

Частное учреждение образовательной организации высшего образования  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «РЕАВИЗ»

*На правах рукописи*

**Нурмухаметова Эльмира Тимеровна**  
**ПОСТЭМБОЛИЗАЦИОННЫЙ СИНДРОМ В ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ:**  
**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ**

14.01.01-акушерство и гинекология (медицинские науки)

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор М.Е.Шляпников

Самара, 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы .....	11
1.1. Миома матки. Эмболизация маточных артерий как современный органосохраняющий метод лечения миомы матки. ....	11
1.2. Постэмболизационный синдром. Механизмы возникновения. Прогнозирование течения. Клиническое течение, методы профилактики и лечения. ....	25
1.3. Микроциркуляторное русло. Исследование микроциркуляции. Особенности реакции микроциркуляторного русла в «стресс-тестах». .	34
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования .....	40
2.1. Критерии включения и исключения. ....	41
2.2. Методы исследования. ....	42
2.2.1. Общеклинические методы исследования .....	42
2.2.2. Специальные методы исследования .....	43
2.2.3. Исследование кровотока в сосудах микроциркуляторного русла кожи. ....	46
2.3. Статистическая обработка. ....	54
ГЛАВА 3. Результаты исследования .....	55
3.1. Клинико-anamnestическая характеристика пациенток. ....	55
3.2. Собственные результаты исследования. ....	63
3.2.1. Гинекологический статус исследуемых больных. ....	63
3.2.2. Лабораторные исследования. ....	64
3.2.3. Инструментальные методы исследования. ....	64
3.2.4. Эмболизация маточных артерий у исследуемой группы. ....	66
3.3. Постэмболизационный синдром. Особенности течения постэмболизационного синдрома в зависимости от типа микроциркуляции. ....	67
3.4. Исследование микроциркуляторного русла пациенток, поступивших на эмболизацию маточных артерий .....	70
3.4.1. Капилляроскопия. ....	70
3.4.2. Лазерная доплеровская флоуметрия. ....	74
3.5. Архитектоника миоматозных узлов и микроциркуляция. ....	78
3.6. Дыхательная проба. ....	81
3.7. Окклюзионная проба. ....	84
3.8. Регуляторные механизмы системы микроциркуляции. ....	87
3.9. Эффективность ЭМА в целом и отдаленные результаты. ....	92

ГЛАВА 4. Прогнозирование течения постэмболизационного синдрома. . . . .	96
4.1. Прогностические критерии постэмболизационного синдрома (одномерные прогностические модели). . . . .	97
4.2. Прогнозирование тяжелой степени ПЭС (многомерные прогностические модели). . . . .	102
4.3. Прогнозирование средней и легкой степени ПЭС. . . . .	108
4.4. Оценка эффективности на основании методов доказательной медицины. . . . .	111
4.5. Оптимизация ведения пациенток до и после ЭМА. . . . .	113
ГЛАВА 5. Заключение. Обсуждение полученных результатов. . . . .	114
Выводы. . . . .	127
Практические рекомендации. . . . .	129
Перспективы дальнейшей разработки темы . . . . .	130
Список сокращений. . . . .	131
Список литературы. . . . .	133
Приложения. . . . .	161

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Миома матки занимает лидирующие позиции в структуре современной гинекологической заболеваемости и диагностируется у 20-80% женщин, являясь причиной снижения качества жизни [Л.В. Адамян и др., 2017; G.A. Vilos et al., 2015]. В лечении миомы матки сохраняется тенденция в сторону гистерэктомий, после которых развивается постгистерэктомический синдром [Л.В. Адамян и др., 2017; Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина, 2017; О.И. Линева и др., 2018]. Всё чаще выбором метода лечения миомы матки является альтернативные хирургическому (гистерэктомии) - органосохраняющие методики [А.Н. Стрижаков и др., 2016; Н.В. Спиридонова и др., 2016; С.А. Леваков и др., 2019; J. Donnez, 2017]. Одним из них является – малоинвазивная эндоваскулярная эмболизация маточных артерий (ЭМА) [Ф.К. Тетелютина и др., 2010; И.С. Сидорова, 2013; И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков и др., 2016; Y. Gao et al., 2015; A. Toda et al., 2016].

В раннем послеоперационном периоде после ЭМА у 96-100% пациенток развивается ответная реакция организма в виде развития постэмболизационного синдрома (ПЭС) различной степени тяжести [Ю.Э. Доброхотова и др., 2013; Т.А. Юдина, И.Б. Манухин, А.Л. Тихомиров, 2017; E.V. Spencer et al., 2013].

Вопросы микроциркуляции освещены в работе многих ученых [M. Malpighi, 1661; B. Zweifach, 1961; В.В. Куприянов и др., 1975; А.М. Чернух, 1987; Г.И. Мчедлишвили, 1989]. Динамические изменения микроциркуляции кожи могут отражать не только местные процессы, но и общие, происходящие в организме в целом [А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров, 2013; В.И. Козлов, 2015; W. Huber et al., 2019; S.S. Osampo–Garza et al., 2019].

Сосудистые нарушения в патогенезе развития гинекологических заболеваний, оценка состояния микроциркуляции у пациенток с различными видами патологии играют важную роль при получении новых данных о развитии заболевания, выборе тактики и оценки эффективности проводимого лечения, определения прогноза заболевания [Л.В. Адамян, Т.Ю. Смольнова, 2006; Д.Ш. Мархабуллина,

А.А. Хасанов, 2015; М.М. Дамиров, О.Б. Шахова и др., 2016; И.И. Мусин, И.Б. Фаткуллина и др., 2019; M. M. Wenner, et al., 2015].

В доступных источниках литературы нет данных об особенностях системной микроциркуляции и ее взаимосвязи или влиянии на течение ПЭС у пациенток с миомой матки, что побудило нас изучить этот вопрос. Актуальными остаются вопросы по прогнозированию течения, профилактики и лечения ПЭС, особенно тяжелого, с высоким риском осложнений [S. K. Mutiso et al., 2018; Q. Yu et al., 2019].

#### **Степень разработанности темы исследования.**

Изучен вопрос прогнозирования и лечения ПЭС в зависимости от размеров миомы матки: чем больше миома матки, тем тяжелее течение ПЭС [С.А. Сосин, В.В. Приворотский, И.Е. Зазерская, 2017].

В качестве лечебной коррекции проявлений ПЭС в настоящее время разработаны различные схемы борьбы с болью [Т.В. Горюнова и др., 2006; Ю.Э. Доброхотова и др., 2013; J.M. Pisco et al., 2009; E.V. Spencer et al., 2013; S.M. Van der Koop et al., 2013]. Предложены схемы лечения тошноты и рвоты, претромботического состояния в зависимости от степени тяжести ПЭС [Ю.Э. Доброхотова и др., 2009; T. Vilhim, J.M. Pisco, 2010]. Известна классификация и алгоритм лечения ПЭС по степени тяжести [Ю.Э. Доброхотова и др., 2013].

В научной литературе отсутствуют прогностические шкалы, формулы, параметры тяжести ПЭС по данным изменений микроциркуляции с целью определения групп риска для профилактики и адекватного вовремя начатого лечения, способствующего уменьшению побочного эффекта ЭМА.

#### **Цель исследования.**

Оптимизация ведения пациенток с миомой матки группы риска развития тяжелого постэмболизационного синдрома до проведения эмболизации маточных артерий и в раннем послеоперационном периоде с учетом особенностей системной микроциркуляции.

#### **Задачи исследования.**

1. Изучить клиническую характеристику пациенток с миомой матки, по-

ступивших на эмболизацию маточных артерий (ЭМА).

2. Исследовать состояние микроциркуляции у пациенток, поступивших на ЭМА.

3. Оценить клиническое течение раннего послеоперационного периода в зависимости от тяжести постэмболизационного синдрома (ПЭС) на основании изменений в микроциркуляторном русле после ЭМА, включая реакцию микроциркуляции на дыхательную и окклюзионную пробы при проведении лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

4. Разработать модели прогнозирования течения различной степени тяжести ПЭС и сформировать группы риска по тяжелой степени течения в зависимости от особенностей микроциркуляции.

5. Создать алгоритм профилактики и ведения раннего послеоперационного периода согласно группам риска по развитию тяжелой степени ПЭС с учетом особенностей микроциркуляции.

6. Изучить отдаленные результаты лечения ЭМА через 6 и 12 месяцев, в том числе в группе пациенток после проведения им программы профилактики.

#### **Научная новизна.**

В настоящем исследовании изучены изменения микроциркуляции системного кровотока в раннем послеоперационном периоде при развитии ПЭС в лечении миомы матки методом ЭМА. Впервые оценена роль микроциркуляции в развитии тяжести течения ПЭС. Впервые диссертантом предложена программа ЭВМ по прогнозированию тяжести течения ПЭС. Разработана система дифференцированной профилактики развития различной степени тяжести ПЭС, в зависимости от особенностей микроциркуляции, на основе определения прогностических критериев. Научно обоснован и апробирован комплексный метод для оптимизации лечения проявлений ПЭС в раннем послеоперационном периоде. Научная новизна данного диссертационного исследования подтверждена Свидетельством №2019665953 от 03.12.2019г о государственной регистрации компьютерной программы для ЭВМ. По результатам исследования разработан патент на изобретение (заявка №2019142789/04(083282), приоритет от 17.12.2019г), который нахо-

дится на рассмотрении в Федеральном институте промышленной собственности (ФИПС) на стадии экспертизы по существу.

#### **Теоретическая и практическая значимость.**

Результаты данного исследования позволили прогнозировать степень тяжести ПЭС, оптимизировать периоперационное ведение пациенток, поступивших на лечение миомы матки методом ЭМА. На основании полученных данных разработана схема принятия решения, для определения тактики лечебно - профилактических мероприятий и динамического наблюдения за пациентками в зависимости от особенностей периферической микроциркуляции. Доказана необходимость оригинальных профилактических мероприятий в группах с тяжелой степенью развития ПЭС у пациенток с миомой матки. Прогнозирование течения ПЭС будет способствовать планированию количества дней госпитализации и отработки плана своевременного начала лечения для уменьшения выраженности проявлений ПЭС и улучшения результатов ЭМА. Данные результатов работы и практические рекомендации могут быть использованы в обучающем процессе студентов, ординаторов медицинских ВУЗов.

#### **Методология и методы диссертационного исследования.**

Методология исследования основана на изучении и обобщении отечественных и зарубежных литературных данных по проблеме клинического течения ПЭС в раннем послеоперационном периоде при лечении миомы матки методом ЭМА, определение рисков развития и возможности прогнозирования тяжести ПЭС, профилактики и своевременной коррекции. В процессе работы проведены общеклинические, ультразвуковые, рентгенохирургические, медико-статистические исследования, исследование микроциркуляции.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Фоновый тип микроциркуляции влияет на рост миомы матки, ее клиническое течение и характер репродуктивной функции.
2. В группе с тяжелым течением постэмболизационного синдрома изменения микроциркуляции до и после ЭМА значительно более выражены в сравнении с группой легкой и средней степени.

3. Прогнозирование тяжести постэмболизационного синдрома следует руководствоваться 6-ю математическими моделями, основанными на антропометрических данных и лазерной доплеровской флоуметрии.

4. На основании прогностических моделей, проверки отдаленных результатов с использованием методов доказательной медицины подтверждена эффективность предложенного нами комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

#### **Степень достоверности полученных результатов**

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов обусловлена достаточным объемом проведенных современных методов исследования с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации констатировала, что все материалы диссертации достоверны и получены лично автором, выполнявшим работу на всех этапах исследования.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

#### **Апробация диссертации**

Материалы диссертации представлены на XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 16-19 января 2018), на XVII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2016» (Москва, 27-30 сентября 2016), на VI Межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Самара, 19 мая 2016г), на XVIII Международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» БРИКС (Москва, 14-17 декабря 2016). Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр акушерства и гинекологии №1, №2 и ИПО ФГБОУ ВО «Самарского государственного медицинского университета» и кафедры акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и симуляционно-тренингового обуче-

ния ЧУОО ВО «Медицинского университета «Реавиз». Основные положения диссертации доложены и обсуждены на кафедральном совещании кафедры акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и симуляционно-тренингового обучения ЧУОО ВО «Медицинского университета «Реавиз».

#### **Внедрение результатов исследования.**

Результаты проведенного исследования внедрены и используются в лечебно-профилактической работе гинекологического отделения частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Самара, Клиники ФГБОУ ВО СамГМУ; Клиники Медицинского университета «Реавиз» и в образовательном процессе кафедры акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и симуляционно-тренингового обучения ЧУОО ВО «Медицинского университета «Реавиз». Результаты работы и практические рекомендации могут быть использованы в обучающем процессе студентов, ординаторов медицинских ВУЗов.

#### **Публикации по теме диссертации.**

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 7 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации диссертационных работ, и 1 – в журнале, входящем в международную базу цитирования Scopus и Web of Science.

#### **Патенты, программы для ЭВМ и рационализаторские предложения.**

- 1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019665953** Прогнозирование тяжести постэмболизационного синдрома после эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки : № 2019665162 : заявл. 26 ноября 2019 : рег. 03 декабря 2019 / Э. Т. Нурмухаметова, М. Е. Шляпников ; правообладатель Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет Реавиз».
- 2. Удостоверение на рационализаторское предложение №167** 21.10.2019 Изучение кожной микроциркуляции девушек как предиктора развития миомы матки, влияющей на качество жизни и реализации репродуктивной функции женщин: принято Медицинским университетом «Реавиз» 21.10.2019. / Э. Т. Нурму-

хаметова, М. Е. Шляпников М.Е.

3. **Удостоверение на рационализаторское предложение № 159** 14.01.2020 Способ диагностики выраженной степени тяжести течения постэмболизационного синдрома при лечении миомы матки : принято Медицинским университетом «Реавиз» 20.01.2020 / Э. Т. Нурмухаметова, М. Е. Шляпников М.Е.
4. **Подана заявка №2019142789/04(083282) 17.12.2019** на выдачу **патента Российской Федерации на изобретение** Способ прогнозирования тяжелого течения постэмболизационного синдрома у больных миомой матки в раннем послеоперационном периоде : уведомление ФИПС о положительном результате формальной экспертизы заявки на изобретение 13.01.2020 / Э. Т. Нурмухаметова, М. Е. Шляпников М.Е.

#### **Личный вклад автора.**

В процессе выполнения настоящей работы совместно с научным руководителем сформулирована тема диссертации и разработан дизайн исследования, поставлены основные задачи будущей научной работы. Автор самостоятельно выполнила сбор и систематизацию данных клинического обследования, ЛДФ с капилляроскопией, статистическую обработку и анализ полученных результатов исследования, ведение послеоперационного периода у женщин, прошедших лечение миомы матки методом ЭМА. Результаты исследования легли в основу разработанной автором прогностической модели, согласно которой в соавторстве была подготовлена программа для ЭВМ, два рационализаторских предложения и патент на изобретение (подана заявка). Главы диссертационной работы написаны автором лично.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа включает в себя 162 страницы текста, 37 таблиц, 25 рисунков, 2 приложения. Список литературы включает в себя 245 наименований литературных источников, из них 105 отечественных и 140 зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### **1.1. Миома матки. Эмболизация маточных артерий как современный органосохраняющий метод лечения миомы матки**

Миома матки широко распространена у женщин репродуктивного возраста и сохраняет лидирующие позиции в структуре гинекологических заболеваний. Распространенность по разным источникам составляет от 20 до 50% у женщин репродуктивного возраста, увеличиваясь до 70-80% к 50 летнему возрасту [19, 20, 34, 36, 42, 73, 91, 214, 225]. У 18-56% женщин диагностируется нарушение фертильности, связанное с миомой матки в сочетании с другими факторами и без: бесплодие или привычное невынашивание [93, 96, 240]. Впервые миому матки описал в 1793 году лондонский патологоанатом Мэтью Бейли [227]. Женщины обращаются к врачу гинекологу при появлении жалоб, в основном, на кровотечения, что составляет по разным данным от 20% до 70% женщин с миомой матки [42, 225].

Миома матки широко распространена у женщин репродуктивного возраста и сохраняет лидирующие позиции в структуре гинекологических заболеваний. Распространенность по разным источникам составляет от 20 до 50% у женщин репродуктивного возраста, увеличиваясь до 70-80% к 50 летнему возрасту [19, 20, 34, 36, 42, 73, 91, 214, 225]. У 18-56% женщин диагностируется нарушение фертильности, связанное с миомой матки в сочетании с другими факторами и без: бесплодие или привычное невынашивание [92, 96, 240]. Впервые миому матки описал в 1793 году лондонский патологоанатом Мэтью Бейли [227]. Женщины обращаются к врачу гинекологу при появлении жалоб, в основном, на кровотечения, что составляет по разным данным от 20% до 70% женщин с миомой матки [42, 225].

Проблемы выбора метода лечения миомы матки на сегодняшний день остаются актуальными в связи с распространенностью миомы матки, ее влиянием на репродуктивную функцию и на качество жизни пациенток [47, 62, 73]. Факторами, влияющими на выбор, являются: возраст, размеры матки и узлов, паритет,

выраженность симптомов, репродуктивные планы женщины [73, 225]. Врачу необходимо консультировать пациентку, особенно, при наличии показаний к нескольким методам лечения миомы матки, сохраняющих орган. Женщина должна знать методику, показания, противопоказания и все риски. Окончательное решение пациентка принимает сама на основании всех полученных от доктора данных [47].

До сих пор много разногласий среди врачей и пациенток в выборе того или иного метода лечения [73]. Консервативная терапия: селективные и неселективные блокаторы прогестероновых рецепторов, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), антигонадотропины, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), гестагены, ингибиторы ароматазы - эффективна на время приема данных препаратов, после окончания лечения часть миом вновь растут, ряд препаратов имеют ограничения в длительности применения в связи с появлением побочного действия [42, 225].

До 1997 года основным методом лечения симптомных миом матки – была гистерэктомия [70, 99, 145]. Ежегодно в США производится около 600 тыс. гистерэктомий, в России около 800 тыс гистерэктомии; из них третья часть – миомы матки. В Европе более 300 тыс гистерэктомий в год выполняется по поводу миомы матки. [42, 34, 91]. После такого эффективного лечения у 70-80% больных развивается постгистерэктомический синдром, который снижает качество жизни и формируются вегетососудистые, психоэмоциональные и обменные нарушения, а некоторых приводит к преждевременному старению [21, 65, 91]. В связи с этим все больше врачей и пациенток прибегают к органосохраняющим методам лечения миомы матки. Хирургическое лечение миомы матки с сохранением органа – это миомэктомия лапаротомическим, лапароскопическим, вагинальным доступом; роботизированная лапароскопическая миомэктомия; при субмукозных узлах О и I типов (ESGE) до 4-5 см – гистерорезектоскопия [42, 88, 99, 152, 198, 225].

