.
80. Роль и место эмболизации маточных артерий в лечении больных с миомой матки [Текст] / Л.В. Адамян, К.Д. Мурватов, И.С. Обельчак [и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. – № 1. – С. 43–46.
81. Рыжова, О.О. Патогенетические аспекты роста миоматозных узлов [Текст] / О.О. Рыжова // Миома матки / под ред. И.С. Сидоровой. – М.: МИА, 2002. – С. 98–112.
82. Савицкий, Г.А. Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии [Текст] / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – СПб.: ЭЛБИ, 2000. – 340 с.
83. Савицкий, Г.А. Частный патогенез осложнений миомы матки [Текст] / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий // Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии. – СПб., 2003. – С. 125–141.
84. Самойлова, Т.Е. Медикаментозное лечение лейомиомы матки антигестагенами: возможности и перспективы [Текст] / Т.Е. Самойлова // Охрана материнства и детства. – 2012. – № 1(19). – С. 102–109.
85. Самойлова, Т.Е. Перспективы применения аналогов рилизинг-гормона гонадотропинов и антигестагенов в комбинированном лечении больных с миомой матки [Текст] / Т.Е. Самойлова // Акушерство и гинекология. – 2006. – С. 34–40.
86. Серова, О.Ф. Невынашивание беременности. Опыт комплексного решения проблемы. (Иммунологические, инфекционные и эндокринные аспекты) [Текст]: дис. ... д-ра мед. наук / О.Ф. Серова. – М., 2000.
87. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности [Текст] / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М., 2010. – 536 с.
88. Сидорова, И.С. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки [Текст] / И.С. Сидорова, Р.Б. Мамедбекова // Миома матки. – М.: МИА, 2002. – С. 127–143.

89. Сидорова, И.С. Патология эндометрия при наличии миомы матки [Текст] / И.С. Сидорова, Н.А. Шешукова, С.В. Закоблукова // Гинекология. – 2006. – №4. – С. 57–60.
90. Сидорова, И.С. Пloidометрия простых и пролиферирующих миом матки и особенности патологических процессов эндометрия, шейки матки и яичников при миомах матки [Текст] / И.С. Сидорова, О.В. Зайратьянц, С.А. Леваков // Диагностическая медицинская морфометрия. – М.: РМАПО, 2002. – С. 192–199.
91. Сидорова, И.С. Современный взгляд на патогенез миомы матки [Текст] / И.С. Сидорова, С.А. Леваков // Акушерство и гинекология. – 2006. – Прил. – С.30–33.
92. Сметник, В.П. Неопертивная гинекология [Текст] / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: МИА, 2003. – 559 с.
93. Состояние системного и локального иммунитета при различных типах роста миомы матки [Текст] / А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Анциферова [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2005. – №4. – С. 91.
94. Спиридонова, Н.В. Оценка качества жизни при использовании различных схем лечения климактерического синдрома [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, О.В. Крылова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 32–41.
95. Спиридонова, Н.В. Сравнительная эффективность различных схем терапии климактерических расстройств [Текст] / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина, О.В. Крылова // Акушерство гинекология репродукция. – 2012. – № 3. – С.49–55.
96. Сравнительный анализ содержания аутоантител в сыворотке крови как инструмент диагностики воспалительных заболеваний миокарда [Текст] / О.М. Моисеева, Л.Б. Митрофанова, Е.В. Накацева [и др.] // Тер. арх. – 2012. – Т. 84, № 9. – С. 47–52.
97. Стрижаков, А.Н. К вопросу о трансвлагалищной (кольпотомной) миомэктомии [Текст] / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов // Вопр. гин. акуш. и перинатол. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 85–88.

98. Стрижаков, А.Н. Клинические лекции по акушерству и гинекологии [Текст] / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов. – М., 2000. – 380 с.
99. Стрижаков, А.Н. Малоинвазивная хирургия в гинекологии [Текст]: монография / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева. – М.: Медицина, 2001. – 221 с.
100. Тихомиров, А.Л. Миома матки [Текст] / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М.: МИА, 2006. – 174 с.
101. Тихомиров, А.Л. Новый принцип лечения миомы матки [Текст] / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М., 2006. – 49 с.
102. Тихомиров, А.Л. Тактика лечения больных с миомой матки [Текст] / А.Л. Тихомиров, Ч.Г. Олейник, Д.М. Лубнин. – М., 2007. – 17 с.
103. Тухватуллина, Л.М. Адьювантные и альтернативные методы лечения больных миомой матки [Текст] / Л.М. Тухватуллина, Е.Ю. Антропова // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 2. – С. 138–141 .
104. Умаханова, М.М. Современные представления о морфо- и патогенезе миомы матки [Текст] / М.М. Умаханова, С.Ш. Гасанова // Сб. науч. тр. к 60-летию ГКБ № 13 «Актуальные вопросы практической медицины. – М.: РГМУ, 2000. – С. 264–282.
105. Харламова, Е.А. Иммуно-генетические аспекты патогенеза и терапии хронических воспалительных заболеваний матки и ее придатков [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Харламова. – М., 2007. – 130 с.
106. Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки [Текст] / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина [и др.] // Рос. вестн. акуш.-гин. – 2005. – Т. 5, № 2. – С. 74–76.
107. Черепанова, Н.А. Клиническое значение роли регуляторных аутоантител для прогнозирования и оценки тяжести течения гестоза [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Черепанова. – Казань, 2007. – 138 с.
108. Эмболизация маточных артерий - малоинвазивный метод лечения миомы матки (обзор литературы) [Текст] / К.Д. Мурватов, И.С. Обельчак, С.А. Мышенкова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2004. – №6. – С. 43–49.