Вопросы этиопатогенеза миомы матки многогранны и полностью не изучены. Продолжаются многочисленные исследования выявления причин появления и развития миомы матки [43, 97]. Миому матки принято считать гормональнозави-

симой моноклональной доброкачественной опухолью, с ускоренной клеточной пролиферацией и снижением процессов апоптоза [42]. В настоящее время ведутся исследования в изучении патогенома лейомиомы матки, где предполагают, что *MED12* мутации гена ведут к росту мелких и средних миом, а крупноразмерные миомы растут при эпигенетических нарушениях в стволовых клетках путем экспрессии *HMGA2* гена [118]. Определено много факторов риска развития миомы матки, некоторые не очень достоверны [36, 73]. Отмечаются нарушения молекулярно-генетических механизмов гормональной регуляции, когда при запуске каскада патологических событий ключевую роль в пролиферативной активности клеток миометрия играет прогестерон [34, 73]. С помощью селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР) – улипристал ацетат (УПА) блокируются рецепторы прогестерона, что приводит к уменьшению размеров миом [36, 73, 91, 184, 200, 225]. Однако необходим контроль за функцией печени при лечении УПА– до и после приема, и ежемесячный мониторинг ферментов [153]. Из литературы известно, что применение УПА с целью уменьшения размеров миоматозных узлов перед хирургической миомэктомии приводил к трудностям при вылуцивании узла от окружающего миометрия в связи с нечеткостью границ и смягчением структуры узла, но общая длительность операции не отличалась от группы без приема УПА [106, 148]. Однако, при резектоскопии группа с предварительным приемом УПА и группа без УПА - не отличались в хирургических нюансах [106].

Применение КОК при миоме матки вызывает множественные дискуссии. По данным авторов, можно выделить основные положения приема: индивидуальный подход, размеры узлов не более 15 мм, длительный профилактический прием [36, 89]. Профилактический эффект КОК связывают с конкурентным ингибированием рецепторов прогестерона в небольших узлах, где еще не сформированы патологические локальные ферментные системы и автономный неконтролируемый рост соединительной ткани [89]. Ингибиторы ароматазы не имеют показаний для лечения миомы матки в связи с высоким риском развития тромбозмболий, остеопороза, повышения АД, артралгиями. Однако, по результатам Кохрейновского систе-

матического обзора (2013г) при лечении рака молочной железы, их «побочный эффект» приводит к уменьшению миоматозных узлов через 12 недель на 46% у 70 пациенток. Применение аГнРГ в лечении миомы матки ограничено, в связи с побочными эффектами, связанными гипоэстрогемией. При лечении миомы матки данной группой препаратов отмечается хорошая эффективность, уменьшение размеров миомы матки минимум на 25%, но после отмены препарата отмечается быстрое возобновление роста опухоли в течение 2-3 месяцев [183]. Это привело, в основном, к использованию аГнРГ для лечения миомы матки в пременопаузальном периоде во избежание хирургической гистерэктомии или в качестве предоперационной подготовки перед миомэктомией, а также лечения анемии.

С целью симптоматического лечения кровотечений, анемии при миоме матки возможно применение нестероидных противовоспалительных препаратов, левоноргестрел-содержащую ВМС, УПА, аГнРГ [42, 225].

Впервые в 1979 году И.А. Яковлева и Б.Г. Кукутэ, а затем Сидорова И.С. и соавт. в 2000 году, изучили пролиферативную активность миоцитов и выявили, что в 75% миоматозных узлов преобладает строма над паренхимой и практически в них нет митоза. В 25% узлах – наоборот: много миогенных типичных элементов и повышенная митотическая активность. В связи с этим, ряд авторов, считает, что в зависимости от преобладания стромы или паренхимы, развития сосудистой сети; миомы матки можно разделить на два клинико–морфологических варианта: простую и пролиферирующую [16, 28, 36, 85, 125]. Простая миома матки - медленно растущая, морфологически характеризуется единичной зоной роста в миоматозном узле, неактивная, с преобладанием соединительно-тканых элементов, фенотипической трансформацией миоцитов и сниженным кровотоком в миометрии и узлах, с наступлением менопаузы чаще всего подвергается регрессу в связи с активацией процессов апоптоза и снижения гормонального влияния [12, 36, 81, 227]. На разрезе такие узлы белесоватого цвета, плотные, классифицируются как фибромиомы [28, 36, 42, 85, 125]. Пролиферирующая миома матки - множественная, быстрорастущая опухоль, сопровождается повышенным активным потенциалом пролиферации не только в миоматозных узлах, но и в эндометрии и яичниках.

Такие миомы на 60-70% состоят из гладкомышечных элементов, на разрезе темно-розового цвета, мягкие – лейомиомы [12, 36, 40, 53, 81, 83, 85]. Именно эти миомы и являются симптомными, с быстрым ростом, множественными, с хорошей васкуляризацией и активным процессом ангиогенеза, с субмукозной и интрамуральной локализацией. Эти 25% женщин с миомами обращаются за помощью к врачам, так как их беспокоят кровотечения, боли, сдавление соседних органов и другие жалобы [12, 36, 42].

Рост и развитие миомы матки сопровождается развитием новых сосудов (неоангиогенез). Это происходит за счет роста и активации каскада: оксида азота, инсулиноподобного фактора роста (IGF), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), фактора роста фибробластов, фактора гипоксии (HIF), тромбоцитарного фактора роста, ангиогенина, эпидермального фактора роста, матриксных металлопротеиназ (MMPs), интерлейкина-8, цитокины, трансформирующий фактор роста-бета (ТФР-бета) [11, 12, 36, 139, 217]. Сосуды миомы отличаются от обычных своей архитектурой и низкорезистентным кровотоком, увеличенным количеством артериол и венул. [16, 36, 53]. С помощью методов ЦДК, МсКТ, морфологического и плоидометрического методов выявлены принципиальные различия в кровоснабжении простой и пролиферирующей миомы матки [16, 53, 85]. При простой миоме матки – периферический умеренный кровоток, очаги васкуляризации единичные. Для пролиферирующих миом характерен «коронарный», богатый тип кровоснабжения, наличие множественных очагов неоваскуляризации в узлах с низкорезистентным высокоскоростным кровотоком [36, 40, 53]. Иммуноморфологические методы подтвердили в пролиферирующей миоме матки образование многочисленных синусоидных сосудов (от 4-5 сосудистых ножек и более) и формирование «зон роста» вокруг них в самих узлах и в окружающем миометрии [36, 53]. Далее активно развиваются пролиферативные процессы миоцитов и эндотелиоцитов сосудов, что свидетельствует о процессах гиперплазии и неоангиогенеза. Клинически это проявляется множественным характером миомы, быстрым ростом и большими размерами узлов. На эндотелиоцитах сосудистой стенки нет рецепторов к эстрогенам и прогестеронам, что указывает на отсутствие

влияния этих гормонов на процессы неоангиогенеза [19, 26, 59]. Лечение пролиферирующих миом предпочтительно методом ЭМА, а простых миом – методом ФУЗ-абляции [42].

Основываясь на взаимосвязи морфогенеза миомы и неоангиогенеза, можно предположить о перспективных методах лечения миомы, влияющих на процессы ингибирования неоангиогенеза. Ими являются: консервативная терапия агнРГ, УПА (эсмия) или ЭМА. Эффективность методов описана в работах ряда авторов [16, 62, 64]. АгнРГ подавляют активность ангиогенеза путем склеротических изменений в зонах роста, уменьшается количество функционирующих сосудов, снижается скорость кровотока, повышается индекс резистентности, тем самым уменьшаются размеры узлов. После прекращения консервативного лечения – может вновь возобновиться рост узлов, особенно при пролиферативной миоме матки, которым показано лечением методом ЭМА [36, 42]. Поэтому возникает необходимость в более широком использовании метода ЭМА, эффективному органосохраняющему малоинвазивному методу, влияющему на сосудистую сеть, вызывающему некроз опухоли, и отсутствие рецидива [42, 80, 82, 90, 99, 123].

Американское общество акушеров-гинекологов (ACOG) рекомендует миомэктомию при любых размерах узлов проводить женщинам с бесплодием или привычным невынашиванием после исключения других причин. Есть данные, что миомэктомия способствует восстановлению фертильности у 5-69% женщин [70, 76] и увеличивает положительные результаты ВРТ на 16% [42, 93]. В плане показаний к миомэктомии при нарушении фертильности интересным представляются исследования О. Yoshino с соавторами, которые, используя МРТ в режиме видео, обнаружили, аномальные перистальтические сокращения матки у <50% с интрамуральной миомой матки, что нарушало процесс имплантации (ни у одной с высоким уровнем перистальтики не наступила беременность). После проведенной им миомэктомии 6 (40%) из 15 женщин забеременели [170]. В обзоре Р.Е. Ludwig et al. (2019) ЭМА применима для женщин с симптомной миомой матки, планирующих беременность, но необходимы дополнительные исследования по изучению фертильности и бесплодия после ЭМА [190].

Хотя были данные о разрывах матки во время беременности по рубцу после лапароскопических миомэктомий, при детальном изучении этих случаев было выявлено, что решающую роль сыграл не доступ, а хирургическая методика. При многорядном ушивании матки экстракорпоральным швом (контроль натяжения нити) и снижение использования энергии при коагуляции, риск осложнений сопоставим с лапаротомным доступом [96]. При невозможности соблюдения этих условий рекомендуется минилапаротомия при миомэктомии у пациенток, планирующих беременность [76].

Хирургическая миомэктомия может иметь ряд противопоказаний, таких как, большое количество узлов, риски при проведении наркоза, риски кровотечений и высокий риск интраоперационной гистерэктомии. Женщины, даже выполнившие свою репродуктивную функцию, не всегда согласны на оперативное лечение из-за боязни наркоза, страха операции, удаления органа по показаниям. В психологическом аспекте, отсутствие органа и менструаций, нарушает их концепцию привлекательности и женственности. Альтернативой хирургическим операциям является ЭМА, ФУЗ-МРТ абляция [42, 123].

В связи с этими вопросами наряду с консервативными методами лечения специалистам необходимо расширять область применения ЭМА, тем более, если нет другой альтернативы для сохранения матки [162, 225].

Метод ЭМА впервые применил в 1970 году S. Smith с целью остановки кровотечения в послеоперационном периоде. Метод стал известен в публикации с 1979 года, когда J.Oliver et al. для остановки послеродового кровотечения выполнили эмболизацию маточных артерий [177]. В дальнейшем этот метод с начала 90-х годов активно начал использовать с целью уменьшения кровопотери во время операции на больших миомах французский хирург-гинеколог Jacques Ravina. Они проводили эмболизацию сосудов в предоперационном периоде [191]. При последующих осмотрах данных пациенток выявлялось уменьшение размеров миомы и отсутствие в необходимости проведения операции, что вывело ЭМА на уровень самостоятельного вида лечения. В 1995 году представили результаты лечения у 16 пациенток. В нашей стране первые эмболизации маточных сосудов

проведены в 1982 году в гинекологическом отделении Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии АМН СССР совместно со специалистами отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения Института хирургии им. А.В.Вишневского АМН СССР в качестве предоперационной подготовки пациенток с артериовенозными ангиодисплазиями таза. В последующие годы ЭМА применялась для остановки акушерских кровотечений. В России впервые А.Л.Тихомиров и соавторы описали опыт применения ЭМА у 30 больных с миомой матки в возрасте 34-52 лет [90]. В 2004 году экспертным советом Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) и Society of Interventional Radiology (SIR) был опубликован отраслевой стандарт применения ЭМА при лечении миомы матки [192]. В нем обсуждены технические аспекты процедуры, вопросы, связанные с показаниями к вмешательству, осложнениями, методами их устранения и предупреждения. Минздравом Российской Федерации ЭМА одобрена в 1998 году, а в 2005 году – сертифицирована как высокотехнологичный метод лечения миомы матки. В 2011 году коллектив авторов (Савельева Г.М., Курцер М.А., Доброхотова Ю.Э., Бобров Б.Ю., Тетелютина Ф.К., Тихомиров А.Л. и др.) был награжден Премией Правительства России в области науки и техники за внедрение и разработку эндоваскулярных методов лечения миомы матки и восстановление репродуктивной функции.

В мире ежегодно выполняется 100 тыс эмболизаций в год, 250 центров – в США. В России выполняют ЭМА на протяжении последних 15 лет, в единичных стационарах в крупных центрах в количестве несколько тысяч в год [13, 42, 51, 75, 99, 140]. При использовании ЭМА в акушерстве во время Кесарева сечения при вращении плаценты в области рубца на матке удалось сократить число гистерэктомий в г.Москве с 48 в 2007г до 8 в 2016г [74]. ЭМА широко применяется при лечении шеечной беременности с целью сохранения органа [38, 86].

Методика проведения ЭМА: эндоваскулярным хирургом под рентгенконтролем в условиях рентгеноперационной катетеризируется маточная артерия, с помощью введенных в просвет сосуда через катетеры эмболов достигается полная окклюзия артериальных сосудов, питающих узел или узлы миомы матки. В ре-

зультате возникшей длительной ишемии тканей возникает асептический некроз, с последующим гиалинозом, кальцинозом узла. Доступ к маточной артерии осуществляется через правую бедренную артерию по стандартной методике Сельдингера, предложенную в 1953 году, или трансрадиальный доступ с 2014г, который уменьшает длительность проведения операции и время иммобилизации пациентки, а также удобен для рентгенхирургов при выполнении процедуры [206, 235].

С момента появления в практике ЭМА процедура постоянно совершенствуется, стали использовать микрокатетеры, чтобы пройти участки спазма артерий, и выполнять более селективную эмболизацию [132]. Доступ к маточной артерии через правую бедренную или лучевую происходит с помощью катетеров 5F или 4F с использованием коаксиального 3-F микрокатетера Renegade Hi-Flow (Target Therapeutics/Boston Scientific, Фремонт, Калифорния); Cobra 4F или 5F (Cordis, J&J); Roberts Uterine Curve Catheter (William Cook Europe) [132]. В некоторых центрах (в нашем, например, ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г.Самара) доступ к маточным артериям осуществляют через правую лучевую артерию вертебральным катетером Vertebral (Merit Medical Systems Inc, США) длиной 125 см. или 5F Terumo (Япония), имеет значение рост пациентки.

В качестве эмболизирующих веществ применяются: синтетический материал поливинилалкоголь (ПВА) - PVA («William COOK», Europe), Contour PVA («Target Vascular/Boston Scientific», США), TruFill (Cordis, США), сферический ПВА - Contour SE («Boston Scientific», США), Embosphere («Biosphere Medica», Rockland; «Merit Medikal», США), TAGM (Embospheres, Merit Medical Inc) - акриловые микросферы (лучшие результаты), гидрофильные эмбосферы, гидрогелевые микросферы полизен-Ф (Embozenes, CeloNova Biosciences), гидрогель (Дан В.Н., Horak D., Россия-Чехия), спирали Джантурко, Gelfoam, липоидол, а так же эмбосферы BeadBlock («Terumo», Япония) [7, 131, 132, 134, 142, 151]. Ряд авторов опубликовали результаты использования желатиновой губки как основы эмболизирующего вещества, по эффективности не отличающегося от ПВА, экономически дешевле. Недостатком является калибровка размеров эмболов, подчасую выполненная вручную [141, 156, 157]. Существует две разновидности частиц PVA:

сферические и несферические. Несферические имеют недостаток в виде неполной окклюзии сосудов в связи с их неправильной формой, что может привести к последующему агрегированию и обструкции катетеров и, как следствие, снижением результатов ЭМА. Сравнительные исследования сферических и несферических частиц PVA показали лучшие результаты относительно применения первых по степени регресса симптомов и размеров миомы [131, 132, 166, 211].

Был проведен сравнительный анализ об эффективности 4 видов эмболизирующих веществ у 84 женщин по результатам уменьшения объемов матки через 6 месяцев по данным МРТ с контрастом. В ходе исследования выявлено, что среди пациенток с применением эмболов Contour PVA и Embosphere среднее уменьшение размеров матки было на 76,60% и 80,07% соответственно, по сравнению с уменьшением на 52,53% и 49,78%, получивших лечение эмболами Bead Block и Contour SE соответственно. Неполная эмболизация, зависящая от вида эмболов ведет к увеличению риска рецидива симптомов миомы. [132].

TAGM-акриловые микросферы имеют желатиновое покрытие с «идеальной» сферической формой, что ведет к отсутствию их слипания. Недостатком этих частиц является высокая хрупкость, в особенности, при использовании их в катетерах малого диаметра [131, 132, 151, 166]. Были проведены исследования, посвященные сравнительному анализу применения TAGM и других PVA и частиц. Выявлено, что лучшие результаты, относительно регресса симптомов, уменьшения объема миомы, увеличения качества жизни, показали эмбосферы TAGM [132, 151].

Размеры эмболов - микрочастиц варьируют от 100 до 1200 мкм. Чаще используются 500-700 мкм. Это зависит от диаметра сосудов, питающих миому матки [103]. При наличии миомы матки и отсутствии беременности до 90% периферического маточного кровотока относится к сосудам миомы матки, а не здоровой части миометрия. Учитывая, что сосуды миомы имеют низкое периферическое сосудистое сопротивление и большую толщину сосудов в отличие от сосудов здорового миометрия, эмболы соответствующего размера и формы прежде всего устремляются именно в эти артерии и застревают в них, блокируя кровоток.

Важным является то, что прекращение кровотока происходит только в сосудах, питающих миому матки, миометрий почти не затрагивается. Эмболы накапливаются в артериальных разветвлениях перифиброидного сплетения, имеющего концевое строение ветвей с постепенным уменьшением диаметра. Кроме этого в миоме матки нет коллатерального кровообращения, а в здоровом миометрии – он развит [3]. Поэтому длительная ишемия возникает только в миоматозном узле, а в миометрии кровотоки восстанавливаются за счет коллатералей из других сосудов бассейна внутренней подвздошной артерии, что способствует наступлению дальнейшей беременности и родов. Благодаря этому с начала 2000 годов ЭМА стал активно внедряться в клиническую практику.

В современном мире ЭМА заняла прочные позиции как метод, альтернативный гистерэктомии у пациенток с миомой матки, то есть большинство показаний для проведения радикального хирургического лечения являются таковыми и для ЭМА [20, 37, 41, 87].

В настоящее время выполнено много исследований по усовершенствованию перечня показаний и противопоказаний к проведению ЭМА [3, 99, 160]. Показания к ЭМА практически неограниченны – все «симптомные» миомы матки, вызывающие кровотечения, боли, чувство тяжести, нарушения работы соседних органов в связи с давлением на них увеличенной матки. А также отсутствие эффекта от консервативной терапии, размеры узла более 2 см с субмукозным и интерстициальным расположением, нежелание женщины терять орган, противопоказания к общему наркозу. По мнению Ю.Э.Доброхотовой и Гришина И.И.(2007) узлы на ножках при множественной миоме матки не являются противопоказанием к проведению эмболизации миомы матки, т.к. эти узлы возможно вторым этапом удалить лапароскопическим или гистерорезектоскопическим методом. Вопрос о максимально возможном размере узла для проведения ЭМА остается дискуссионным. По мнению некоторых авторов, он не должен превышать 8 см [112, 136, 181, 230], так как этот метод становится неэффективным и возможны инфекционные осложнения, развитие внутрибрюшных спаек, повторные вмешательства. Другие авторы отмечают эффективность в лечении больших миом матки при домини-

рующем узле более 10 см. [99, 120, 234] и не выявили различий в результатах лечения в сравнении с миомами менее 10 см [159].

По данным реестра FIBROID (Fibroid Registry for Outcomes Data) на основе трехлетнего исследования 2112 пациенток с выполненной ЭМА при симптоматической миоме матки выявлено, что качество жизни значительно улучшилось, в последующем периоде понадобилась гистерэктомия 9,79% пациенток; миомэктомия – 2,82%; повторная эмболизация - 1,83% [233]. При пятилетнем наблюдении после ЭМА отмечен устойчивый результат лечения симптомной миомы матки у 96,4% уменьшением размеров доминантного узла, повторное вмешательство понадобилось 10,4 – 18,3% пациенткам в связи с ростом недоминантных лейомиом: миомэктомия и гистерэктомия [107, 149]. В другом наблюдении отметили хороший результат после ЭМА: рост новых узлов выявлен у 60% пациенток после миомэктомии и у 7% после ЭМА, приводящие к повторному вмешательству [193]. Есть данные по повторному вмешательству в обзоре 2014г: после ЭМА – у 15-32%; в группе после миомэктомии и гистерэктомии у 7% женщин [232].