109. Эмболизация маточных артерий в практике акушера-гинеколога [Текст] / под ред. Ю.Э. Доброхотовой, С.А. Капранова. – М.: Литера, 2011. – 57 с.
110. Эмболизация маточных артерий при миоме матки как альтернатива хирургическому лечению [Текст] / Г.М. Савельева, В.Г. Бреусенко, И.А. Краснова [и др.] // Международный медицинский журнал. – № 1. – 2005. – С. 74–79.
111. Эмбриоплацентарная дисфункция – начальное звено осложненного течения последующих этапов беременности [Текст] / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, И.А. Агаркова [и др.] // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и крепкой семье. Материалы науч.-практич. конф., посвящ. 30-летию Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина / под ред. Ю.В. Тезикова, И.С. Липатова. – 2015. – С. 152–157.
112. Эндоскопическая миомэктомия: за и против [Текст] / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, В.Г. Бреусенко [и др.] // Вопр. акуш. гин. и перинатол. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 57–60.
113. Янченко, О.С. Сравнительный анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных миомой матки и раком эндометрия [Текст] / О.С. Янченко, В.В. Новиков / Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2(11), № 2/3. – С. 318.
114. 17- $\beta$  estradiol elicits an autocrine leiomyoma cell proliferation: evidence for a stimulation of protein kinase-dependent pathway [Text] / A. Barbarisi, O. Petillo, A. Di Lieto [et al.] // J. Cell. Physiol. – 2001. – № 186. – P. 414–424.
115. A prospective comparison of the impact of uterine artery embolization, myomectomy, and hysterectomy on ovarian function [Text] / D.M. Hovsepian, V.S. Ratts, M. Rodriguez [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. - 2006. – Jul., Vol. 17(7). – P. 1111–1115.
116. Abnormal uterine bleeding as a presenting symptom is related to multiple uterine leiomyoma: an ultrasound-based study [Text] / J.A. Fonseca-Motinho [et al.] // Intern. J. of Women's Health. – 2013. – Vol. 5. – P. 689–694.

117. African ancestry and genetic risk for uterine leiomyomata [Text] / L.A. Wise, E.A. Ruiz-Narvaez, J.R. Palmer [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol.176, №12. – P. 1159–1168.
118. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas [Text] / American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). - Washington (DC), 2008. – Aug. – 14 p. (ACOG practice bulletin; no. 96.).
119. Amato, P. Transient ovarian failure: a complication of uterine artery embolization [Text] / P. Amato, A.C. Roberts // *Fertil Steril.* – 2001. – Vol.75(2). – P.438–439.
120. Andrews, R.T. Advances in Vascular Interventions: Uterine Fibroid Embolization [Text] / R.T. Andrews // *Facts from Oregon Health Sciences University*, 2001. – P. 85–89.
121. Angiographic arterial embolization and computed tomography-directed drainage for the management of hemorrhage and infection with abdominal pregnancy [Text] / J.N. Martin, L.E. III Ridway, J.J. Connors [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1990. – Vol. 76, № 5(20). – P. 941–945.
122. Arici, A. Expression, menstrual cycle-dependent activation, and bimodal mitogenic effect of transforming growth factor- $\beta$ 1 in human myometrium and leiomyoma [Text] / A. Arici, I. Sozen // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – №188. – P. 76–83.
123. Arterial embolisation to treat uterine myomata [Text] / J.H. Ravina, D. Herbreteau, N. Ciraru-Vigneron [et al.] // *Lancet.* – 1995. – Vol. 346. – P. 671–672.
124. Association between high concentration of antibodies to insulin and some diseases common in the elderly [Text] / M. Wolk, M. Kieselstein, R. Hamburger [et al.] // *Gerontology.* – 1993. – Vol. 39. – P. 334–337.
125. Autoantibodies in patients with asthma: is there a link between asthma and autoimmunity? [Text] / T.G. Konstantinidis, C. Tsigalou, A. Bisiklis [et al.] // *Int. J. Immunological Studies.* – 2012. – Vol. 1, № 4. – P.376–387.
126. Autoantibodies to cytokines - friends or foes? [Text] / K. Bendtzen, M. Svenson, V. Jonsson [et al.] // *Immunol. Today.* – 1990. – Vol. 11. – P. 167–169.