После ЭМА у 1-2% пациенток может возникнуть недостаточность яичников [132, 187], в возрасте старше 45 лет этот показатель увеличивается [93, 115, 161]. В 2002 году по данным исследований J.Рауне с соавт. и у 14% больных отмечалось ухудшение кровоснабжения яичников и ухудшения гормонального фона, вероятно, связанных с техническими ошибками при ЭМА или особенностями кровоснабжения при маточно-яичниковых анастомозах [182]. Во многих исследованиях, систематическом обзоре и метаанализе при обследовании женщин до и после ЭМА выявили, что не изменились уровни ФСГ, АМГ и эстрадиола, толщина эндометрия даже при наличии яичниково-маточных анастомозов [93, 224, 237]. В сравнительном анализе о влиянии ЭМА и лапароскопической миомэктомии на овариальный резерв, было выявлено, что уровень сывороточного АМГ и количество антральных фолликулов по УЗИ были значительно снижены у женщин, перенесших ЭМА, чем хирургическую миомэктомию. В то же время в обеих группах уровни сывороточного ФСГ и эстрадиола были одинаковыми [164]. Возможно им, при нереализованной репродуктивной функции, стоит обратиться к техноло-

гиям ВРТ (криоконсервация яйцеклеток или эмбрионов) [104]. При сравнении 3 групп выявили, что УПА и супрацервикальная гистерэктомия представляются более безопасными через 3 месяца для функционирования яичников, чем ЭМА [135]. По данным некоторых авторов ухудшение функции яичников после ЭМА может возникнуть у женщин старше 45 лет, у пациенток моложе 40 лет мало доказательств воздействия ЭМА на яичники [77, 99, 161]. Другие исследователи разработали технику проведения ЭМА, позволяющую снизить преднамеренную эмболизацию яичников при маточно-яичниковых анастомозах [104].

Влияние ЭМА на репродуктивную функцию продолжает исследоваться, данные доступной литературы противоречивы [93, 147, 190]. По данным систематического обзора Кохрановского сообщества (декабрь 2014г) при сравнении фертильности после лечения миомы матки методом ЭМА и при обычной хирургической миомэктомии количество беременностей и родов сопоставимы [232]. В.Г. Бреусенко с соавт. рекомендуют после эмболической окклюзии маточных артерий планировать беременность только после восстановления нормальной перфузии кровотока в эндометрии и миометрии, окончательного уменьшения объема матки, узлов и их миграции. Планировать беременность не раньше, чем через год после ЭМА, в случае проведения второго этапа – миомэктомии, эти рекомендации еще удлинялись в зависимости от характера проведенной операции [93]. Некоторые исследователи рекомендуют воздержаться от ЭМА женщинам, планирующим беременность в связи с развитием патологии плаценты и гипотрофии плода, выкидышей в будущем, а также снижением фертильности [167, 189, 190, 225]. Другие не отмечают достоверных различий между физиологической беременностью и беременностью после ЭМА [93, 100, 188].

Предприняты попытки прогнозирования миграции интрамуральных миома-тозных узлов в полость матки после ЭМА при максимальном диаметре миомы 51 мм и расстоянием до эндометрия менее 2,4 мм [186].

В литературе приведены данные о применении комбинированного метода лечения миомы матки больших размеров у женщин с высоким риском кровотечений, отказывающихся от переливания крови по религиозным соображениям, же-

лающих сохранить орган и в дальнейшем не исключающих беременность: первым этапом – ЭМА, вторым - выполняли миомэктомию [93, 114, 168]. Результаты лечения: никому не понадобилось переливание крови, ни одной не выполнена гистерэктомия, из 20 женщин впоследствии у 6 наступила беременность [157, 168].

Методика ЭМА имеет ряд преимуществ: отсутствие наркоза, косметическая малоинвазивность, отсутствие кровопотери, органосохраняющее вмешательство, отсутствие рецидива, снижение количества дней пребывания в стационаре, низким процентом осложнений [225]. Отмечается уменьшение более чем на 50% размеров узла у 67,9% и матки у 97,4% пациенток в течении 12 месяцев после ЭМА [144]. Уменьшение доминирующей миомы матки на 30-70% [93], а при больших миомах – на на 31,8% - 46,45% [168].

Многоцентровое ретроспективного когортное исследование, сравнивающее ЭМА и абдоминальную гистерэктомию, показало, что 86% женщин с методикой лечения ЭМА рекомендовали бы эту процедуру подруге, по сравнению с 70% тех, кому выполнена гистерэктомия; кровотечения при ЭМА уменьшились на 85%, а размеры доминирующего миоматозного узла - на 30-46% [107]. А также - ЭМА с меньшими грозными осложнениями и смертностью (17,6%), чем гистерэктомия (26,1%); а также экономически эффективна даже с учетом дальнейших повторных вмешательств [107]. В систематическом обзоре сравнили ЭМА и хирургические методы лечения миомы матки (гистерэктомия, миомэктомия, лапароскопическая окклюзия маточных артерий) и выявили, что ЭМА имеет низкий уровень серьезных осложнений с повышенным риском повторных вмешательств в период от 2 до 5 лет. ЭМА и хирургическое лечение имели одинаковы риск недостаточности яичников и в равной степени рекомендации другой пациентке [231]. Улучшение качества жизни после ЭМА отмечают и женщины, участвующие в многоцентровом проспективном наблюдении [150, 226].

Одним из показаний ЭМА является высокий риск оперативного лечения миомы матки под общим наркозом. Описаны случаи эффективного применения суперселективной ЭМА для остановки кровотечения у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, требующей применения тромболитических

препаратов [111]. По данным литературы, 66 летней женщине с тяжелым аортальным стенозом и сердечной недостаточностью невозможно было выполнить операцию по замене клапана, в также гистерэктомию в связи с тем, что миома матки больших размеров привела к значительному сдавлению нижней полой вены. Благодаря ЭМА, отек нижней конечности полностью исчез после уменьшения размеров матки [129]. Эффективность лечения методом ЭМА симптомной миомы матки отмечено у 94,7% пациенток [104], уменьшение менструальных кровотечений вдвое и размеров доминирующего миоматозного узла на 48-70% [8, 20].

Противопоказаниями к ЭМА являются: злокачественные новообразования, активные инфекционные процессы, непереносимость контрастного вещества, наличие почечной или печеночной недостаточности, беременность, артериовенозные пороки развития, аденомиоз III степени, отрицательный тест Аллена, наличие артериовенозного шунта для проведения гемодиализа, болезнь Бюргера [42, 49, 82]. Относительное противопоказание: субсерозные и субмукозные узлы «на ножках» сосудов [42, 83, 99]. Лечение миомы матки aГнРГ необходимо за 12 недель до ЭМА прекратить, с целью восстановления диаметра маточных артерий.

Минусами данного метода является его высокая стоимость за счет эмболов; отсутствие возможности гистологического исследования; а также особенности течения послеоперационного периода [3, 17, 99]. Необходимо продолжить усовершенствовать вопросы показаний и противопоказаний, условий проведения и прогнозов к органосохраняющим методам лечения миомы матки, оценивать эффективность у разных групп пациенток на основе дальнейшего накопления опыта [47, 107].

## **1.2. Постэмболизационный синдром. Механизмы возникновения. Клиническое течение и методы коррекции**

В послеоперационном периоде у женщин с миомой матки после эмболизации маточных артерий развивается различной степени тяжести постэмболизационный синдром (ПЭС). ПЭС – это симптомокомплекс, появляющийся после ЭМА. К нему относятся – болевой синдром, метроррагия, гипертермия, лейкоцитоз, диуретика, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушения со сторо-

ны сердечно-сосудистой системы, нарушения гемостаза [3, 17, 54, 66, 80, 82, 99].

В области интервенционной радиологии этот синдром обычно наблюдается у пациентов, которые, например, подвергаются эмболизации или хемоземболизации печеночной артерии, предоперационной эмболизации для нефрэктомии или спленэктомии [138, 195, 210]. Во всех перечисленных случаях боль – является результатом ишемии органа, кроме эмболизации маточных артерий, где боль возникает в результате ишемии нормального миометрия [3, 56, 102, 142, 180, 210, 212].

По данным разных авторов у пациенток было отмечено появление ПЭС в 99-100% случаев [18, 90, 194], у 96% [66, 102], у 40% пациентов в течении первой недели [185].

Миоматозные узлы претерпевают дегидратацию, затем коагуляционный (сухой) некроз, гиалиноз и в дальнейшем кальцинируются, отграничиваясь от окружающего миометрия. Внутри узла происходит распад белков, денатурация протеолитических ферментов. Второй вариант: в результате ишемии при наличии микробов в миоматозном узле может развиваться колликвационный (влажный) некроз, обусловленным разжижающим действием лейкоцитарных ферментов [56]. «Сухой» некроз является наиболее благоприятным развитием ишемии, для предотвращения «влажного» - необходима антибактериальная коррекция в послеоперационном периоде или более тщательный отбор пациенток на ЭМА.

Механизм развития ПЭС многогранен, является следствием закупорки сосудов, питающих миому матки, ишемии, возникновение дегенеративных процессов. МЦ при ишемии в связи с падением давления в приносящих артериях и артериолах значительно уменьшается. Наступает нарушение питания за счет закрытия капилляров: уменьшается доставка кислорода и энергетических веществ тканям (циркуляторная гипоксия), накапливаются продукты обмена веществ в тканях: молочная, пировиноградная кислота, что вызывает сдвиг рН в кислую сторону. Нарушение обмена веществ сначала приводит к обратимым, а затем необратимым повреждениям ткани, возникает омертвление тканей, называемое инфарктом. Важный вклад в изучение патогенеза ишемии внесли В.В. Воронин, Г.И. Мчедlishvili и другие патологи. При ишемии образуются ФАВ (брадикинин, субстанция Р,

биогенные амины), вызывающие раздражение нервных окончаний и имеющие большое значение в механизме возникновения парестезии и боли. Ткани, в области ишемии, перерождаются, и на их месте образуются рубцы (соединительная ткань) [60, 61]. Продукты распада тканей всасываются в кровь. Появляется ответная реакция организма на эндотоксины в виде ПЭС.

ПЭС разделяют на ранний и поздний. Ранний ПЭС длится до 4 недель, поздний - до 12 месяцев. В период острой ишемии с 1 по 10 сутки наиболее выражен болевой симптом. В период с 1 месяца до 6 месяцев наступает период хронической ишемии и некроза узла. С 6 по 12 месяцев – миолизис и кальциноз [102]. По данным разных авторов болевой симптом развивается у 86 – 100% пациенток через 2-3 часа после ЭМА в течение первых суток, достигая максимума через 8-12 часов, уменьшается на 3-5 сутки, и практически исчезает к 7 суткам, возможна длительность 2-4 недели [102]. Болевой симптом наиболее выражен у пациенток с миомой матки более 12 недель, умеренно выражен при размерах узла до 6-7 см, незначительно выражен при размерах узла до 2 см [99, 101]. Прогнозирование интенсивности болевого синдрома связали с размерами и количеством миоматозных узлов: чем больше миома матки, тем выраженнее боли [5, 72]. А также более тяжело протекает ПЭС у пациенток с миомой матки более 12-14 недель [5, 102]. Ряд исследователей не связывает размеры миоматозных узлов с выраженностью болевого симптома [44, 179].

В результате проведенных исследований локального кровотока после ЭМА было выявлено, что болевой симптом возникает вследствие ишемии неизмененного миометрия и эндометрия, где в первые часы и сутки кровоток значительно уменьшался, а впоследствии восстанавливался и боли уменьшались. А кровоток в миоматозных узлах в исследуемое время отсутствовал [56, 210]. В результате множества анастомозов между периферическими капиллярными сосудами неизмененный миометрий и эндометрий получают кровоснабжение из других сосудов внутренней подвздошной артерии. Другим механизмом развития болевого симптома является давление на окружающий миометрий со стороны увеличенного в размерах миоматозного узла, связанного с его отеком в результате ишемии после

ЭМА [3, 99, 101, 239]. Ряд исследований выявил, что в миоматозных узлах отсутствуют холин- и адренергические нервные структуры [78]. Оценка болевого симптома возможна самими пациентками по шкале ВАШ (визуальная аналоговая шкала) от 1 до 10 баллов. I степень – от 0 до 3 баллов, незначительный болевой симптом; II степень - от 4 до 7 баллов, умеренные боли; III степень - от 8 до 10 баллов, выраженный болевой симптом [5, 17, 42, 100]. Pron G и др. [226, 229] исследовали 555 женщин после ЭМА и выявили, что болевой симптом различной интенсивности по ВАШ 0/10 баллов развился у 70%, со средней оценкой боли 7/10 ( $\pm 2,47$ ) и средней продолжительностью 31,2 часа. J. Вгуро и др. наблюдали ПЭС у 99% пациентов после ЭМА. В этом исследовании наивысший средний визуальный аналоговый признак болевого симптома наблюдался через 12ч после операции, на 2-й день со средним баллом 4,33 из 10 [194]. Эта боль продолжала уменьшаться в течение первой недели. В целом, симптомы были ограничены 2-4 неделями.

В литературе описана стресс-реакция организма в ответ на окклюзию маточных артерий в виде увеличения концентрации в крови провоспалительных (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, гормонов стресса, уровня глюкозы, С-реактивного белка. Максимальный прирост маркеров стресса совпадает с проявлением боли после ЭМА, для купирования которых в связи с ростом ЦОГ-2 эффективно применение НПВП [18].

Пациенткам необходимо адекватное обезболивание наркотическими или ненаркотическими анальгетиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, применение транквилизаторов в зависимости от интенсивности болей. В настоящее время в попытке справиться с болью разработаны различные схемы анальгезирующих препаратов, дозы, способы введения [99, 136, 178, 208, 237]. При первом консультировании пациентки о методе лечения ЭМА необходимо освещать вопросы возникновения боли в послеоперационном периоде. У пациентов, которые ожидали появления болей и не считали это осложнением, восприятие боли и беспокойство уменьшались [210]. Для купирования болей используют наркотические анальгетики короткого и длительного действия, нестероидные противовоспалительные препараты.

воспалительные средства [210].

Имеются данные, что применение TAGM имеет преимущество перед желатиновыми губками в качестве эмболизирующего вещества, так как значительно ниже болевой симптом ( $p < 0,0001$ ) и меньше необходимость использования анальгетиков в раннем послеоперационном периоде [133].

С целью лечения выраженного болевого симптома используется болюсная система введения морфина в первые 24 часа после ЭМА, контролируемая самим пациентом. С целью увеличения анальгезирующего эффекта морфина были предприняты попытки его сочетания с кетаминем, что не влияло на эффективность морфина [174, 215], прием внутрь оксикодона с морфином не дало преимущества в уменьшении болей и вызвало увеличение тошноты и рвоты [108].

Болевой синдром и прием НПВС внутрь может сопровождаться нарушениями со стороны желудочно-кишечного тракта – рвота, тошнота. Для уменьшения рвоты, пациенткам рекомендуют омепразол, который является ингибитором протонного насоса [120]. Для дальнейшего уменьшения рвоты омепразол сочетают с метоклопрамидом.

По данным Доброхотовой Ю.Э. и др у 2,8% пациенток с размером миомы матки до 12 недель и у 7,3% с миомой более 12 недель после ЭМА возникал стойкий парез кишечника с рвотой, что связывают с рефлекторным действием ишемизированных участков матки на близлежащие интимно располагающиеся органы или транзиторной ишемией кишечника в результате случайной частичной эмболизации верхней брыжеечной артерии [102].

В 2004 году Rasuli P. у 139 пациентов с целью лечения болевого симптома и снижения применения наркотических средств после ЭМА успешно применили метод местного абдоминального блока нижнегастрального нерва 1% раствором лидокаина. После чего все пациенты выписаны в день проведения ЭМА, только 5% - вернулись в стационар для дальнейшего лечения выраженного ПЭС [210, 216]. У пациентов с блокадой нижнегастрального нерва прием наркотических анальгетиков не понадобился, средний показатель боли соответствовал 2,7 баллам, длительность болей была в среднем до 5 дней, чем у другой группы – до 7

дней с приемом наркотических анальгетиков.

Противоречивы данные о внутриартериальном введении лидокаина в маточную артерию сразу после ЭМА с целью уменьшения боли [158, 163].

Bilhim T и др. разработали схему лечения боли с применением только НПВС с различной длительностью действия по времени анальгезирующего эффекта: до, во время и после ЭМА [120]. Они предлагают перед процедурой внутривенное или внутрь введение НПВС (напроксен и пироксикам с периодом полувыведения 14-36 часов) для контроля боли во время и после ЭМА, уменьшая воспаление, присутствующее в миоме матки. Затем во время процедуры ЭМА - противовоспалительный препарат кетопрофен с периодом полувыведения 2,5 часа вводить внутриартериально, смешав с эмболизирующими веществами (PVA). После процедуры внутривенно или внутрь кеторолак и пироксикам. При выписке пациенты остаются на НПВП терапии напроксеном ректально в свечах или внутрь для уменьшения боли, связанной с воспалением/ишемией. При предложенной схеме лечения средняя оценка боли при выписке – 0,9 баллов; а в первые 4-6 часов после ЭМА составляет 2,5 (шкала 0-10), что значительно ниже, чем оценка боли в 5,7 баллов, о которой сообщает Siskin G P и др [142].

Ряд авторов в своих исследованиях отмечают положительный анальгезирующий эффект от применения электроакупунктуры у 33 пациенток в сравнении у 37 с местной анестезией [235]. У обследуемых пациенток выраженность боли после ЭМА в группе А с электроакупунктурной анестезией составила 3 балла и 4,49 – в группе В с местной анестезией ( $p=0,02$ ). Перед выпиской соответственно: в группе А-0,97 и в группе В – 2,11 баллов ( $p=0,0001$ ). Наблюдается статистически значимое снижение боли у пациенток, получавших лечение по методу электроакупунктуры по сравнению с местной анестезией, хотя различий в результатах ЭМА по размеру миомы между группами через 6 месяцев не выявлено.

При применении эпидуральной анестезии для купирования болей в послеоперационном периоде отмечается хороший анальгезирующий эффект [72, 143, 228].

По шкале ВАШ через 6 часов боли на фоне эпидуральной анестезии в среднем – 2

балла, чем при обычной анестезии морфином – 3,56 балла. Хотя экономические затраты в течение 24 часов на эпидуральную анестезию после ЭМА в 2 раза выше и риск осложнений выше в 2,45 раз, чем болюсная анестезия морфином [143, 228].

Известен способ введения в обе маточные артерии актовегина перед введением эмболизата с целью обеспечения безболевого течения и уменьшения проявлений ПЭС [58].

Кровянистые выделения из половых путей после ЭМА по разным данным варьируют от 19,4 до 92,6% пациенток, в основном с интерстициальным, интерстициально-субмукозным и субмукозным расположением узлов [3, 17, 87, 99]. Кровотечение появляется вследствие отторжения некротизированного эндометрия. Интенсивность метроррагий зависела от размеров узлов, при крупных узлах более 10 см – умеренные выделения, при малых – скудные. Возникновение кровянистых выделений на 1-3 сутки после ЭМА, длительность варьирует от 6 суток до 6 недель [3, 102]. Возможно развитие интенсивных кровотечений при рождающихся некротизированных субмукозных узлах, что приводит к необходимости проведения гистерорезектоскопии [37]. Описаны случаи угрожающих кровотечений при крупных миомах матки с интерстициальным расположением узла, повлекших в постэмболизационном периоде к гистерэктомии [102]. Лечение при скудных и умеренных выделениях не проводится. Рекомендуется проведение ЭМА в предменструальном периоде для совпадения метроррагии с физиологической менструацией по времени, что приводит к уменьшению психоэмоционального напряжения пациенток [17, 87, 239]. Шкала оценки интенсивности кровяных выделений субъективна: 0 – нет; 1 – слабые; 2 – умеренные; 3 – выраженные [102].

Повышение температуры тела от 37,5 до 39<sup>0</sup> С в послеоперационном периоде в конце первых суток встречается по данным рядов авторов у 6% - 87,5% [3, 66, 87, 102]. Нормализация температуры тела происходит к 3-6 суткам. Было отмечено, чем больше размер матки, тем выше температура, что связано с большим очагом ишемии и некроза [5, 72, 102]. Другие исследователи считают, что нет зависимости между размерами миомы матки и длительностью и степенью выраженности гипертермии после ЭМА [3]. При наличии температуры в первые сутки бо-

лее 38<sup>0</sup>С, последующая ее длительность в виде субфебрилитета продолжалась до 2-4 недель. Бруно и др. отмечают ПЭС у 99% пациентов, у одной трети из них отмечалась лихорадка более 37,5<sup>0</sup>С, чаще возникающая к третьему послеоперационному дню [194]. Одной из причин гипертермии являются инфекционные осложнения в виде эндометрита, которые отмечены при субмукозном расположении узлов и составили 1,2% из 410 пациенток после ЭМА [197]. Таким пациенткам проводится внутривенная инфузионная терапия с антибактериальными средствами. Совместно с гипертермией на 2-3 сутки после ЭМА в крови отмечается лейкоцитоз, повышение СОЭ у 67,6% пациенток. Они сохраняются на протяжении 5-10 дней [6, 17, 102]. В ретроспективном обзоре 78 пациенток в течение 24 часов после ЭМА у 86% отмечалось повышение лейкоцитов крови, при этом у 21% пациентки – выше 11x10<sup>9</sup>/л [185]. Лейкоцитоз ожидаем в послеоперационном периоде, и не является признаком инфекционного процесса.

Коррекция гипертермии, лейкоцитоза и СОЭ, как признаков воспаления, проводится с применением НПВС, которые используются с целью купирования боли, вместе с инфузионной и антибактериальной терапией по показаниям [17, 42, 66].

По данным ряда авторов в послеоперационном периоде у пациенток отмечаются изменения крови – гиперкоагуляция. В ряде исследований, проведенными Ю.Э.Доброхотовой и др. было выявлено у 9,9%-32,9% пациенток увеличение фибриногена до 4,5-6 г/л; у 9,5% - снижение АЧТВ, не зависящие от размеров миомы матки [3, 71, 102]. В исследованиях Николича Б. и др. в анализах крови на маркеры свертывающей системы, неоднократно взятых у пациенток до и после ЭМА, выявлен рост показателей, что указывало на претромботическое состояние пациенток [128]. В связи с этим необходимо лечение гемостазиологических нарушений, профилактика возможных тромбозов в послеоперационном периоде: компрессионные чулки на нижние конечности, раннее вставание с постели при трансрадиальном доступе ЭМА, дезагрегантная и антикоагулянтная терапия по показаниям. В зависимости от семейного анамнеза, наличия генетических мутаций, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, размеров миомы

матки сформированы дополнения в классификацию степени риска послеоперационных тромбоэмболических осложнений [203] и соответствующая лечебная коррекция [102], в которой при IA степени – компрессия нижних конечностей эластичными бинтами и ранняя активация; при IB – дезагреганты; при IC – низкомолекулярные гепарины через 8 часов после ЭМА в течение 7 дней. По данным литературы известно, что пациентки, перенесшие (пан)гистерэктомию на 2 день после операции имеют статистически достоверно более грубые изменения гемостазиологических показателей в сравнении с больными после ЭМА [71]. Применение венопротекторной терапии позволяет снизить выраженность ПЭС, особенно у больных с венозно-лимфатической недостаточностью нижних конечностей [105].

Помимо вышеуказанных признаков ПЭС может проявляться в виде нарушения функции мочеиспускания - дизурия, задержка мочи, требующая постановки катетера Фолея; тахикардии, связанные с болевым синдромом, гипертермией [17, 66, 98].

Коллективом авторов Доброхотова Ю.Э. и др. разработана классификация и алгоритм лечения ПЭС по степени тяжести (табл.2.1), по результатам которой: ПЭС легкой степени до 7 баллов; средней – 8-14 баллов; тяжелой степени – 15-21 баллов [102].

Поздний ПЭС развивается в течение 12 месяцев после ЭМА. В этот период при субмукозных миомах матки происходит самостоятельная трансцервикальной экспульсия субмукозных узлов у 1,8% пациенток [37, 102], по другим данным - у 6,6% [155], от 5 до 15% [176], или кровотечение при субмукозных узлах на широком основании, требующих вмешательства в виде гистерорезектоскопии. При синехиях полости матки проводится гистероскопический адгезиолизис. Часть субсерозных узлов в результате миграции образует ножку, им необходима лапароскопическая миомэктомия [99, 102].

Известно редкое осложнение через месяц после ЭМА - некроз матки с развитием сепсиса, закончившиеся лапаротомией, гистерэктомией [171, 241]. В литературе описаны 10 случаев пиомиомы после ЭМА с узлами 7-10 см, в 1 случае выполнен лапароскопический дренаж в связи с перфорацией пиомиомы с сохра-

нением матки; 7 случаев – гистерэктомии; 2 случая – трансервикального дренирования без удаления матки [242]. Известен способ профилактики послеоперационных осложнений ЭМА путем введения точно рассчитанного минимального количества порций эмболизата [59]. Данный метод так же снижает стоимость процедуры ЭМА.

Необходимы новые исследования в вопросах прогнозирования тяжести ПЭС для адекватного вовремя начатого его лечения. Правильная и своевременная корректировка данного синдрома способствует уменьшению выраженности его проявлений, осложнений (хирургическое вмешательство – гистерэктомии) и формирование у пациентки положительного мнения о данном методе лечения. ЭМА характеризуется как малоинвазивный метод с наименьшим количеством дней госпитализации, выписка некоторых пациентов осуществляется в течение 24 часов после процедуры [102]. Причиной увеличения койко-дней госпитализации является возникающий ПЭС выраженной степени [17, 99].

В настоящее время в доступной нам литературе мы не нашли способов прогнозирования тяжелого течения ПЭС после ЭМА, который может привести к осложнениям после ЭМА. Таким, как развитие пиометры и/или профузного маточного кровотечения, септикопиемии, тромбоэмболических и инфекционных осложнений, что приводит к высокому риску удаления органа [66, 98, 102].

### **1.3. Роль микроциркуляторного русла. Виды микроциркуляции. Особенности реакции микроциркуляторного русла в «стресс-тестах»**

В 1661 году Марчелло Мальпиги открыл капиллярное кровообращение. В 1961 году Б.В. Цвейфах дал определение микроциркуляции (МЦ), что это кровообращение в микрососудах диаметром до 100 мкм, которое обеспечивает обменные процессы между кровью и тканями. Более подробно В.В.Куприянов с соавт. (1975) и А.М.Чернуха (1987) трактуют МЦ как весь комплекс процессов обмена и транспорта жидкости в тканях, отводя для внутрисосудистых процессов понятие «микрогемодициркуляция». Система микроциркуляции представляет собой взаимосвязанные и взаимообусловленные процессы потока крови и лимфы в со-

судах диаметром 2-200 мкм. Для них присущие следующие закономерности циркуляции: динамика процессов свертывания крови (коагуляция, фибринолиз, тромбообразование), поведение форменных элементов крови (деформация, агрегация, адгезия и др.), трансапиллярный обмен и ультраструктурные особенности микрососудов, функциональное состояние эндотелиальных клеток [94].

Единица типичного микроциркуляторного русла (МЦР) состоит из одной приносящей артериолы, метартериолы, сети капилляров, переходящих в две посткапиллярные венулы, так же имеются артериоло-венулярные анастомозы (шунты). МЦ - звено в общей системе кровообращения, которое выполняет задачу по своевременной доставке тканям объема крови, необходимого для функционирования и обеспечения тканевого метаболизма, и обратному возврату продуктов жизнедеятельности тканей. Терминальные артериолы (прекапилляры или метартериолы), снабжены прекапиллярными сфинктерами, спазм которых прекращает кровоток в капиллярах. Эти сосуды выполняют распределительную роль, поочередно включая и выключая капилляры, в зависимости от потребностей данного органа [56, 60, 61].

Баланс энергетического обмена и доставки кислорода в первую очередь в функционально нагруженные ткани осуществляется за счет обкрадывания тех структур, которые в это время находятся в менее активном состоянии. Перераспределение крови осуществляется посредством активных ритмических сокращений стенок сосудов – вазомоций [35]. Обменные сосуды - капилляры и, частично, посткапиллярные участки венул, - служат для трансапиллярного обмена и миграции клеток крови. Трансапиллярный обмен осуществляется путем диффузии, фильтрации, реабсорбции, пиноцитоза [32, 60, 61].

Сосуды МЦР тесно связаны со строением органов и тканей, являясь для них каркасом. Это означает, что МЦР в системе кровоснабжения тканей играет центральную роль. Его нарушения сразу отражаются на функции ткани или органа. «Пожалуй, не будет преувеличенным сказать, что не существует такого физиологического или патологического процесса в организме, который бы протекал без участия микроциркуляции» (Г.И.Мчедlishвили, 1989).

Впервые исследование капиллярного кровотока в 1911 году выполнил W.P.Lombard путем микроскопии околоногтевого участка кожи после нанесения иммерсионного масла. В 1916 году W.Wess стандартизировал капилляроскопию и получил первые снимки капилляров с помощью обычной фотокамеры [29].

При патологических состояниях в зависимости от этиологии возникают типы нарушений периферического кровообращения: гиперемия, ишемия, стаз. Гиперемия (полнокровие) – увеличение объема крови в данном участке микроциркуляторного русла вследствие расширения приводящих артерий и артериол, увеличения скорости кровотока, открытия новых функционирующих капилляров. Дилатация сосудов приводит к увеличению притекающей и оттекающей крови, повышается гидростатическое давление в прекапиллярных артериях и артериолах, возрастает артериовенозная разница давления в микрососудах, скорость кровотока в капиллярах возрастает, увеличивается внутрикапиллярное давление и количество функционирующих капилляров. Мы наблюдаем гиперемии при воздействии тепла, лучей солнца, при гневe или стыде, в участке воспаления, по ходу прохождения тока при поражении молнией, инфекции, бактериальные токсины, эритемы при системной красной волчанке и другие [60, 61]. Ишемия – уменьшение кровенаполнения органа или ткани в результате констрикции или закупорки приводящих артерий. Это важнейший патологический процесс, одна из самых частых причин гипоксии клеток организма. Существуют такие распространенные заболевания, как ишемическая болезнь сердца, ишемическая энцефалопатия, гепатопатия, облитерирующий эндартериит, синдром Рейно, атеросклероз сосудов, обморожения, острая почечная недостаточность, тромбоз, ДВС, шок. Этиология ишемии по Аничкову Н.Н. делится на гематогенные (обтурационные), эндогенные (сосудистые) и тканевые (компрессионные) [60, 61]. Эмболия – закупорка артерий принесенными током крови пробками (эмболами). Впервые в 1853 году Р.Вирхов подробно описал эмболию и эмболическую окклюзию сосудов и установил законы распространения эмболов по току крови [60, 61]. Изменения МЦР в тканях, происходящие при патологической ишемии, положены в основу лечения миомы матки методом эмболизации артериальных сосудов, питающих миоматозные уз-

лы. ЭМА является ятрогенной ишемией тканей.

При комплексном изучении индивидуальных особенностей МЦ крови в коже у здоровых людей с помощью биомикроскопии и ЛДФ выявлены разные типы МЦ [29, 35]. Они связаны с различным уровнем базального тканевого кровотока. Отмечены различия в реактивности МЦ кожи в зависимости от пола [207]. У здоровых девушек преобладает мезоемический тип МЦ в 57% случаев, 14% - гиперемический тип МЦ, и 29% - гипоемический тип [35]. Эти типы МЦ регистрируются кривыми – ЛДФ-граммами. Гиперемический тип МЦ – монотонная высокоамплитудная ЛДФ-грамма, гипоемический тип – монотонная низкоамплитудная, мезоемический тип – аperiодические колебания со средними параметрами кровотока. Выделяют четыре патологических гемодинамических типа МЦ по показателям микроциркуляции (ПМ) и резервного капиллярного кровотока (РКК): патологический гиперемический, нормоциркуляторный, спастический и застойно-стазический.

Кожа человека является наиболее удачным объектом исследования микроциркуляторно-тканевых систем, она доступна для неинвазивной диагностики и проведения проб. В ней практически присутствуют все механизмы регуляции МЦ и могут воспроизводиться большинство типических патологических процессов организма [172, 221]. Например, при длительном тепловом воздействии в коже человека может распределиться до 50% общего сердечного выброса крови человека, так же и при гипотермии, при стрессовом состоянии кожные сосуды перераспределяют кровь [218]. Динамические изменения МЦР кожи могут отражать не только местные процессы, но и общие, происходящие в организме в целом [130]. Это механизм заложен в ЛДФ исследованиях МЦ [117, 175]. Основы капилляроскопии заложены в пульсометрах, которые в виде прямой параметризации, мониторингования состояния МЦ необходимы при операциях с использованием искусственного кровообращения, наркоза с целью контроля за системами организма, насыщенностью кислородом, перфузией, правильностью действий и терапевтическим эффектом [25].

В настоящее время ЛДФ используется с вейвлет-анализом (Федорович А.А.,

2010), разработана методология анализа проведения МЦ крови как нелинейной динамической системы с помощью компьютерной обработки записей (Крупаткин А.И., 2010).

Изучение какой-либо одной области МЦР, доступной для исследования, может дать представление о системе МЦ в целом. МЦР кожи было использовано в качестве модели для исследования МЦ при самых разных заболеваниях методом капилляроскопии и ЛДФ [30, 32, 33, 35, 126, 221].

Много исследований посвящено изучению функциональной характеристики системной и локальной МЦ методом ЛДФ с проведением функциональных проб и капилляроскопии у взрослых и детей при заболеваниях: сахарным диабетом, бронхиальной астме, сердечно-сосудистой системы, хронической венозной недостаточности, хронического тонзиллита, системной склеродермии, раке предстательной железы; инфекционных заболеваниях; а также в стоматологии, акушерстве и гинекологии. [1, 14, 27, 52, 55, 67, 84, 116].

При исследовании МЦР в миомах с различным гистологическим строением ряд авторов отмечает особенности: для фибромиом с выраженным склерозом характерны обрывки сосудов среди фиброзной ткани, для простых миом – выраженная МЦ с преобладанием прекапиллярного и посткапиллярного компонента и анастомозами между ними, истинные капиллярные петли здесь встречались редко. А в клеточных лейомиомах – множество истинных сосудисто-капиллярных петель с незавершенным строением некоторых из них, большое количество растущих новых капилляров [36, 81, 95]. Процентное соотношение сосудов к паренхиме также зависело от морфотипа опухоли. Наименьшее отмечено в фибромиомах (фиброид) – 2,8%; простая лейомиома – около 9%; клеточная лейомиома – 11% [36, 53, 95]. Эти данные также свидетельствуют о том, что одним из направлений лечения миомы – является ингибирование ангиогенеза в комплексной терапии.

По данным литературы, исследованы микроциркуляторные изменения при ряде хронической гинекологической патологии: аденомиоз, гиперплазия эндометрия, поликистоз яичников, пролапс половых органов, лейкоплакия шейки матки,

воспалительных заболеваниях матки и придатков [1, 6, 10, 68, 79, 84, 243].

По данным ряда авторов известно, что у гинекологических больных с миомой матки преобладает гиперемический тип каждой МЦ; больные с опухолями яичников имеют спастически-стазический тип кровообращения как результат срыва адаптационных систем вегетативной нервной системы; при пролапсе гени-талий происходит снижение симпатико-адреналового с активацией пейсмекерного гладкомышечного компонента, лабильность прекапиллярных сфинктеров и явления вазодилатации со снижением общего периферического сопротивления сосудов [1, 84]. Другие авторы изучили особенности общей МЦ у пациенток с хроническим эндометритом, где у 72% больных с нормальным кровотоком имелись нарушения по гиперемическо-застойному типу, в то время как сочетание структурных изменений эндометрия со сниженным кровотоком, как правило, сопровождалось изменениями по спастическому типу МЦ у 28% [26].

С помощью датчика регистрировались ЛДФ-граммы с поверхности шейки матки (n=110) и оценивались результаты, было выявлено, что с типичной гиперплазией эндометрия – нормоциркуляторный тип кровотока, а с атипичной гиперплазией – застойный тип микрокровотока [68, 84]. Имеются работы по изучению нарушений МЦ придатков матки при расположении датчиков в области сводов влагалища [39].

В акушерской практике с помощью ЛДФ оценивали микроциркуляторные нарушения фетоплацентарного комплекса [15, 109, 110]. При проведении функциональных проб ЛДФ, например, фармакологической, ряд исследователей выявляли эндотелиальную дисфункцию у беременных с внутриутробной задержкой плода, у женщин после преэклампсии [31, 109, 110]. Оклюзионную пробу применяли для оценки максимальной вазодилатации у пациенток с преэклампсией [119].

Во всех проводимых ранее исследованиях методом ЛДФ оценивался микрокровооток при хронических или длительно протекающих гинекологических и акушерских заболеваниях. Развитие ПЭС носит острый характер и ведет к системным изменениям МЦ. Впервые в нашей работе впервые планируется изучить измене-

ния МЦ периферического кровотока в остром послеоперационном периоде при развитии ПЭС в лечении миомы матки.

В литературе мало публикаций о системной МЦ у пациенток с миомой матки, отсутствуют динамические особенности при лечении методом ЭМА, взаимосвязь и влияние МЦ на степень тяжести ПЭС, что побудило нас начать исследование по данному вопросу.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Согласно целям и задачам данное исследование проводилось с 2014 по 2018 гг. на базе ЧУОО ВО Медицинского университета «Реавиз» (ректор – д.м.н., профессор Н.А.Лысов); набор пациентов осуществлялся в гинекологическом отделении хирургического стационара НУЗ ДКБ на ст. Самара ОАО «РЖД» (главный врач – к.м.н. С.В.Блинов); в отделении рентгенхирургии данного стационара пациенткам проведено лечение миомы матки методом эмболизации маточных артерий.