127. Autoantibodies to factor VIII [Text] / S. Lacroix-Desmazes, N. Misra, J. Bayry [et al.] // *AutoimmunityReviews*. – 2002. – Vol. 1. – P. 105–110.
128. Belenky, A. Uterine artery embolization for the management of leiomyomas [Text] / A. Belenky, M. Cohen, G. Bachar // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2001. – Oct., № 3(10). – P. 719–721.
129. Besredka, M. Les antihemolysinesnaturelles [Text] / M. Besredka // *Ann. Inst. Pasteur*. – 1901. – Vol. 15. – P. 758–763.
130. Catalytic activity of autoantibodies toward myelin basic protein correlates with the scores on the multiple sclerosis expanded disability status scale [Text] / N.A. Ponomarenko, O.M. Durova, I.I. Vorobiev [et al.] // *Immunol. Lett.* – 2005. – Vol. 103(1). – P. 45–50.
131. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas [Text] / I. Brosens, J. Deprest [et al.] // *Fertil Steril*. – 1998. – № 69. – P. 232–235.
132. Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of the X-chromosome-linked phosphoglycerokinase gene [Text] / K. Hashimoto, C. Azuma, S. Kamiura [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1995. – № 40. – P. 204–208.
133. Clonality of multiple uterine leiomyomas [Text] / S. Wang, Q. Su, S. Zhu [et al.] // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. – 2002. – № 31. – P. 107.
134. Comparative analysis of cyclin D1 and oestrogen receptor (a and b) levels in human leiomyoma and adjacent myometrium [Text] / K.A. KovaÂcs, A. Oszter, P.M. GoÈcze [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2001. – № 7. – P. 1085–1091.
135. De Souza, N.M. Uterine arterial embolization for leiomyomas: perfusion and volume changes at MR imaging and relation to clinical outcome [Text] / N.M. De Souza, A.D. Williams // *Radiology*. – 2002. – Vol. 222. – P. 367–374.
136. Decreased expression of functional human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptor gene in human uterine leiomyomas [Text] / M. Singh, J. Zuo, X. Li [et al.] // *Biology of Reproduction (Impact Factor: 3.45)*. – 1995. – Vol. 53(3). – P. 591–597.

137. Dixon, D. Immunohistological localization of growth factors and their receptors in uterine leiomyomas and matched myometrium [Text] / D. Dixon, H. He, J.K. Haseman // *Environ Health Perspect.* – 2000. – № 108(Suppl 5). – P. 795 – 802.
138. Duan, C. Specifying the cellular responses to IGF signals: roles of IGFbinding proteins [Text] / C. Duan // *J. Endocrinol.* – 2002. – № 175. – P. 41–54.
139. Duhan, N. Current and emerging treatments for uterine myoma an update [Text] / N. Duhan // *Int. J. Womens Health.* – 2011. – № 3. – P. 231–241.
140. Effect of hysterectomy on conserved ovarian function / E.H. Ahn, S.W. Bai, C.H. Song [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2002. – Vol. 43. – P. 53–58.
141. Epidermal growth factor replaces estrogen in the stimulation of female genital-tract growth and differentiation [Text] / K.G. Nelson, T. Takahashi, N.L. Bossert [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – № 88. – P. 21–25.
142. Evidence for RAD51L1/HMGIC fusion in the pathogenesis of uterine leiomyoma [Text] / T. Takahashi, N. Nagai, H. Oda [et al.] // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2001. – № 30. – P. 196–201.
143. Except fertility, place of myomectomy in perimenopause and after menopause [Text] / G. Giraudet, J.P. Lucot [et al.] // *Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2011. – Vol. 40, № 8. – P. 902–917.
144. Expression of HMG1Y in three uterine leiomyomata with complex rearrangements of chromosome 6 [Text] / K.S. Sornberger, S. Weremowicz, A.J. Williams [et al.] // *Cancer. Genet. Cytogenet.* – 1999. – № 114. – P. 9–16.
145. Expression of the hypoxically regulated angiogenic factor adrenomedullin correlates with uterine leiomyoma vascular density [Text] / S. Hague, L. Zhang, M.K. Oehler [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* – 2000. – № 3. – P. 2808–2814.
146. Familial aggregation of uterine leiomyomata [Text] / S. Schwartz, L. Voigt, E. Tickman [et al.] // Unpublished data presented at the Annual Meeting of the Society for Epidemiological Research. – Seattle, WA, 2000. – P. S10.

147. Farquhar, C.M. Hysterectomy rates in the United States 1990–1997 [Text] / C.M. Farquhar, C.A. Steiner // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – № 99. – P. 229–234.
148. Fernandez-Fernandez, M.R. Proteins of the S100 family regulate the oligomerization of p53 tumor suppressor [Text] / M.R. Fernandez-Fernandez, D.B. Veprincev, AR. Fersht // *PNAS.* – 2005. – Vol. 102. – P. 4735–4740.
149. Fibroid-related Menorrhagia Treatment with Superselective Embolization of the Uterine Arteries and Midterm Follow-up [Text] / J.P. Pelage, O. Le Dref, P. Soyer [et al.] // *Radiology.* – 2000. – Vol. 215. – P. 428–431.
150. Flake, G.P. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review [Text] / G.P. Flake, J. Andersen, D. Dixon // *Environ Health Perspect.* – 2003. – №111. – P.1037–1054.
151. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review [Text] / A.A. Arslan, L.I. Gold, K. Mittal [et al.] // *Human Reproduction.* – 2005. – Vol. 20, № 4. – P.852–863.
152. Genetic heterogeneity among uterine leiomyomata: insights into malignant progression [Text] / J.C. Hodge, C.C. Morton // *Human Molecular Genetics.* – 2007. – Vol. 16. – Review Issue 1. – P. 7–13.
153. Goldberg, J. Pregnancy after uterine artery embolization [Text] / J. Goldberg, L. Pereira, V. Berghella // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 100. – P. 869–872.
154. Goodwin, S.C. Uterine artery embolization for uterine fibroids: a radiologist's perspective [Text] / S.C. Goodwin, G.C. Wong // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 44. – P. 412–424.
155. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroids and possible clinical implications [Text] / P. Ciarmela, M.S. Islam, F.M. Reis [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2011. – Vol. 17(6). – P. 772–790.
156. Hanafi, M.M.D. Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy [Text] / M.M.D. Hanafi // *Obstet. Gynec.* – 2005. – Vol. 105. – P. 877–881.
157. Harris, A.L. Hypoxia a key regulatory factor in tumor growth [Text] / A.L. Harris // *Nat. Rev. Cancer.* – 2002. – № 2. – P. 38–47.

158. HCG promotes proliferation of uterine leiomyomal cells more strongly than that of myometrial smooth muscle cells in vitro [Text] / A. Horiuchi, T. Nikaido, T. Yoshizawa [et al.] // *Molecular Human Reproduction*. - 2000. - Jun., Vol. 6(6). – P. 523–528.
159. Healey, S. Ovarian function after uterine artery embolization and hysterectomy [Text] / S. Healey, K. Buzaglo, L. Seti // *Am. Assjc Gynecjl. Laparosc.* – 2004. – Vol. 11, № 3. – P. 348–352.
160. Heritability and risk factors of uterine fibroids—the Finnish Twin Cohort study [Text] / R. Luoto, J. Kaprio, E.M. Rutanen [et al.] // *Maturitas*. – 2000. – № 37. – P.15–26.
161. Hinson, J.P. Adrenomedullin a multifunctional regulatory peptide [Text] / J.P. Hinson, S. Kapas, D.M. Smith // *Endocr. Rev.* – 2000. – № 21. – P. 138–167.
162. Humoral autoimmunity as a mediator of CNS repair [Text] / A.J. Bieber, A. Warrington, L.R. Pease [et al.] // *TINS*. – 2001. – Vol. 24. – P. 39–44.
163. Hypoglycaemia induced by antibodies to insulin receptor [Text] / N. Rochet, S. Blanche, J.C. Carel [et al.] // *Diabetologia*. – 1989. – Vol. 32. – P. 167–172.
164. Hysteroscopy after uterine fibroid embolization in women of fertile age [Text] / M. Mara, Z. Fucikova, D. Kuzel [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2007. – Vol. 33(3). – P. 316–324.
165. Increased expression of electron transport chain genes in uterine leiomyoma [Text] / A. Tuncal, H.H. Aydin, N. Askar [et al.] // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2014. – Vol. 44, № 4. – P. 466–468.
166. Indman, P.D. Hysteroscopic treatment of menorrhagia associated with uterine leiomyomas [Text] / P.D. Indman // *Obstet. Gynecol.* – 1993. – № 81, (5 (Pt 1)). – P.716–720.
167. Ingman, W.V. Defining the actions of transforming growth factor beta in reproduction [Text] / W.V. Ingman, S.A. Robertson // *Bioessays*. – 2002. – Vol. 24. – P. 904–914.
168. Inhibition of Human Papillomavirus Type 16 E7 Phosphorylation by the S100 MRP-8\14 Protein Complex [Text] / S. Tugisov, J. Berline, R. Herrera [et al.] // *J.Virology*. – 2005. – Vol. 1. – P. 1099–1112.