Были обследованы и пролечены 133 пациентки с симптомной растущей миомой матки (2,3,4,5,8 типы по FIGO, 2011г), размеры матки варьировали от 7 до 17 недель. При выявлении множественной миомы матки оценивали доминантный узел. Миома матки с одиночным узлом размерами 30-110 мм была у 41 (50,6%) пациентки, у 40 (49,4%) – множественная миома матки с размерами узлов от 21 мм. до 115 мм. Средний возраст наблюдаемых составил  $39 \pm 6$  лет. С 2014 по 2018гг после проведенной ЭМА по стандартной методике 81 пациентка была распределена на 3 группы по степени тяжести течения ПЭС, развивающегося в раннем послеоперационном периоде в течение 1-2 суток: легкой степени - I группа (n=36), умеренной степени - II группа (n=30), выраженной степени - III группа (n=15). Для проверки эффективности разработанных нами лечебно-профилактических мероприятий IV группа (n=40).

Из группы исследуемых исключили пациенток (n=12), изначально направленных на ЭМА, но вследствие нескольких причин полноценно выполнить ЭМА им не удалось. У 1 пациентки кровоснабжение матки осуществлялось в основном из артерии, кровоснабжающей матку, а затем уходящей для кровоснабжения нисходящей петли толстого кишечника и сигмы, что при выполнении ЭМА повлекло бы за собой некроз кишечника; у 2 пациенток из-за особенного угла архитектоники маточной артерии невозможно пройти катетером по кровеносному руслу после многократных попыток; 9 пациенткам ЭМА выполнено только с одной стороны в связи с анатомическими особенностями кровоснабжения или спазмом сосудов.

### **2.1. Критерии включения и исключения.**

*В исследование включены пациентки* с миомой матки в возрасте от 18 до 50 лет, поступившие на ЭМА в гинекологическое отделение НУЗ ДКБ на ст. Самара ОАО «РЖД» в период с 2014 по 2018 гг. У всех женщин диагностирована прогрессирующая миома без признаков озлокачествления, с наличием клинической симптоматики в виде менометроррагий, тянущих болей внизу живота различной интенсивности, симптомом сдавления соседних органов в виде учащенного мочеиспускания и запоров, в анамнезе у пациенток – отсутствие эффекта от консервативных методов лечения. Все женщины желали сохранить матку по различным причинам: психологический комфорт при наличии органа, возможные повторные репродуктивные планы, противопоказания к плановому оперативному лечению, большой риск оперативных вмешательств, «страх» перед наркозом и операцией.

*Критерии исключения* из исследования по факторам, влияющим на проведение ЭМА: наличие воспалительных заболеваний малого таза; указание в анамнезе на прием агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов или гормональных препаратов (гормональная контрацепция или заместительная терапия) менее, чем в течение последних 3 месяцев перед исследованием; злокачественные заболевания малого таза; аденомиоз III степени; аллергическая реакция на контрастные вещества; отрицательный тест Аллена; наличие артериовенозного шунта для про-

ведения гемодиализа; болезнь Бюргера.

**Критерии исключения** из исследования по факторам, влияющим на результаты *ЛДФ*: наличие заболевания сердечно-сосудистой системы и атеросклеротических изменений сосудов тяжелой степени; сахарный диабет; хроническая венозная недостаточность; болезнь Рейно; облитерирующий эндоартериит; наличие травм; деформации и инфекционные поражения ногтевых фаланг.

Пациенткам с субмукозными и субсерозными узлами (типы 0, 1, 6 и 7 по FIGO, 2011 г.) вместо ЭМА рекомендовали другие методы лечения: миомэктомию методом резектоскопии, лапароскопии, влагалищным доступом. Первым этапом выполнять ЭМА им не предлагалось, так как в нашем ЛПУ данная процедура выполняется по платным услугам или ДМС. Поэтому они являлись – **группой исключения**.

Исследование проводилось при наличии добровольного информированного согласия пациента на исследование и публикацию данных, с соблюдением необходимых этических требований, предъявляемых к исследованиям с участием человека.

## **2.2. Методы исследования.**

**2.2.1. Общеклинические методы исследования** включали в себя изучение анамнестических, клинических данных, результатов обследования у 133 пациенток, поступивших в отделение гинекологии на ЭМА.

За период с 2014-2018гг. нами было обследовано и пролечено 81 пациентка с миомой матки, вошедших в группу по исследованию течения ПЭС. Все исследуемые были распределены на 3 группы по степени тяжести ПЭС, развивающегося в раннем послеоперационном периоде в течение 1-2 суток: легкой степени (I группа) 36 пациенток (44,44%), умеренной степени (II группа) – 30 (37,04%), выраженной степени (III группа) – 15 женщин (18,52%). В связи с наличием показаний всем поступившим женщинам выполнено лечение методом эмболизации маточных артерий. У 41 (50,62%) женщин миома матки с одиночным узлом. У остальных - множественная миома с количеством узлов от 2 до 7.

Из анамнеза выявляли факторы риска развития миомы матки, особенности фенотипа, ожирения (ИМТ), состояние молочных желез и щитовидной железы и других органов, систем. При изучении анамнестических данных обращали особое внимание на особенности менструальной функции (время наступления менархе, длительность и объем кровопотери во время менструации, наличие болей); репродуктивной функции (начало половой жизни, методы контрацепции, паритет, количество и особенности течения беременности и родов, наличие бесплодия).

По основному заболеванию изучали жалобы, время их появления, история развития заболевания, проведенное лечение и результаты, если проводилось.

Оценивался характер перенесенных заболеваний, наличие сопутствующей патологии. Лабораторное и клиническое обследование всех систем организма проведено по общепринятым методикам: общий осмотр, оценка телосложения, состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, нервной, эндокринной, мочевыделительной систем.

Всем пациенткам было проведено стандартное предоперационное лабораторное обследование: общий анализ крови и мочи; коагулограмма; биохимический анализ крови; группа крови и резус фактор; кровь на СА-125; анализ крови на сифилис, ВИЧ, гепатиты (В и С). Все пациентки проконсультированы перед ЭМА терапевтом (с проведением ЭКГ), анестезиологом и другими специалистами по показаниям; было проведен гинекологический осмотр с исследованием цитологического мазка с шейки матки и мазка на степень чистоты влагалища. К моменту госпитализации необходимо было пройти обследование молочных желез: маммография или УЗИ молочных желез в течение последнего года; кольпоскопию в течение последних 6 месяцев.

### **2.2.2. Специальные методы исследования.**

**Гистероскопия.** Всем пациенткам перед ЭМА выполнена пайпель-биопсия эндометрия или жидкостная гистероскопия с биопсией эндометрия или отдельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки с последующим гистологическим исследованием, для исключения патологии эндо-

метрия.

Гистероскопию выполняли с помощью жесткого гистероскопа (Karl Storz GmbH & Co., Германия), средой растяжения полости матки являлся стерильный изотонический раствор хлорида натрия. Во время процедуры оценивалась полость матки, наличие деформации миоматозными узлами, расположение узлов по отношению к стенкам матки и маточным устьям, количество и размеры узлов, наличие патологии эндометрия. При обнаружении полипов - с помощью гистерорезектоскопа производилось их удаление.

**Ультразвуковое исследование.** Так же проведено вагинальное и трансабдоминальное УЗИ аппаратом «SonoScape-S20Pro» с доплерографией органов малого таза с указанием размеров матки и узлов, с подробным описанием количества узлов, их расположением и кровоснабжением до ЭМА и после ЭМА через 3,6,12 месяцев. При проведении УЗИ была исключена патология придатков матки и других органов.

**Эмболизация маточных сосудов** проводилась в условиях рентгенхирургической операционной, оснащенной необходимым оборудованием: «Ангиографический комплекс General Electric Innova 3100» и медикаментозными средствами для оказания анестезиологической и реанимационной помощи. ЭМА была выполнена по методике Сельдингера (через бедренную артерию) 63 пациенткам и через верхнюю конечность (лучевую артерию) 18 пациенткам [206, 236] с применением микросфер «Embosphere» Merit Medical (США) размерами от 500-700, 700-900, 900-1200 мкм. Для катетеризации артерии чаще применяли катетеры VERT (5F) и НН1 (5F) (Head Hunter), иногда – JR 4.0 (5F) (Judkins Right). В лучевую артерию ставили интрадьюсер 5F «Terumo» (Япония). В случае атипичного отхождения маточной артерии дополнительно использовали коронарный проводник NT Balance Middleweight Universal II компании «Abbot Vascular» (США). Выбор метода выполнения ЭМА, количество флаконов и размеров эмболов «Embosphere» определял рентгенхирург после консультации пациентки и в ходе проведения диагностических и лечебных артериальных вмешательств (рис.2.1).

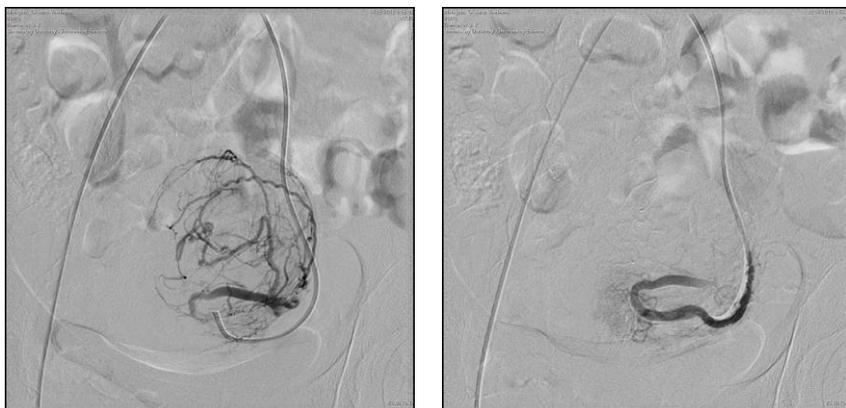


Рисунок 2.1. Ангиография пациентки Е. до и после ЭМА (Embosphere 500-700, 700-900).

#### Оценка степени тяжести постэмболизационного синдрома.

В раннем послеоперационном периоде степень тяжести ПЭС у исследуемых женщин определялась по балльной оценочной шкале [17, 99, 102], где легкая степень до 7 баллов, средняя степень выраженности - от 8 до 14 баллов, и тяжелая – от 15 до 21 балла (табл.2.1.):

Таблица 2.1. Балльная оценка ПЭС (Ю.Э.Доброхотова и коллектив авторов).

Симптомы	Степень выраженности, баллы			
	0	I	II	III
Боли (в баллах по шкале ВАШ самооценки)	Отсутствие	незначительные до 3 баллов	умеренные 4-7 баллов	сильные 8-10 баллов
Выделения из половых путей (объем, продолжительность)	Отсутствие	скудные до 1 недели	умеренные до 2 недель	обильные, до 3-4 недель
Гипертермия	до 37,0 <sup>0</sup> С	37,1 - 37,5 <sup>0</sup> С	37,6 - 38,0 <sup>0</sup> С	> 38,1 <sup>0</sup> С
Лейкоцитоз	< 9x10 <sup>9</sup>	9 - 11x10 <sup>9</sup>	11 - 14 x10 <sup>9</sup>	> 14x10 <sup>9</sup>
Гиперфибриногенемия	Отсутствие	> 4 г/л	Отсутствие	> 4 г/л
АЧТВ	не изменено	не изменено	< 20 с	< 20 с
Дизурия	Отсутствие	чувство тяжести в области мочевого пузыря	нарушение мочеиспускания	задержка мочи > 1 суток

Нарушения со стороны ЖКТ	Отсутствие	вздутие живота	вздутие живота, тошнота	парез кишечника, рвота
Нарушения со стороны ССС (тахикардия)	Отсутствие	90 -100 уд/мин	100-110 уд/мин	> 110 уд/мин

Выраженность болевого симптома определяли сами пациентки в течение периода госпитализации ежедневно, отмечая на бланке уровень боли **по шкале ВАШ** (визуально аналоговая шкала), предложенной Huskisson E.C. в 1974 году (рис.2.2.).

Описание степени боли с помощью слов	Боль отсутствует	Легкая боль	Умеренная боль	Умеренная боль	Сильная боль	Непереносимая боль					
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Шкала лиц Вонга-Бэкера	😊	😊	😊	😐	😐	😐	😐	😐	😐	😐	😐
Шкала переносимости боли	Боль отсутствует	Боль можно игнорировать	Боль мешает деятельности	Боль мешает концентрироваться	Боль мешает основным потребностям	Необходим постельный режим					

Отформатировано: Шрифт: (по умолчанию) Times New Roman, 14 пт

Рисунок 2.2. Шкала оценки боли.

**В послеоперационном периоде** динамический контроль за состоянием пациенток, ежедневно проводилась термометрия, регистрировались жалобы пациенток со стороны сердечно-сосудистой, мочевыделительной, желудочно-кишечной систем, описывался характер и количество выделений из половых путей. Определялись в анализе крови уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, СОЭ, фибриногена, АЧТВ.

### 2.2.3. Исследование кровотока в сосудах микроциркуляторного русла кожи.

В раннем послеоперационном периоде после ЭМА у пациенток развивается различной степени тяжести ПЭС, отражающий генерализованную реакцию орга-

низма в ответ на острую ишемию ткани миомы матки. При развитии ПЭС происходят изменения в сердечно-сосудистой системе, а именно в микроциркуляторном русле. Микроциркуляция изучается давно, так как здесь происходит важнейший процесс обмена веществ между кровью и тканями. Внедрение новых мало- и неинвазивных методик позволило не только изучить микрокровооток и его регуляцию в коже, но и использовать МЦР кожи в качестве модели для исследования микроциркуляторного кровотока в организме в целом различных заболеваниях.

Оценка состояния системы МЦ у исследуемых проводилась до ЭМА и после ЭМА на 1-2 сутки методом капилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

**Капилляроскопия.** Для оценки капиллярного кровообращения, тонуса сосудов и происходящих изменений используется компьютерная капилляроскопия ногтевого ложа - неинвазивный метод обследования и визуализации морфологии капилляров. Компьютерная капилляроскопия зарекомендовала себя как информативный, неинвазивный и достаточно точный метод исследования и функциональной оценки микроциркуляторного русла. С его помощью можно прицельно изучить и визуализировать состояние и форму капилляров, плотность капиллярной сети, линейную и объемную скорости кровотока [29]. Компьютерная капилляроскопия позволяет объективно зарегистрировать ранние признаки нарушения состояния микроциркуляторного русла – спазм артериолярных сосудов, застойные явления в венах, снижение интенсивности кровотока в нутритивном звене микроциркуляторного русла. С помощью неинвазивного прижизненного изучения микроциркуляции можно изучить реактивность отдельных сосудистых звеньев микроциркуляторного русла. Биомикроскопия в естественных условиях заполнения микрососудов кровью позволяет получить объективную оценку структурных параметров сосудистого русла [29].

При выполнении капилляроскопии соблюдались условия, рекомендованные в Руководстве по эксплуатации используемого оборудования.

Протокол исследования капилляроскопии включал определение следующих параметров:

1. Плотность капилляров ( $1/N$ ) - площадь, занятая микрососудами, 1 на  $\text{мм}^2$ ;
2. Периваскулярная зона, мкм;
3. Диаметр капилляра (артериальная часть) ( $D_{ка}$ ), мкм;
4. Диаметр капилляра (средняя часть) ( $D_{кс}$ ), мкм;
5. Диаметр капилляра (венозная часть) ( $D_{кв}$ ), мкм;
6. Скорость эритроцитов (артериальная часть) ( $V_a$ ), мкм/с;
7. Скорость эритроцитов (венозная часть) ( $V_b$ ), мкм/с.

Исследование выполнялось в положении сидя после 15-минутного отдыха. Капиллярный кровоток изучался в области эпонихия 3-го пальца правой руки, который помещался в специальное устройство для его мягкой фиксации. При этом рука находилась на уровне сердца. Источником освещения объекта служила галогеновая лампа мощностью 50 W. Видеозапись капиллярного кровотока проводилась по шести различным капиллярам продолжительностью 10 секунд для каждого. Информация, полученная при исследовании, обрабатывалась с помощью программного обеспечения, входящего в комплект к используемому оборудованию - компьютерному капилляроскопу КК4-01- «ЦАВ» (Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/06980 от 01 марта 2010 года) ЗАО Центр «Анализ веществ», г.Москва) [57].

**Метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ)** активно начал развиваться в конце 70-хх – начале 80-х годов. В 1982 году шведской группой G.E.Nilsson, T.Tenland and P.A.Oberg был разработан первый коммерческий прибор для изучения МЦ. В основе метода: при зондировании ткани лазерным лучом отражается сигнал, пропорциональный скорости движения эритроцитов; регистрация и обработка доплеровского сдвига частоты отраженного сигнала [173]. ЛДФ проводили на отечественном аппарате ЛАКК-О2, выпускаемом на Научно-производственном предприятии «Лазма» (Россия). С его помощью выполняли ЛДФ – неинвазивную лазерную технологию для изучения МЦР. Данные, полученные при исследовании, обрабатывались с помощью программного обеспечения, входящего в комплект к используемому оборудованию.

Принцип работы ЛАКК-М: коротковолновое зондирующее лазерное излу-

чение позволяет получить отраженный сигнал от структурных элементов ткани и движущихся эритроцитов в слое толщиной около 1 мм. Объем ткани, исследуемый прибором ЛАКК-М со стандартным датчиком, составляет около 1 мм<sup>3</sup>. В указанном объеме обычно содержится 1-2 артериолы, метаартериолы, прекапиллярные сфинктеры, капилляры, венулы и артериоло-венулярные анастомозы, а количество эритроцитов может достигать нескольких десятков тысяч [33].

В комплексе ЛАКК-М доставка лазерного излучения к ткани и прием отраженного сигнала осуществляется с помощью световодного зонда. Два световодных волокна зонда используются для передачи красного и зеленого излучения, а три других – являются приемными, по которым отраженное излучение доставляется к прибору для фотометрирования и дальнейшей обработки. Мощность лазерных источников составляет по 1,2 мВт, т.е. достаточно низкая, исключающая возможность активации регуляторных механизмов микроциркуляции [33].

В анализаторе ЛАКК-М амплитуда отраженного сигнала формируется в результате отражения излучения от эритроцитов, движущихся с разными скоростями и по-разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венулах и артериоло-венулярных анастомозах. В связи с этим при ЛДФ-метрии применяется алгоритм усреднения, который позволяет получить средний доплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, попадающих в зондируемую область. На выходе прибора формируется результат флоуметрии - сигнал, амплитуда которого пропорциональна средней скорости движения эритроцитов и их количеству [33]. В связи с объективными трудностями калибровки лазерных флоуметров (гетерогенность распределения сосудов, неоднородные оптические свойства биологических тканей, проблема «биологического нуля») не представляется возможным произвести измерения *in vivo* в абсолютных единицах, таких как мл/мин/мм<sup>3</sup>. Амплитуду сигнала, пропорциональную скорости движения эритроцитов и их количеству, в анализаторе ЛАКК-М измеряют в относительных или перфузионных единицах (пф.ед.). Лазерный флоуметр регистрирует сигнал, в котором есть постоянная составляющая (ПМ), отражающая среднюю перфузию в МЦР, и переменная ( $\delta$ ), создаваемая за счет функционирования механизмов, регу-

лирующих поток крови по микрососудам [32, 35]. Результатом флоуметрии является *Показатель микроциркуляции*, который равен  $ПМ = K$  (коэффициент пропорциональности=1)  $\times N$  эр. (количество эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$ )  $\times V$  ср. (средняя скорость эритроцитов) [113]. Методом ЛДФ исследуется динамическая характеристика МЦ крови – изменение потока крови в единицу времени в зондируемом объеме.