169. Insulin-like growth factor I modulates induction of apoptosis signaling in H9C2 cardiac muscle cells [Text] / L. Wang, W. Ma, R. Markovich [et al.] // *Endocrinology*. – 1998. – № 139. – P. 1354–1360.
170. Itkin, M. Uterine Fibroid Embolization for the Symptomatic Leiomyomata [Text] / M. Itkin, R. Shlansky-Goldberg // *Appl. Radiol.* – 2002. – Vol. 31(10). – P. 9–17.
171. Jerne, N.K. Towards a network theory of the immune system [Text] / N.K. Jerne // *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)*. – 1974. – Vol. 125. – P. 373–389.
172. Julu P. – Vagolitic effect of diabetes mellitus. *Brain*, 1993, 116, 485–482.
173. Katzenellenbogen, B.S. Multihormonal regulation of the progesterone receptor in MCF-7 human breast cancer cells: interrelationships among insulin/insulin-like growth factor-I, serum, and estrogen [Text] / B.S. Katzenellenbogen, M.J. Norman // *Endocrinology*. – 1990. – № 126. – P. 891–898.
174. Kinetics of cytokines and PMN-E in thoracoscopic esophagectomy [Text] / T. Fukunaga, A. Kidokoro, M. Fukunaga [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2003. – Vol.15, № 12. – P. 1484–1487.
175. Környei, J.L. Human myometrial smooth muscle cells are novel targets of direct regulation by human chorionic gonadotropin [Text] / J.L. Környei, Z.M. Lei, C.V. Rao // *Biology of Reproduction*. – 1993. – Vol.49. – P. 1149–57.
176. Laparoscopic myomectomy: indications, surgical technique and complications [Text] / P. Seiner, R. Arisio, A. Decko [et al.] // *Hum. Reprod.* – 1997. – Vol.12. – P. 1927–1930.
177. Lee, B.S. Human leiomyoma smooth muscle cells show increased expression of transforming growth factor- $\beta$ 3 (TGF $\beta$ 3) and altered responses to the antiproliferative effects of TGF $\beta$ 1 [Text] / B.S. Lee, R.A. Nowak // *J. Clin. Endocrinol & Metab.* – 2001. – № 86. – P. 913–920.
178. Ligon, A.H. Leiomyomata: heritability and cytogenetic studies [Text] / A.H. Ligon, C.C. Morton // *Hum. Reprod. Update*. – 2001. – № 7. – P. 8–14.
179. Localization and quantification of vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid in human myometrium and leiomyomata [Text] / M.L. Harrison-Woolrych, A.M. Sharkey, D.S. Charnock-Jones [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – № 80. – P. 1853–1858.

180. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy [Text] / W.J.K. Hehenkamp, N.A. Volkers; F.J.M. Broekmans [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22(7). – P. 1996–2005.
181. Manyonda, I. Controversies and challenges in the modern management of uterine fibroids [Text] / I. Manyonda, A.M. Sinthbamoney, E. Belli // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2004. – Vol. 111. – P. 95–102.
182. McLucas, B. Myoma necrosis following Gelfoam embolization of uterine myomata [Text] / B. McLucas, L. Chespak, D. Kaminsky // *Minim Invasive Ther Allied Technol.* – 2008. – Vol. 17(3). – P. 200–204.
183. Megley, S. Modern aspects of the etiology and pathogenesis of uterine myoma [Text] / S. Megley // *New Medical Technologies.* – 2005. – № 2. – P. 88–96.
184. Mehta, H. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact on life radiology department [Text] / H. Mehta, C. Sandhu, M. Matson // *Clin. Radiol.* – 2002. – Vol. 57(12). – P. 1122–1124.
185. Messina, M.L. Uterine artery embolization for the treatment of uterine leiomyomata [Text] / M.L. Messina, N. Bozzini, H.W. Halbe [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2002. – Vol. 79(1). – P. 11–16.
186. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy [Text] / M. Mara, J. Maskova, Z. Fucikova [et al.] // *Cardiovasc. Intervent Radiol.* – 2008. – Vol.31(1). – P. 73–85.
187. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle [Text] / K. Kawaguchi, S. Fujii, I. Konishi [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1989. – Mar., Vol. 160(3). – P. 637–641.
188. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Interventional procedure guidance 94. Uterine artery embolisation for fibroids. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg367/resources/uterine-artery-embolisation-for-fibroids-1899867699199429>.