Известно, что в микрососудах функционирование разных механизмов регуляции микрокровотока приводит к формированию колебаний микрокровотока определенной частоты [33, 213]. Дыхательные и кардиальные колебания, вызываемые пульсовой волной со стороны артерий и присасывающим действием «дыхательного насоса» со стороны вен, называются пассивными. Кроме них на ЛДФ-грамме выявляются другие колебания кровотока различной частоты. Эти колебания являются результатом действия активных факторов контроля микроциркуляции, которые функционируют непосредственно в исследуемом объеме ткани: миогенный, нейрогенный и эндотелиальный механизмы регуляции просвета сосудов. Каждый из регуляторных механизмов генерирует определенную частоту колебаний микрокровотока [33, 122, 220]. В исследовании для анализа ЛДФ-граммы использовали непрерывные записи осцилляций перфузии длительностью не менее 8-10 мин., чтобы нивелировать негативное влияние на конечные результаты возможных мгновенных различий и для полноценного исследования медленноволновых колебаний кровотока [33]. Полученную ЛДФ-кривую, анализировали с помощью сложной математической обработки. В программном обеспечении аппарата ЛАКК-М предусмотрен амплитудно-частотный анализ ритмов микрокровотока, позволяющий диагностировать активность того или иного механизма регуляции. В комплексе ЛАКК-М при анализе ЛДФ-граммы применяется вейвлет-преобразование, способствующее вычислению амплитудно-частотного спектра (АЧС) наиболее полно выявляет периодичность процессов, представленных в записи, и широко применяется для анализа сигналов физиологической природы, в т.ч. и ЛДФ-граммы [33, 122, 213].

После акклиматизации, заключающейся в нахождении в течение 30 минут в

помещении с температурой 21-24<sup>0</sup>С, пациенткам выполнено исследование. Так как при температуре 18<sup>0</sup>С обнаруживается активная вазоконстрикция, обусловленная нейрогенной регуляцией; в диапазоне 21-24<sup>0</sup>С – проявление ее незначительное; при 27<sup>0</sup>С – отсутствует [111]. Перед исследованием пациенткам запрещалось курение, прием пищи и напитков, влияющих на микроциркуляцию. Исследование проводили в одном и том же помещении в одно и то же время суток (обед с 12-13ч; исследование с 15 до 17ч), вне менструации [33,35]. Пациентка находилась в положении сидя, верхняя конечность в легком сгибании размещалась на столе, датчик устанавливали в области эпонихия 3-го пальца правой руки, при этом рука находилась на уровне сердца.

При исследовании регистрировали и рассчитывали, анализируя полученные ЛДФ-граммы, следующие показатели:

- ПМ – показатель микроциркуляции, средняя статистическая величина в перфузионных единицах (перф.ед). ПМ пропорционален скорости движения эритроцитов, величине гематокрита в микрососудах, количеству функционирующих капилляров на единицу площади;
- $\sigma$  – среднее квадратичное отклонение (СКО), которое отражает усредненную колеблемость потока эритроцитов
- *ПМ исх.* – исходный показатель микроциркуляции перед окклюзионной пробой;
- *ПМ min.* - уровень биологического нуля – показатель микроциркуляции в отсутствии артериального притока;
- *РКК %* – резерв капиллярного кровотока;
- *T 1/2 (с)* – время полувосстановления кровотока, т.е. интервал времени от момента достижения ПМ макс до момента полувосстановления, определяемого как время достижения половины величины разности ПМ макс – ПМ исх.;
- *ПМ восст.* – показатель микроциркуляции после окклюзионной пробы в период восстановления кровотока;
- *угол  $\alpha$*  – угол подъема кривой реактивной гиперемии;
- *K<sub>v</sub>* – коэффициент вариации, который характеризует соотношение между изменчивостью перфузии и средней перфузией в зондируемом участке тканей;

- *ИДП* – индекс дыхательной пробы, характеризующий уровень реактивности сосудов;
- амплитудно-частотные характеристики отраженного сигнала.

Для оценки реактивности микрососудов и функциональных (адаптационных) резервов, оценки механизмов регуляции тканевого кровотока МЦР важным является – функциональные пробы. В нашем исследовании проведены 2 пробы: дыхательная и окклюзионная [32, 33, 35].

Высокоинформативная **дыхательная проба (ДП)** характеризует нейрогенную регуляцию. Эту пробу впервые описали В. Bolton с соавторами в 1936 году, объяснившие, что при глубоком и быстром вдохе запускается вазомоторный рефлекс, вызывающий спазм артериол и кратковременное уменьшение кожного кровотока у людей [121]. При ДП значительно снижается кровоток в кистях рук: при плетизмографии отмечено снижение кровотока на 80% и при капилляроскопии ногтевого ложа – полное прекращение кровотока [169]. Оценку функционального состояния МЦ с помощью ДП проводят при диабете, болезни Рейно, лепре, при нарушении иннервации конечностей и после трансплантации [32].

Дыхательная проба (тест Вальсальвы) с задержкой дыхания – основана на эффекте вазоконстрикции артериол, определяет активацию адренергического звена в регуляции микрососудов. При проведении пробы регистрировали фоновую величину перфузии кровотока. Затем – быстрый и глубокий вдох с задержкой дыхания на высоте вдоха на 15 секунд, что запускает вазомоторный рефлекс, вызывающий кратковременное уменьшение кожного кровотока. Проба включает в себя 2 вдоха с интервалом в 1-2 минуты. Использование спирометрии для стандартизации вдоха не повышает эффективность диагностики [209].

**Окклюзионная проба (ОП)** – длительная артериальная окклюзия в течение 3 минут приводит к ишемии, при восстановлении кровотока – к постишемической гиперемии, механизм основан на эндотелий-зависимой дилатации микрососудов.

Применив ОП, мы оценили функциональные возможности МЦР, резерв капиллярного кровотока, реактивность гладкомышечных клеток прекапиллярного звена, изучили регуляцию МЦ [2, 35].

При ОП манжета тонометра фиксировалась на плече правой руки. Проба проводилась по следующей схеме: в течение одной минуты осуществлялась регистрация исходного уровня кровотока, запись останавливали. Затем создавалась окклюзия путем быстрого нагнетания давления в манжете до уровня 230-250 мм. рт. ст. и проводилась дальнейшая регистрация потока крови в течение трех минут периода окклюзии. По истечении трехминутной окклюзии воздух из манжеты быстро выпускался, в течение последующих шести минут регистрировалась реакция перфузии в ходе восстановления кровотока [33, 35].

**Протокол исследования МЦР** кожи пальца руки:

1. Синхронная запись трех параметров: показатель микроциркуляции (ПМ), содержание гемоглобина в объеме исследуемой ткани ( $V_T$ ) и сатурация крови кислородом ( $SO_2$ ).
2. Определение средней величины перфузии ткани.
3. Определение среднеквадратического отклонения показателя перфузии (СКО).
4. Амплитудно-частотный анализ колебаний микрокровотока с расчетом НТ (нейрогенного тонуса), МТ(миогенного тонуса) и ЭЗТ(эндотелиального) сосудов МЦР кожи.

**Амплитудно-частотный анализ колебаний микрокровотока.**

Амплитуды колебаний микрокровотока, отображающих функционирование миогенного, нейрогенного и эндотелий-зависимого компонентов тонуса микрососудов, оценивали по максимальным значениям осцилляций ( $A_{max}$ ) в указанных частотных диапазонах при проведении окклюзионной пробы [33, 122]. При анализе полученных данных ЛДФ-грамм при проведении окклюзионной пробы мы оценивали следующие показатели [35]:

- Аэ, Ан, Ам, Ад, Ас — амплитуды флаксмоций эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и сердечного (пульсового) частотных диапазонов в перфузионных единицах (пф.ед);
- М – общая мощность спектра в перфузионных единицах (пф.ед.);
- Аэ%, Ан%, Ам%, Ад%, Ас% — вклад каждого типа флаксмоций в общую мощность спектра в %.

Общую мощность спектра определяли, как сумму квадратов показателей амплитуд ритмических составляющих:  $M=Aэ^2+Aн^2+Aм^2+Aд^2+Aс^2$ , а вклад отдельных ритмических составляющих в процентном отношении рассчитывали по следующей формуле:  $A^2/M \times 100\%$  [4, 32, 33, 35].

Для математической обработки ЛДФ-грамм применяли прилагаемое к комплексу ЛАКК-М стандартное программное обеспечение версии 3.0.2.376, работающее в операционной системе Windows XP. Для анализа амплитудно-частотных характеристик использовали алгоритм вейвлет-преобразования, которое осуществлялось программой, поставляемой производителем (LAZMA) в комплекте с прибором.

**2.3. Статистическая обработка** полученных данных проведена с использованием программы SPSS 21 (IBM SPSS, США; лицензия № 20130626-3) с соблюдением рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Описательные статистики для количественных признаков представлены в виде среднего значения  $M$  и стандартного отклонения  $M \pm СКО$ ; либо в случае скошенной формы распределения – в виде медиан и межквартильного размаха. Для сравнения групп применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) либо его аналог - непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию Манна-Уитни-Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Статистическая значимость изменений в пределах каждой группы до и после лечения оценена по парному критерию Вилкоксона. Для сравнения номинальных признаков применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки вклада отдельных признаков в риск развития тяжелой формы ПЭС применяли одномерную и многомерную логистическую регрессию. Качество прогнозирования оценивали с помощью ROC-анализа. Статистически значимыми результаты считали при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток

Согласно целям и задачам данного исследования представляем клиническую характеристику 81 включенной в исследование пациентки с миомой матки, которым стандартно выполнено по показаниям лечение методом эмболизации маточных сосудов в НУЗ ДКБ на ст. Самара ОАО «РЖД» за период 2014-2018гг. Всего на ЭМА поступило 133 пациентки (40 женщин вошли в IV группу – этап внедрения), по критериям включения и исключения в исследование отобраны 93 практически соматически здоровые женщины, в ходе проведения процедуры ЭМА исключены 12 женщин: 2 – невозможность технически выполнить ЭМА, 9 – с одной стороны ЭМА, 1 – анастомоз с кишечной артерией (рис.3.1).

81 пациентка приняли участие в исследовании по ПЭС.



Рисунок 3.1. Дизайн исследования.

В исследовании принимали участие пациентки в возрасте от 19 до 50 лет. При общем осмотре наших пациенток не было выявлено отклонений от нормы, все женщины были гинекоидной конституции, развитие вторичных половых признаков – правильное. Вес исследуемых колебался от 44 кг. до 130 кг, рост – от 157 см. до 180 см. Индекс массы тела (ИМТ) =  $16 \text{ кг/м}^2$ . выявлен у 1 пациентки с дефицитом веса (1,24%); нормальный ИМТ от 18,5 до 25 имеют 32 женщин или

39,51%; ИМТ 25-29,9 или избыточная масса тела (предожирение) – у 36 (44,44); I степень ожирения с ИМТ 30,0-34,9 – у 6 (7,41%); II степень ожирения с ИМТ 35,0-39,9 – у 3 (3,70%); III степень ожирения с ИМТ 40 и более – у 3 (3,70%) [63].

При анализе **антропометрических данных** по группам было выявлено, что пациентки III группы статистически отличались от I и II более молодым возрастом и более низким ИМТ (табл. 3.1). Наибольшее количество женщин с избыточной массой тела ( $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) было в I группе 25 человек (30,86%). Во II группе избыточный вес присутствовал у 18 женщин (22,22%), в III группе – 5 (6,17%). Ожирение II - III степени – у 5 пациенток (1 – из I группы; 4- из II группы).

Таблица 3.1. Антропометрические данные по группам ПЭС.

	I группа (n=36)	II группа (n=30)	III группа (n=15)	p1-2	p1-3	p2-3	p ANOVA
Возраст (лет)	39,72±6,47	42,10±5,70	35,07±5,74	0,310	0,048*	0,002*	0,002*
Рост (см)	167,11±5,19	167,97±6,05	166,67±4,72	0,903	0,987	0,814	0,709
Вес (кг)	73,42±11,07	78,80±19,23	64,80±8,80	0,446	0,017*	0,005*	0,011*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,24±3,41	27,86±6,39	23,34±3,14	0,515	0,020*	0,008*	0,013*

*Примечание:* Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (СКО); \* - данные статистически значимы при  $p < 0,05$ .

Из опроса исследуемых выявлено, что по профессиональным признакам, условиям проживания не было выявлено статистически значимых ( $p > 0,05$ ) отличий в группах сравнения (таблица 3.2).

Таблица 3.2. Социальные факторы (профессиональные и жилищные).

		I группа (n=36)		II группа (n=30)		III группа (n=15)		$\chi^2$	p
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Профес- сия	руководя- щее звено	4	11,1%	5	16,7%	1	6,7%	2,2	0,699
	специалист	23	63,9%	18	60,0%	12	80,0%		
	рабочие специаль- ности	9	25,0%	7	23,3%	2	13,3%		
Условия прожива- ния	квартира	27	75,0%	25	83,3%	12	80,0%	0,7	0,706
	частный дом	9	25,0%	5	16,7%	3	20,0%		

*Примечание:* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); критерий  $\chi^2$ .

При оценке **менструальной функции** между пациентками исследуемых групп статистически значимых различий не выявлено (табл. 3.3).

Таблица 3.3. Количественная характеристика менструального цикла.

	I группа (n=36)	II группа (n=30)	III группа (n=15)	p1-2	p1-3	p2-3	p ANOVA
Возраст менархе, лет	12,53±1,54	13,23±1,55	13,47±1,73	0,192	0,217	0,959	0,083
Длительность менструации, дней	5,69±1,47	5,40±1,07	5,37±1,08	0,723	0,759	1,000	0,559
Длительность менструального цикла, дней	27,75±1,98	27,95±2,43	28,07±2,19	0,977	0,948	0,998	0,876

*Примечание:* Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (СКО);  $p > 0,05$ .

Более половины исследуемых страдают обильными и болезненными менструациями, у большинства (более 90%) – менструации регулярные (табл.3.4), различия между группами не выявлены ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.4. Особенности менструальной функции.

		I группа (n=36)		II группа (n=30)		III группа (n=15)		$\chi^2$	p
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
регулярность менструальной функции	нерегулярные	2	5,6%	3	10,0%	-	-	1,8	0,413
	регулярные	34	94,4%	27	90,0%	15	100%		
хар-ка менстр по интенсивности	умеренные	6	16,7%	8	26,7%	2	13,3%	1,5	0,470
	обильные	30	83,3%	22	73,3%	13	86,7%		
наличие болевого с-ма при менструации	нет	14	38,9%	5	16,7%	4	26,7%	4,0	0,135
	есть	22	61,1%	25	83,3%	11	73,3%		

*Примечание:* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); критерий  $\chi^2$ .

При оценке семейного положения и контрацепции обращает на себя внимание, что треть пациенток I и III групп не используют контрацепцию, так как планируют беременность, которая у 26,7% (4) исследуемых III группы не наступает в течение более 2 лет, статистически значимо между II и III группами по методу Фишера ( $p=0,036$ ). В I группе бесплодие I наблюдается у 3 пациенток (8,3%); во II группе – у 1 (3,3%). Только 5 (6,2%) пациенток использовали КОК в течение жиз-

ни; 3 (3,7%) больных использовали ВМС «Мирена» с целью стабилизации роста миоматозного узла. Популярным методом контрацепции у группы исследуемых было применения презервативов - 24(29,6%) и прерванный половой акт - 22 (27,2%) (табл.3.5).

Таблица 3.5. Виды используемой контрацепции.

		I группа (n=36)		II группа (n=30)		III группа (n=15)		$\chi^2$	p
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Брак зарегистрир	нет	7	19,4	3	10,0	3	20,0	4,2	0,385
	да	24	66,7	26	86,7	11	73,3		
	разведена	5	13,9	1	3,3	1	6,7		
Контрацепция	нет	13	36,1	5	16,7	5	33,3	12,8	0,235
	ППА	13	36,1	8	26,7	1	6,7		
	ВМС	1	2,8	4	13,3	1	6,7		
	КОК	2	5,6	2	6,7	1	6,7		
	стерилизация	-	-	1	3,3	-	-		
	презерватив	7	19,4	10	33,3	7	46,7		

Примечание: Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); критерий  $\chi^2$ .

Анализ акушерского анамнеза выявил, что в среднем на 1 женщину в I группе приходится  $1,42 \pm 1,11$  родов; во II группе –  $1,63 \pm 0,67$  родов; в III группе  $0,80 \pm 0,68$  родов (минимальное). Из обследованных женщин с миомой матки у 15 (18,52%) не реализована репродуктивная функция. Из них обращает на себя внимание высокий уровень бесплодия: у 8 (9,88%) - беременность не наступала при половой жизни без контрацепции (кроме миомы матки других причин бесплодия при обследовании не выявлено) и 7 исследуемых - не планировали беременность до ЭМА. Всего на 66 родивших женщин приходится 112 родов. Статистически значимо в группе с тяжелой степенью ПЭС роды были не у всех исследуемых по сравнению с другими группами ( $p_{ANOVA} = 0,015$ ). Наименьшее количество аборт на 1 женщину статистически значимо было в III группе и составило  $0,13 \pm 0,35$  по сравнению с  $0,89 \pm 1,24$  и  $1,30 \pm 1,34$  соответственно в I и во II группах ( $p_{ANOVA} = 0,010$ ). Женщины с тяжелой формой ПЭС характеризуются наименьшим количеством беременностей, абортов ( $p_{2-3} = 0,002$ ) и родов ( $p_{2-3} = 0,004$ ), так как у них чаще выявлялось бесплодие I, описанное ранее (табл.3.б).

Таблица 3.6. Репродуктивная функция.

		I группа (n=36)		II группа (n=30)		III группа (n=15)		$\chi^2$	p
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Количество беременностей всего:		99		105		18			
Количество аборт	0	20	55,6	10	33,3	13	86,7	12,5	0,014
	1	6	16,7	8	26,7	2	13,3		
	2 и более	10	27,8	12	40,0	-	-		
Количество выкидышей, неразвивающихся беременностей	0	22	61,1	16	53,3	11	73,3	2,6	0,622
	1	12	33,3	11	36,7	4	26,7		
	2	2	5,6	3	10,0	-	-		
Количество родов	0	8	22,2	2	6,7	5	33,3	18,3	0,019
	1	12	33,3	8	26,7	8	53,3		
	2	11	30,6	19	63,3	2	13,3		
	3	3	8,3	1	3,3	-	-		
	4	2	5,6	-	-	-	-		

Примечание: Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); критерий  $\chi^2$ .

По данным о **перенесенных заболеваниях** у изученных пациенток не было выявлено статистически значимых различий по группам (табл.3.7).

Таблица 3.7. Перенесенные заболевания.

		I группа (n=36)		II группа (n=30)		III группа (n=15)		$\chi^2$	p
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Перенесенные заболевания	нет	25	69,4	22	73,3	14	93,3	6,7	0,749
	ЗППП	6	16,7	3	10,0	1	6,7		
	переломы конечностей	2	5,6	1	3,3	-	-		
	ДУЩЖ. Эутиреоз	2	5,6	1	3,3	-	-		
	язвенная болезнь 12-п кишки и/или желудка	-	-	1	3,3	-	-		
	гепатит	1	2,8	2	6,7	-	-		

Примечание: Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); критерий  $\chi^2$ .

Среди **перенесенных оперативных вмешательств** у наших пациенток преобладала аппендэктомия – у 16 пациенток (19,75%). Структура представлена в таблице 3.8.

Таблица 3.8. Общие перенесенные экстрагенитальные операции.