189. Notkins, A.L. New predictors of disease [Text] / A.L. Notkins // *Sci. Amer.* – 2007. – Vol. 3. – P. 72–79.
190. Nowak, R.A. Fibroids: pathophysiology and current medical treatment [Text] / R.A. Nowak // *Bailliere s Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol.13(2). – P. 223–238.
191. Oliver, J.A. Selective embolization to control massive hemorrhage following pelvic surgery [Text] / J.A. Oliver, J.S. Lance // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1979. – Vol. 135, № 3. – P. 431–432.
192. Ovarian Function after Uterine Artery Embolization for Leiomyomata: Assessment with Use of Serum Follicle Stimulating Hormone Assay [Text] / J.B. Spies, A.R. Roth, S.M. Gonsalves [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2001. – Apr., Vol. 12(4). – P. 437–442.
193. Parker, W. Selective uterine artery embolization in the management of uterine myomas [Text] / W. Parker, Y. Fu, J. Berek // *Obstet. and Gynec.* – 2002. – Vol. 83. – P. 431–432.
194. Payne, J.F. Embolic microspheres within ovarian arterial vasculature after uterine artery embolization [Text] / J.F. Payne, S.J. Robboy, A.F. Haney // *Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 100. – P. 883–886.
195. Predictors of hysterectomy after uterine artery embolization for leiomyoma [Text] / K. Gabriel-Cox, G.F. Jacobson, M.A. Armstrong [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 196, № 6. – P. 1–6.
196. Pregnancy after uterine artery embolization for symptomatic fibroids: a series of 15 pregnancies [Text] / K. Firouznia, H. Ghanaati, M. Sanaati [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2009. – Jun., Vol. 192(6). – P. 1588–1592.
197. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women [Text] / A. Zimmermann, D. Bernuit, C. Gerlinger // *BMC Women's Health.* – 2012. – May, № 12. – P. 11.
198. Pritts, E.A. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence [Text] / E.A. Pritts // *Obstet. Gynec. Surv.* – 2001. – Vol. 56, № 8. – P. 483–491.

199. Progesterone down-regulates insulin-like growth factor-I expression in cultured human uterine leiomyoma cells [Text] / T. Yamada, S. Nakago, O. Kurachi [et al.] // Hum. Reprod. – 2004. – № 19. – P. 1–7.
200. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas [Text] / D.D. Brandon, C.L. Bethea, E.Y. Strawn [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1993. – № 169. – P.78–85.
201. Racial differences in fibroids prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18–30 years old): a pilot study [Text] / E.E. Marsh, G.E. Ekpo, E.R. Cardozo [et al.] // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 99. – P.1951–1957.
202. Recognition and degradation of myelin basic protein peptides by serum au-toantibodies: novel biomarker for multiple sclerosis [Text] / A.A. Belogurov, I.N. Kurkova, A. Friboulet [et al.] // J. Immunol. – 2008. – Vol. 180, № 2. – P. 1258–1267.
203. Recurrence of leiomyomata after myomectomy [Text] / A. Fauconnier, C. Chapron, K. Babaki-Fard [et al.] // Human Reprod Update. – 2000. – Vol. 6, №6. – P. 595–602.
204. Recurrence rate after laparoscopic myomectomy [Text] / F.R. Nezhat, M. Roemisch, C.H. Nezhat [et al.] // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 1998. – Vol. 5. – P. 237–240.
205. Reidy, J. Uterine Artery Embolization [Text] / J. Reidy // Int. J. Interv. Cardioangiol. – 2003. – Vol. 3. – P. 47–52.
206. Remission of insulin resistant diabetes in two patients with anti-insulin receptor antibodies [Text] / T. Toyota, H. Suzuki, M. Umezu [et al.] // Tohoku J. Exp. Med. – 1982. – Vol. 138. – P. 187–198.
207. Roberts, P.D. Uterine Artery Embolization as a Treatment for Uterine Fibroids: Literature Review [Text] / P.D. Roberts; Oregon Health Sciences University. – Portland, 2001.
208. Role of single nucleotide polymorphisms in estrogen-metabolizing enzymes and susceptibility touterine leiomyoma in Han Chinese: a case-control study [Text] / Y. Shen, Q. Xu, M. Ren [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2014. – Vol. 40, № 4. – P. 1077–1084.

209. Rossi, M.J. Presence of epidermal growth factor, platelet-derived growth factor, and their receptors in human myometrial tissue and smooth muscle cells: their action in smooth muscle cells in vitro [Text] / M.J. Rossi, N. Chegini, B.J. Masterson // *Endocrinology*. – 1992. – № 130. – P. 1716–1727.
210. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata [Text] / G. Wegienka, D.D. Baird, I. Hertz-Picciotto [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 101(3). – P. 431–437.
211. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis [Text] / I.T. Maruo, N. Ohara, J. Wang [et al.] // *Hum. Reprod. Update*. – 2004. – №10. – P. 207–220.
212. Shoenfeld, Y. Etiology and pathogenetic mechanisms of the anti-phospholipid syndrome unraveled [Text] / Y. Shoenfeld // *TRENDS in Immunology*. – 2003. – Vol. 24, № 1. – P. 5–7.
213. Shozu, M. Aromatase and Leiomyoma of the Uterus [Text] / M. Shozu, K. Murakami, M. Inoue // *Semin. Reprod. Med.* – 2004. – № 22(1). – P. 51–60.
214. Simple developmental programs of gene expression and cellular composition of lymphoid organs at the origin of natural tolerance [Text] / A. Coutinho // *Res. Immunol.* – 1995. – Vol. 146. – P. 321–332.
215. Smith, J.S. Uterine Fibroid Embolization [Text] / J.S. Smith // *Am. Fam. Physician*. – 2000. – Vol. 61. – P. 12.
216. Society of Interventional Radiology [Text] // 28<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting Workshop Book. - Fairfax, VA: SIR, 2003. – P. 193–199.
217. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding [Text] / M. Clevenger-Hoeft, C.H. Syrop, D.W. Stovall [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 516–520.
218. Surgical alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas [Text] / American College of Obstetricians and Gynecologists // *ACOG Prac. Bull.* – 2000. – May, № 16. – P. 1–8.