	I группа (n=36)		II группа (n=30)		III группа (n=15)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нет	29	80,6	22	73,3	8	53,3
Аппендэктомия	6	16,7	6	20,0	4	26,7
Тонзиллэктомия	1	2,8	3	10,0	1	6,7
Удаление камней почек	-	-	-	-	1	6,7
Гемиколонэктомия при язвенном колите	-	-	-	-	1	6,7

*Примечание:* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%);  $p>0,05$ .

Характеристика **гинекологических заболеваний**, перенесенных пациентками, представлена в таблице 3.9. В структуре преобладают заболевания шейки матки – у 30 женщин (37,04%); маточные кровотечения - у 18 исследуемых (22,22%), гиперплазия эндометрия – 13 (16,05%) и полипоз – 8 (9,88%); воспалительные заболевания встречались также у 13 (16,05%); кисты яичников – 6 женщин (7,41%). Следует заметить, наличие аденомиоза у 9 пациенток (11,11%), что сочетается с миомой матки. Отсутствие гинекологических заболеваний в анамнезе отмечают 14 женщин или 17,28% с преобладанием в III группе (33,3%). Статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено.

Таблица 3.9. Перенесенные гинекологические заболевания.

	I группа (n=36)		II группа (n=30)		III группа (n=15)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нет	4	11,1	5	16,7	5	33,3
Киста яичника	2	5,6	4	13,3	-	-
Кровотечения	11	30,6	6	20,0	1	6,7
Гиперплазия эндометрия	4	11,1	8	26,7	1	6,7
Аденомиоз	5	13,9	4	13,3	-	-
Полипоз	4	11,1	4	13,3	-	-
Эрозия шейки матки	14	38,9	10	33,3	6	40,0
Хронич аднексит	8	22,2	3	10,0	2	13,3

*Примечание:* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%);  $p>0,05$ .

В структуре **проведенных гинекологических оперативных вмешательств** статистически значимо встречается гистероскопия с диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки (РДВ) у пациенток I

( $p=0,050$ ) и II групп ( $p=0,048$ ) относительно больных III группы. В третьей группе у 80% (12) женщин оперативных вмешательств в анамнезе не было в отличие от 50% (18%) больных первой группы ( $p=0,095$ ) и 43,3% (13) пациенток III группы ( $p=0,044$ ) - статистически значимо. Данные наглядно представлены на рис. 3.2.

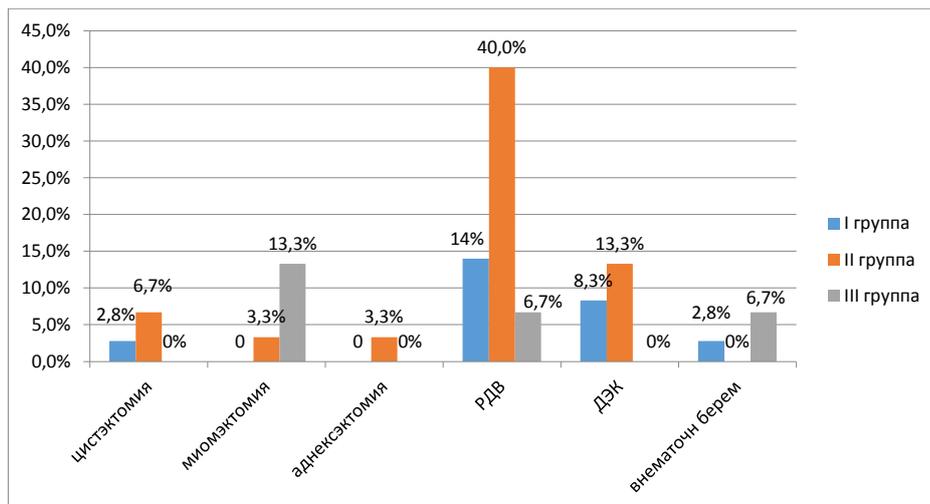


Рисунок 3.2. Структура перенесенных операций в группах.

Примечание: Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

На момент госпитализации у 40 (49,4%) исследуемых имели место **сопутствующие экстрагенитальные заболевания**, по структуре и частоте встречаемости статистически значимых различий в группах не выявлено (табл.3.10). Чаше других необходимо отметить встречаемость хронической анемии у 27 (33,33%) исследуемых, неоднократно проходящих курсы лечения железосодержащими препаратами после очередной обильной менструации. Так как из исследования были исключены пациентки с заболеваниями сердечно-сосудистой и других систем средней и тяжелой степени тяжести, количество пациенток с сопутствующими заболеваниями составляет менее половины, а точнее 40 женщин (49,38%).

Таблица 3.10. Сопутствующие экстрагенитальные заболевания.

	I группа (n=36)		II группа (n=30)		III группа (n=15)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Отсутствуют	18	50,0	16	53,3	7	46,7

Хроническая анемия	15	41,7	8	26,7	4	26,7
Вегетососудистая дистония	1	2,8	2	6,7	-	-
Хронический гастрит	1	2,8	3	10,0	3	20,0
Мастопатия	1	2,8	2	6,7	1	6,7
Гипертоническая болезнь I ст.	1	2,8	4	13,3	-	-
Хронический пиелонефрит, ХПН <sub>0</sub> .	1	2,8	-	-	2	13,3

Примечание: Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%);  $p > 0,05$ .

До лечения миомы матки методом ЭМА у 79 (97,5%) пациенток основной жалобой были обильные менструации, причем у 12 (14,8%) из них они появились последние 2 месяца; у 27 (33,3%) сопровождаются хронической анемией на фоне периодических курсов лечения. Наличие анемии привело к появлению общей слабости, быстрой утомляемости больных. На боли внизу живота, не связанные с менструацией, жаловались 21 (25,9%) женщины. Данные по исследуемым группам статистически не значимы и представлены на рис. 3.3.

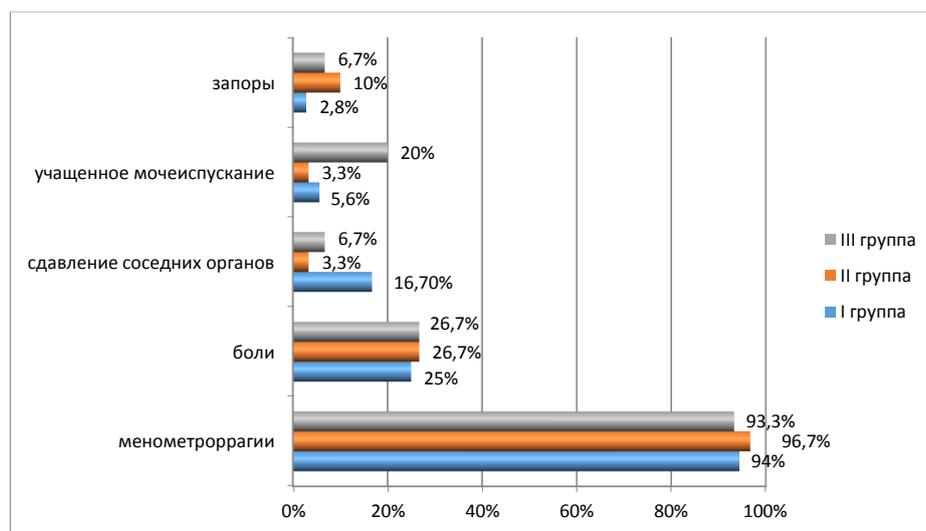


Рисунок 3.3. Структура жалоб пациенток до ЭМА.

Примечание: Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%);  $p > 0,05$ .

Мы провели анализ по времени возникновения миомы матки у пациенток трех групп до начала лечения методом ЭМА. **Длительность заболевания миомой матки** колебалась от 6 месяцев до 16 лет. У большинства пациенток миома развилась в течение 5 лет – 62 (76,5%) пациентки. Из них: до полугода прошло от

момента выявления до лечения методом ЭМА у 4 (4,9%) пациенток; от 6 месяцев до года – 21 (25,9%); от года до 2 лет – 15 (18,5) женщин; 2-3 года – 9 (11,1%); до 4 лет – 6 (7,4%); до 5 лет включительно – 7 (8,6%) женщин. Средняя длительность заболевания по каждой группе статистически не различима и представлена в табл.3.11.

Таблица 3.11. Длительность заболевания миомой матки.

	I группа (n=36)	II группа (n=30)	III группа (n=15)	p ANOVA
Длительность заболевания миомой матки до ЭМА, лет	3,69±3,09	3,62±3,75	3,67±3,57	0,997

*Примечание:* Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (СКО);  $p > 0,05$ .

При длительном промежутке времени, пациентки отмечали медленный рост миомы матки, а затем в последние 1-2 года быстрый рост с появлением клинических признаков.

### 3.2. Собственные результаты исследования.

#### 3.2.1. Гинекологический статус исследуемых больных.

Осмотр пациенток с помощью зеркал выявил у 30 (37%) эктопию шейки матки, патологии стенок влагалища не было ни у одной женщины. С эктопией шейки матки пациенткам проведена кольпоскопия – нормальная кольпоскопическая картина. Онкоцитология с шейки матки – типичные клетки цилиндрического и многослойного плоского эпителия. Мазок на степень чистоты соответствовал I-II степени. При мазке III-IV степени больным на догоспитальном этапе проводилось санирование влагалища после обследования на ЗППП.

При двуручном влагалищно-абдоминальном осмотре положение матки в ante flexio было у 29(80,6%) пациентки, у 25(83,3%) и у 11(73,3%) соответственно в I, II и III группах; у 7(19,4%), 5(16,7%) и 4(26,7%) – в retro flexio. Размеры матки варьировали у наших исследуемых от 7 до 17 недель, аналогично сроку беременной матки. У большинства пациенток размеры матки составили 7-12 недель – 61 (75,3%) и 13-17 недель мы наблюдали у 20(24,7%). В изучаемых I, II и III группах, соответственно - 26(72,2%), 22(73,3%) и 13(86,7%) пациенток с размерами матки

7-12 недель. По средней величине матки до ЭМА группы между собой статистически не отличались ( $p > 0,05$ ) и составили: I группа =  $11,44 \pm 2,27$  недель; II группа =  $11,23 \pm 2,36$  недель и в III группе =  $10,73 \pm 2,28$  недель. У 59 (72,8%) больных при осмотре поверхность матки «бугристая», неровная; у 8 (9,9%) – за счет перешеечного расположения узла смещение матки ограничено. При отсутствии трудностей (выраженная подкожно-жировая клетчатка передней стенки живота) при пальпации в области придатков – образований не выявлено. Подозрение на спаечный процесс малого таза возникло у 13 (16%) осмотренных.

### **3.2.2. Лабораторные исследования.**

Так как пациентки поступали в плановом порядке на лечение методом ЭМА, на догоспитальном этапе они проходили необходимое лечение у специалистов при выявлении патологии в анализах. При изучении данных лабораторных анализов в общем анализе мочи, биохимических анализах, гемостазиограммах отклонений от нормы не было. В общем анализе крови анемия легкой степени регистрировалась у 15 (41,7%) женщин из I группы исследуемых; во II и III группах схоже по 26,7% женщин, соответственно 8 и 4 количественно. В лечении включены железосодержащие препараты: тардиферрон, сорбифер.

### **3.2.3. Инструментальные методы исследования.**

На ЭКГ у пациенток отклонений от нормы не выявлено.

При ультразвуковом исследовании больных обследовали размеры и расположение узлов, количество и структуру узлов, общие размеры матки, область придатков матки, наличие патологии эндометрия на момент госпитализации. При выявлении множественной миомы матки для контроля уменьшения размеров узла и оценки эффективности лечения миомы матки методом эмболизации сосудов брали доминантный узел (наиболее больший по диаметру). Миома матки с одиночным узлом от 30 мм. до 110 мм. выявлена у 41(50,6%), у остальных 40(49,4%) – множественная миома матки с размерами узлов от 21мм до 115мм. Распределение по группам статистически значимых различий не имело ( $p = 0,705$ ;  $\chi^2 = 0,7$ ). Данные представлены на рис.3.4.

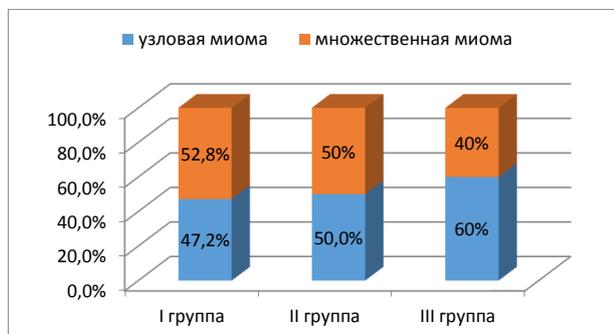


Рисунок 3.4. Распределение по группам характера миомы матки.

*Примечание:* Данные представлены в виде относительного числа больных (%);  $p > 0,05$ .

Средний размер узла до ЭМА (или доминантного при множественной миоме матки) статистически значимо в группах не отличался ( $p_{ANOVA} = 0,897$ ):  $56,89 \pm 21,57$  мм;  $54,83 \pm 14,76$  мм и  $55,13 \pm 18,91$  мм в I, II и III группах соответственно. Количество узлов от 2 до 3 у 22 (27,2%) пациенток, до 4-5 узлов – у 13 (16%), до 6-7 узлов – у 5 (6,2%).

У 9 (11,1%) женщин при УЗИ исследовании выявлен сопутствующий аденомиоз I-II ст, в I группе – 5 женщин, во II - 4, в III группе – нет. Функциональные кисты яичников были диагностированы у 6 (7,45) пациенток, размеры их не превышали 3 см.

По данным осмотра, УЗИ, гистероскопии у обследуемых пациенток выявлена различная локализация узла при одиночной миоме или доминантного узла при множественной миоме матки. Их распределение по группам ПЭС представлены в табл.3.12 ( $p = 0,020$  по таблице в целом). При сравнении трех групп по степени тяжести ПЭС выявлены различия в распределении локализации узлов ( $p = 0,02$ ;  $\chi^2 = 15,08$ ). При последующих сравнениях отмечаем статистически значимое преобладание интрамурального расположения узлов у пациенток I над III группой, и наоборот, с субсерозно-мышечными узлами в III группе больше значительно, чем в I группе ( $p < 0,05$ ). К увеличению количества и длительности кровянистых выделений приводят миомы матки с субмукозно-интерстициальным расположением узлов, которые преобладали в III группе, а пациенток с интерстициальным распо-

ложением было наименьшее количество (1 пациентка).

Таблица 3.12. Локализация миомы матки в обследуемых группах.

Классификация миомы матки по FIGO, 2011г	степень ПЭС						p1-2	p1-3	p2-3
	I группа (n=36)		II группа (n=30)		III группа (n=15)				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
Интрамуральный узел, в полость матки до 50% (тип 2)	16	44,4	8	26,7	6	40,0	0,216	0,985	0,569
Интрамуральная миома (тип 3,4)	16	44,4	11	36,7	1	6,7	0,698	0,023*	0,074
Субсерозно-мышечная миома, до 50% в брюшную полость (тип 5)	3	8,3	6	20,0	6	40,0	0,310	0,021*	0,283
Перешеечный узел (тип 8)	1	2,8	5	16,7	2	13,3	0,127	0,420	0,885

*Примечание:* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); \* - данные статистически значимы при  $p < 0,05$ .

### 3.2.4. Эмболизация маточных артерий у исследуемой группы.

В ходе исследования были исключены неудачные ЭМА или ЭМА с осложнениями: у 9 женщин – введение эмболов осуществлено только с одной стороны (или в левую или в правую маточную артерию) из-за анатомических особенностей кровоснабжения (анастомоз с яичниковой артерией, отсутствие контрастирования, угол разветвления и др.); у 1 женщины – анастомоз с артерией, кровоснабжающей нисходящий отдел толстой кишки и сигмы; у 2 пациенток 40 и 42 лет – многократные попытки катетеризации маточных артерий неудачны, им выполнена лапароскопическая ампутация матки по желанию.

При анализе проведенных ЭМА с целью лечения миомы матки, статистически значимых различий в группах не выявлено ( $p > 0,05$ ), кроме техники введения катетера через лучевую артерию, которое выполнено в III группе большинству женщин ( $p = 0,004$ ). Это было связано с временным фактором - внедрения данной

методики с 2017 года в нашем ЛПУ [223]. После чего рентгенхирурги стали применять две методики: через бедренную и через лучевую артерии (табл.3.13).

Таблица 3.13. Особенности проведения ЭМА у пациенток разных групп.

		I группа (n=36)		II группа (n=30)		III группа (n=15)		$\chi^2$	p
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Размеры эмбофер, мкм.	500-700	4	11,1	1	3,3	–	–	7,3	0,505
	700-900	25	69,4	20	66,7	9	60,0		
	900-1200	3	8,3	3	10,0	1	6,7		
	500-700; 700-900	1	2,8	4	13,3	3	20,0		
	700-900; 900-1200	3	8,3	2	6,7	2	13,3		
Количество флаконов эмбофер, шт.	1	27	75,0	22	73,3	8	53,3	3,2	0,532
	2	8	22,2	6	20,0	6	40,0		
	3	1	2,8	2	6,7	1	6,7		
Техника проведения операции ЭМА	через бедренную артерию	32	88,9	24	80,0	7	46,7	11,1	0,004
	через лучевую артерию	4	11,1	6	20,0	8	53,3		

*Примечание:* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); критерий  $\chi^2$ .

В лечении миомы матки чаще всего использовали эмболы размером 700-900 мкм, некоторым пациенткам необходимы были эмболы разных диаметров, что связано с просветом контрастированных сосудов. Количество используемых флаконов зависело от размеров миомы матки и кровоснабжения узлов (табл.3.13).

### 3.3. Постэмболизационный синдром. Особенности течения постэмболизационного синдрома в зависимости от типа микроциркуляции.

В раннем послеоперационном периоде у 100% женщин развивается ПЭС различной степени тяжести. Максимальная клиническая картина развивается в конце первых начале вторых суток после ЭМА. Распределение пациенток нами было проведено в зависимости от тяжести ПЭС, оцененной по балльной шкале [16, 89]. С легкой степенью тяжести ПЭС (I группа) - 36 пациенток (44,44%), с умеренной степенью (II группа) – 30 (37,04%), с выраженной степенью (III группа) – 15 женщин (18,52%).

Наиболее выраженная клиническая симптоматика ПЭС зарегистрирована

через 8 – 18 часов после вмешательства и до вторых суток послеоперационного периода. Основным клиническим проявлением ПЭС явился болевой симптом, который пациентки оценивали самостоятельно (табл.3.14).

Таблица 3.14. Болевой симптом по шкале ВАШ.

	ПЭС легкая степень	ПЭС средняя степень	ПЭС тяжелая степень	p1-2	p1-3	p2-3	p ANOVA
ПЭС после ЭМА боли 1 сутки	4,92±1,83	7,00±1,53	9,33±0,90	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ПЭС после ЭМА боли 2 сутки	2,06±1,01	3,07±1,17	4,60±1,59	0,001	<0,001	0,010	<0,001
ПЭС после ЭМА боли 5 сутки	0,47±0,77	0,50±0,68	1,73±1,22	0,998	0,005	0,005	<0,001

*Примечание:* Данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (СКО).

Женщины с легкой степенью ПЭС отмечали интенсивность болей по шкале ВАШ от 0 до 8 баллов, при чем преобладали «умеренные боли 4-7 баллов» у 22 (66,1%) пациенток; кровянистых выделений не было или были скудными у 30 (83,3%); температура тела от 36,6 до 38,0<sup>0</sup>С; лейкоцитоз крови до 11х10<sup>6</sup>/л, АЧТВ и фибриноген в пределах нормальных показателей (табл. 3.15.1).