219. Tan, E.M. Autoantibodies as reporters identifying aberrant cellular mechanisms in tumorigenesis [Text] / E.M. Tan // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108. – P. 1411–1415.
220. Targeting of IgMk antibodies to oligodendrocytes promotes CNS remyelination [Text] / K. Asakura, D.J. Miller, L.R. Pease [et al.] // *J. Neurosci.* – 1998. – Vol. 18. – P. 7700–7708.
221. The impact of uterine fibroid embolization on resumption of menses and ovarian function [Text] / H.B. Chrisman [et al.] // *J. Vasc. Intervent Radiol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 699–703.
222. The management of uterine leiomyomas. SOCG Clinical Practice Guidelines. Guylaine [Text] / G. Lefebvre, G. Vilos, C. Allaire [et al.] // *J. Obstet Gynaecol. Can.* – 2003. – Vol 25(5). – P. 396–405.
223. The Melbourne re-diabetes study: prediction of type 1 diabetes mellitus using antibody and metabolic testing [Text] / P.G. Colman, P. McNair, H. Margaretts [et al.] // *Med. J. Austral.* – 1998. – Vol. 169. – P. 81–84.
224. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 1. Baseline patient characteristics, fibroid burden, and impact on line [Text] / G. Pron, M. Cohen, J. Soucie [et al.] // *Fertil Steril.* – 2003. – Vol. 79, № 1. – P. 112–119.
225. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines [Text] / H. Marret, X. Fritel, L. Ouldamer [et al.] // *Eur. J. of Obstetrics & Gynecol. and Reprod. Biol.* – 2012. – Vol. 65. – P. 156–164.
226. Tian, Y. Analysis of the risk factors for postoperative residue, relapse following myomectomy [Text] / Y. Tian, Y. Dai // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2014. – Vol. 49, № 8. – P. 594–598.
227. Tiltman, A.J. Smooth muscle neoplasms of the uterus [Text] / A.J. Tiltman // *Curr. Opin Obstet. Gynecol.* – 1997. – № 9. – P. 48–51.
228. Torry, R.J. Angiogenesis in the uterus: potential regulation and relation to tumor angiogenesis [Text] / R.J. Torry, B.J. Rongish // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1992. – № 27 (3/4). – P. 171–179.
229. Transdominant suppression of estrogen receptor signaling by progesterone receptor ligands in uterine leiomyoma cells [Text] / L.C. Hodges, K.D. Houston, D.S. Hunter [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2002. – № 196. – P. 11–20.

230. True incidence of vaginal vault prolapse: thirteen years experience [Text] / M. Marchionni, G.L. Braco, V. Checcucci [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 1999. – Vol. 44. – P. 679–684.
231. Tulandi, T. Treatment of uterine fibroids - is surgery obsolete? [Text] / T. Tulandi // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 41. – P. 356.
232. Tuohy, V.K. Autoimmunity and premature ovarian failure [Text] / V.K. Tuohy, C.Z. Altuntas // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 19. – P. 366–369.
233. Type I diabetes mellitus: a prediction autoimmune disease with interindividual variation in the rate of beta-cell destruction [Text] / F. Dotta, G.S. Eisenbarth // *Clin. Immunol. and Immunopathol.* – 1989. – Vol. 50. – P. S85–S95.
234. Up-regulation by IGF-I of proliferating cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression in human uterine leiomyoma cells [Text] / Z. Gao, H. Matsuo, Y. Wang [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – № 86. – P. 5593–5599.
235. Uterine arterial embolization for the management of leiomyomas: quality-of-life assessment and clinical response [Text] / R.L. Worthington-Kirsch, G.L. Popky, F.L. Jr. Hutchins // *Radiology.* – 1998. – Vol. 208. – P. 625–629.
236. Uterine artery embolization for leiomyomata [Text] / J.B. Spies, S.A. Ascher, A.R. Roth [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 98. – P. 29–34.
237. Uterine artery embolization for the treatment of uterine leiomyomata midterm results [Text] / S.C. Goodwin, B. McLucas, M. Lee [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 1159–1165.
238. Uterine artery embolization treatment of uterine fibroids: effect on ovarian function in younger women [Text] / A. Ahmad, L. Qadan, N. Hassan [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2002. – Vol. 13, № 10. – P. 1017–1020.
239. Uterine artery embolization versus abdominal myomectomy: a long-term clinical outcome comparison [Text] / A. Narayan, A.S. Lee, G.P. Kuo [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2010. – Jul., Vol. 21(7). – P. 1011–1017.
240. Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis [Text] / S.M. Van der Kooij, S. Bipat, W.J. Hehenkamp [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2011. – Oct., Vol. 205(4). – P. 317–318.

241. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial [Text] / S.M. Van der Kooij, W.J. Hehenkamp, N.A. Volkers [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Aug. Vol. 203(2). – P. 105–113.
242. Uterine artery embolization for fibroids does not have adverse effects on ovarian reserve in regularly cycling women younger than 40 years [Text] / G. Tropeano, C. Di Stasi, K. Litwicka [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 81, №4. – P. 1055–1061.
243. Uterine-sparing minimally invasive interventions in women with uterine fibroids: a systematic review and indirect treatment comparison meta-analysis [Text] / N. Panagiotopoulou, Sh. Nethra, S. Karavolos [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2014. – Vol. 93. – P. 858–867.
244. Value of magnetic resonance imaging in diagnosis of adenomyosis and myomas of the uterus [Text] / C.P. Stamatopoulos, T. Mikos, G.F. Grimbizis [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2012. – Vol. 19(5). – P. 620–626.
245. Walker, W.J. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up [Text] / W.J. Walker, J.P. Pelage // *BJOG.* – 2002. – Vol. 109. – P. 1262–1272.
246. Wong, G.C.H. Uterine Artery Embolization for Uterine Fibroids [Text] / C.H.W. Gordon, S.C. Goodwin // *Appl. Radiol.* – 2001. – Vol. 30(1). – P. 26-31.
247. Zaichik, A.S. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease [Text] / A.S. Zaichik, L.P. Churilov, V.J. Utekhin // *Pathophysiology.* – 2008. – Vol. 15(3). – P. 191–207.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АМ - адреномедуллин

γ-ИНФ - γ-интерферон

Агонисты ГнРГ- агонисты гонадотропин-релизинг гормона

АИАТ - анти-идиопические антитела

АТ - антитело

Ауто-АГ- аутоантиген

Ауто-АТ – аутоантитело

АФС - антифосфолипидный синдром

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВМС – внутриматочная спираль

ГМК – гладкомышечные клетки

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

Инс-Рц – инсулиновый рецептор

ИР - индекс резистентности

ИР - индекс резистентности

КЖ – качество жизни

КОК- комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ- лютеинизирующий гормон

мРНК- матричная рибонуклеиновая кислота

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОШ – отношение шансов

ПИ - пульсационный индекс

ПНП - психо(нейро)патологии

ПР - прогестероновые рецепторы

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СД-1, 2 - сахарный диабет типа 1, 2  
СДО - систоло-диастолическое отношение  
СИР - средняя индивидуальная иммунореактивность  
СЭФР - сосудисто-эндотелиальный фактор роста  
ТФР - трансформирующий фактор роста,  
ТЭЛА – тромбоз легочной артерии  
У.Е. - условные единиц  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$   
ФРН – фактор роста нервов  
ФРФ - фактор роста фибробластов,  
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон  
ХГЧ – хорионический гонадотропин  
ХУГИ – хроническая урогенитальная инфекция  
ЦДК – центральное доплеровское картирование  
ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение  
ЭМА- эмболизация маточных артерий  
ЭР - эстрогеновые рецепторы  
17 $\beta$ -HSD - 17 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы  
АМН- антимюллеров гормон  
ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists  
EGF - эпидермальный фактор роста  
EGF-R рецептор к эпидермальному фактору роста  
GAP - фактор роста,  
GH - гормон роста  
HLA – человеческий лейкоцитарный антиген  
HMG – high mobility group – высокоподвижные белки  
IGF-I - инсулиноподобный фактор роста  
IgM,G – иммуноглобулины класса M и G  
IL (ИЛ) - интерлейкин

NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence

PCNA - ядерный антиген клеточной пролиферации)

PDGF- Тромбоцитарный фактор роста

PDGF-R - рецептор к тромбоцитарному фактору роста

PI-3-K - фосфатидилинозитол 3-киназа

PLC $\gamma$  - фосфолипаза C

PR-A и PR-B – рецепторы прогестерона A и B

SF-36- Опросник SF-36 (англ. The Short Form-36) для оценки качества жизни

SIR - Society of Interventional Radiology

TGF $\beta$  -Трансформирующий фактор роста –  $\beta$

Th – Т-хелперы

Treg - Т-лимфоцитов регуторные

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

V $_{\max}$  - максимальная скорость кровотока,

V $_{\min}$  - минимальная скорость кровотока

E2- 17 $\beta$ -эстрадиол

EK (NK) – естественные киллеры