Таблица 3.15.1 Данные по симптоматике постэмболизационного синдрома.

		I группа (n=36)		II группа (n=30)		III группа (n=15)		χ <sup>2</sup>	p
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Боли 1-2сут. (шкала по Ю.Э. Добро- хотовой мо- диф ВАШ)	до 3 баллов	11	30,6	1	3,3	–	–	42,9	<0,001
	4-7 баллов	22	61,1	15	50,0	–	–		
	8-10 баллов	3	8,3	14	46,7	15	100,0		
Выделения их половых путей, объем	нет	6	16,7	4	13,3	–	–	50,2	<0,001
	скудные, до 1 недели	30	83,3	22	73,3	2	13,3		
	умеренные, 1-2 недели	–	–	4	13,3	12	80,0		
Температура	обильные, 3- 4 недели	–	–	–	–	1	6,7	55,7	<0,001
	до 37	12	33,3	–	–	–	–		
	37,1 - 37,5	18	50,0	14	46,7	1	6,7		
	37,6 -38,0	6	16,7	15	50,0	6	40,0		

	> 38,1	-	-	1	3,3	8	53,3		
Лейкоцитоз	<9тыс	31	86,1	14	46,7	1	6,7	37,3	<0,001
	9-11тыс	5	13,9	9	30,0	4	26,7		
	11-14 тыс	-	-	4	13,3	6	40,0		
	>14 тыс	-	-	3	10,0	4	26,7		
АЧТВ	не изменено	36	100,0	30	100,0	7	46,7	39,1	<0,001
	<20с	-	-	-	-	8	53,3		
Фибриноген	не изменено	36	100,0	26	86,7	7	46,7	23,9	<0,001
	>4 г/л	-	-	4	13,3	8	53,3		

*Примечание:* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); критерий  $\chi^2$ , p.

При анализе, было выявлено, что пациенток со слабыми болями до 3 баллов статистически значимо было больше всего в I группе по сравнению со II ( $p=0,011$ ) и III ( $p=0,041$ ) группами. С умеренными болями не было женщин в III группе, а в I и II группах – почти схожи ( $p=0,512$ ). Выраженные боли регистрировались у 100% пациенток с тяжелым течением ПЭС; со средним течением – у 46,7% и с легким течением только у 8,3% (1 пациентка); различия между группами статистически значимы ( $p \leq 0,001$ ).

Таблица 3.15.2. Данные по симптоматике ПЭС (продолжение).

		I группа (n=36)		II группа (n=30)		III группа (n=15)		$\chi^2$	p
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Дизурия	нет	23	63,9	7	23,3	-	-	30,1	<0,001
	чувство тяжести в области мочевого пузыря	7	19,4	11	36,7	5	33,3		
	нарушение мочеиспускания 1 сутки	6	16,7	12	40,0	8	53,3		
	задержка мочи более суток, катетеризация мочевого пузыря	-	-	-	-	2	13,3		
Нарушения ЖКТ	нет	10	27,8	-	-	-	-	42,0	<0,001
	вздутие живота	13	36,1	2	6,7	-	-		
	вздутие живота, тошнота	11	30,6	20	66,7	6	40,0		
	парез кишечника, рвота	2	5,6	8	26,7	9	60,0		
Нарушения ССС (тахикардия)	нет	35	97,2	14	46,7	1	6,7	46,0	<0,001
	90-100 уд в мин.	1	2,8	14	46,7	9	60,0		
	100-110 уд в мин.	-	-	2	6,7	5	33,3		

*Примечание:* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); критерий  $\chi^2$ , p.

Пациентки со средней степенью ПЭС: преимущественно имели боли уме-

ренной 50% и сильной 46,7% интенсивности; кровянистых выделений из половых путей не было только у 4 (13,3%), а у остальных – скудные и умеренные длились от до 1-2 недель; гипертермия от 37,1 до 38<sup>0</sup>С, при чем у одной пациентки – 38,3<sup>0</sup>С; лейкоцитоз крови отмечался у 53,3% пациенток, повышение СОЭ у всех в группе; нарушения мочеиспускания у 12 (40%) пациенток (учащенное, болезненное, малыми порциями); у всех в группе жалобы со стороны ЖКТ и у 16 пациенток со стороны ССС (табл.3.15.1; табл.3.15.2; табл.3.15.3).

Таблица 3.15.3. Данные по симптоматике ПЭС (продолжение).

	I группа (n=36)	II группа (n=30)	III группа (n=15)	p1-2	p1-3	p2-3	P ANOVA
ПЭС в баллах (по Доб-рохотовой), среднее значение	5,25±1,38	10,13±1,91	17,07±3,61	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
СОЭ, среднее значение	16,03±5,84	17,93±6,16	20,67±8,32	0,534	0,176	0,609	0,074

*Примечание:* Данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (СКО).

В группе с тяжелым течением ПЭС в 100% по шкале ВАШ пациентки отметили интенсивность боли в 8-10 баллов; у всех были кровянистые выделения разной интенсивности до 4 недель и лейкоцитоз и повышение СОЭ крови; подъем температуры отмечался от 37,1 до 39,0<sup>0</sup>С; изменения в свертывающей системе крови; у 6(40%) отмечалось вздутие живота, тошнота и у 9(60%) – парез кишечника, рвота; 2 пациенткам понадобилась катетеризация мочевого пузыря (табл. 3.15.1; 3.15.2 и 3.15.3).

#### **4.4. Исследование микроциркуляторного русла пациенток, поступивших на ЭМА.**

##### **3.4.1. Капилляроскопия.**

По данным капилляроскопии установлено изменение показателей микроциркуляции в динамике в зависимости от степени выраженности ПЭС.

Пик клинических проявлений развития ПЭС приходится на первые – вторые сутки (8-18ч) после ЭМА. Изменения капиллярного кровотока мы изучили в этот период (после ЭМА), до ЭМА и на 5 сутки. Было выявлено, что к 5 суткам происходит восстановление нормальной микроциркуляции у 98% пациенток. При ис-

следовании микроциркуляторного русла у пациенток с миомой матки до и после лечения были получены данные, представленные в Приложении 1.

До ЭМА во всех трех группах плотность капиллярной сети находилась в пределах физиологической нормы [46]. У пациенток с легким и умеренным течением ПЭС отмечалось снижение плотности капиллярной сети, при чем, до и после ЭМА статистически значимо уменьшилась краевая плотность в I группе ( $p < 0,001$ ) и во II группе ( $p < 0,001$ ). У женщин III группы мы наблюдали увеличение плотности капиллярной сети за счет краевых капилляров (т.е. с начала функционирования ранее «спящих» капилляров), хотя площадная плотность имела тенденцию к уменьшению. При возникновении увеличенных метаболических потребностей организма (стресс, повышение температуры тела, интоксикация продуктами ишемии и некроза) эти капилляры открываются и тем самым приводят к увеличению интенсивности кровотока и обмена, что мы наблюдаем в группе с тяжелым течением ПЭС [29].

Уменьшение диаметров сосудов после ЭМА в артериальном и переходном отделе мы отмечали во всех трех группах, что указывало на спазм (см. Приложение 1). Статистически значимо уменьшение диаметра капилляров замечено у пациенток с легким течением ПЭС в артериальном ( $p < 0,001$ ) и переходном ( $p < 0,001$ ); венозном ( $p = 0,02$ ) отделах. У пациенток с умеренным и тяжелым течением ПЭС после ЭМА отмечается дилатация капилляров венозного отдела.

Увеличение ширины периваскулярной зоны находилось в прямой зависимости от тяжести ПЭС: после ЭМА во всех группах статистически значимо наблюдалось увеличение ( $p < 0,001$ ). Чем тяжелее ПЭС, тем более выражен отек, по-видимому связанный с всасыванием продуктов некроза узлов в сосудистое русло [23]. А также выраженный болевой симптом ведет к выбросу гистамина, кинина, которые вызывают вазодилатацию, повышая проницаемость сосудов (рис.3.5).

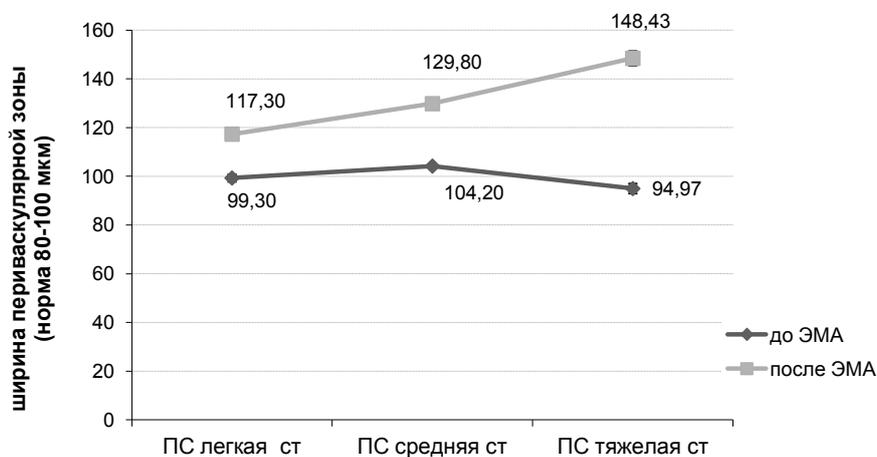


Рисунок. 3.5. Изменения ширины периваскулярной зоны до и после ЭМА.

Примечание: Данные представлены в виде абсолютного числа (мкм);  $p < 0,05$ .

Во II и III группах наблюдаемых женщин при повышении температуры тела, увеличении степени интоксикации происходит увеличение скорости кровотока в венозном отделе ( $p < 0,001$ ). Повышение температуры тела более  $38^{\circ}\text{C}$  у пациенток III группы увеличивает пульсовую волну, скорость кровотока артериальной крови.

При легкой степени ПЭС лечение заключалось в использовании папаверина, анальгетиков. В микроциркуляторном русле отмечалось снижение плотности капиллярной сети; уменьшение диаметров сосудов во всех отделах капиллярной сети: в артериальном – на 24,2%, в переходном – на 41,3%, в венозном – на 24,6%.

В I группе, кроме уменьшения диаметра сосудов, также отмечалось уменьшение скорости кровотока в артериальном отделе на 16,5%, в венозном отделе на 16,4%, что способствует формированию перикапиллярного отека [34]. Несмотря на изменения показателей плотности капилляров и скорости эритроцитов до и после ЭМА, они оставались в пределах нормальных значений. А диаметры сосудов во всех отделах значительно уменьшились по сравнению с показателями до ЭМА, регистрируемые значения стали ниже нормы (см. Приложение 1).

У пациенток I группы при капилляроскопии был выявлен спазм сосудов и замедление скорости кровотока и увеличение периваскулярной зоны на 18,1%, что свидетельствовало о появлении отека на 2 сутки после ЭМА [29,52]. Указанные проявления, по-видимому связаны со всасыванием продуктов некроза при локальной ишемии в сосудистое русло. На рис.3.6 видна бледность, спазм сосудов после ЭМА.



Рисунок 3.6. Капилляроскопия пациентки М. с легкой степенью постэмболизационного синдрома до и после эмболизации 2 сутки (увеличение  $\times 200$  и  $\times 400$ ).

При средней степени выраженности ПЭС во II группе при капилляроскопии выявлено уменьшение краевой плотности капилляров на 22,3%, площадной плотности капилляров - на 1,2%. Увеличение диаметра сосудов венозного отдела – на 14,3% сопровождалось сужением переходного отдела на 12,9% и артериального – на 3,2%; при этом показатели оставались в пределах нормальных значений.



Рисунок 3.7. Капилляроскопия пациентки А. со средней степенью постэмболизационного синдрома до и после эмболизации 2 сутки (увеличение  $\times 200$  и  $\times 400$ ).

На рис.3.7 у пациентки А. со средней степенью тяжести ПЭС отмечалась бледность и отек периваскулярной зоны, который был более выражен, чем у пациентки с легкой степенью ПЭС (рис.3.6).

В III группе на начало 2 суток мы отметили увеличение краевой плотности капиллярной сети на 11,2% и уменьшение площадной плотности капиллярной се-

ти на 26,7%, увеличение диаметров сосудов венозного отдела на 6,56% и уменьшение на 5,5% диаметров артериального отдела от исходных значений до ЭМА (рис.3.8). Во II и III группах наблюдаемых женщин установлена прямая корреляционная зависимость от уровня повышения температуры тела, степени интоксикации - увеличение скорости кровотока в венозном отделе на 20,9% во II группе и на 32,5% в III группе; в артериальном отделе на 0,93% в III группе [24].



Рисунок 3.8. Капилляроскопия пациентки Н. с выраженным постэмболизационным синдромом до и после эмболизации 2 сутки (увеличение  $\times 200$  и  $\times 400$ ).

Полученные данные свидетельствуют, что чем больше интоксикация организма, тем более выражен отек в микроциркуляторном русле. Отек интерстиция развивается вследствие нарушения механизма поддержания гидростатического давления в капиллярах. Патологический процесс, характеризующийся объемным дефицитом капиллярного кровотока, приводит к повреждению механизмов регуляции гемодинамики в капиллярах, от которых зависит транскапиллярный массоперенос. Снижение интенсивности капиллярного кровотока приводит к развитию капиллярного стаза в нутритивном звене микроциркуляторного русла, снижается капиллярная перфузия, уменьшается функционирующая поверхность обменных микрососудов, развивается тканевая гипоксия. Все эти патофизиологические механизмы нарушения микроциркуляции приводят в дальнейшем к изменениям энергетического метаболизма в клетках, развивается ацидоз интерстициального и клеточного компартментов [29, 35].

#### **3.4.2. Лазерная доплеровская флоуметрия.**

С помощью лазерной доплеровской флоуметрии выполнено исследование микрокровотока кожи пальца у всех пациенток, поступивших в гинекологическое отделение на лечение миомы матки. У здоровых лиц в популяции встречаются три типа микроциркуляции: гипоемический, характеризующийся низким уровнем

кожного кровотока в покое; мезоемический – исходно средний уровень и гиперемический – высоким уровнем тканевого кровотока [35]. По данным Козлова В.И.: у здоровых женщин в популяции чаще встречается мезоемический тип кровотока – 57% случаев; гиперемический тип – 14%; гипоемический тип микроциркуляции – 29% случаев.

Распределение наших пациенток по типу микроциркуляции с миомой матки, поступивших на лечение методом ЭМА отличается и составляет: с гипоемическим типом – 19 (23,5%) женщин; с мезоемическим типом – 20 (24,7%) пациенток; с гиперемическим типом – 42 (51,8%) – преобладали (рис.3.9, рис.3.10, рис.3.11).

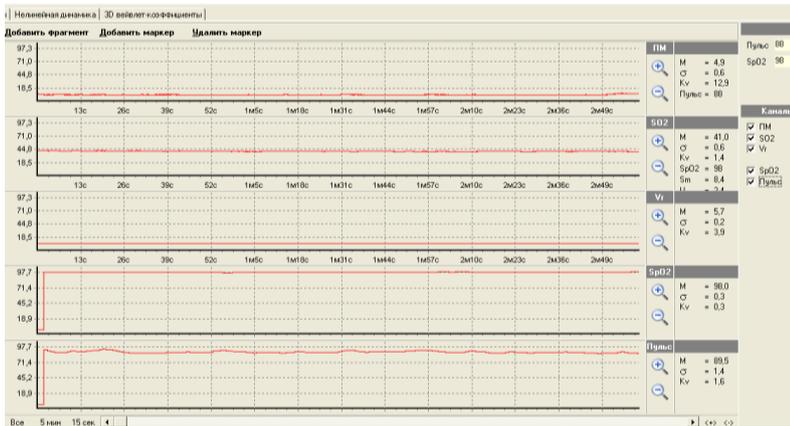


Рисунок 3.9. Скриншот ЛДФ в покое до ЭМА пациентки Л., гипоемический тип микроциркуляции.



Рисунок 3.10. Скриншот ЛДФ пациентки Б. в покое до ЭМА, мезоемический тип микроциркуляции.

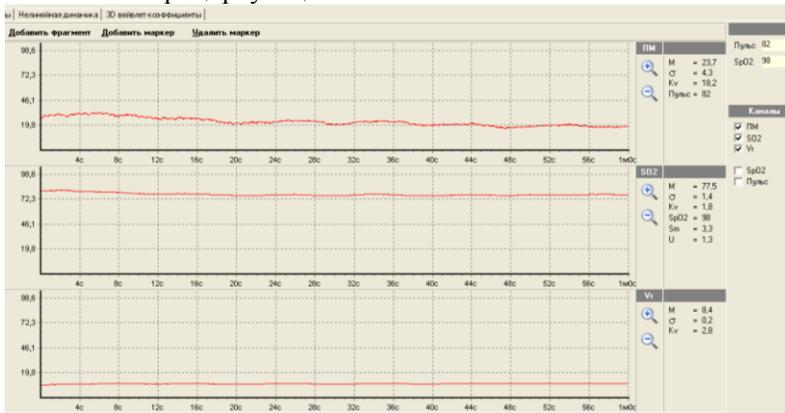


Рисунок 3.11. Скриншот ЛДФ пациентки М. в покое до ЭМА, гиперемический тип микроциркуляции.

Гипоемический тип на ЛДФ-граммах характеризуется монотонной кривой с низким ПМ; мезоемический тип – аperiодическая кривая; гиперемический – монотонная ЛДФ-грамма с высоким ПМ (рис.3.9, рис.3.10, рис.3.11).

Методом ЛДФ исследовали микрокровоток до ЭМА и его изменения в остром периоде развития ПЭС, т.е. 1-2 сутки после операции (рис.3.12). Гипоемический тип кровотока до ЭМА статистически значимо чаще был у женщин с тяжелой формой ПЭС в последующем по сравнению с легкой: 53,3% против 11,1% ( $p=0,004$ ).

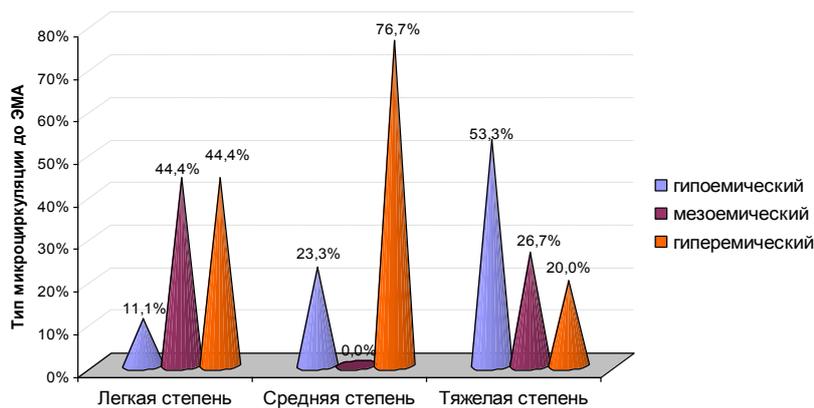


Рисунок 3.12. Распределение типов микроциркуляции у пациенток до ЭМА.

*Примечание:* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); критерий  $\chi^2=28,0$ ;  $p<0,001$ .

Спастический тип микроциркуляции сопровождается уменьшением притока крови (спазм артериол), снижением числа функционирующих капилляров, снижением скорости эритроцитов (рис.3.13). Данный тип микрокровотока отсутствовал в группе с тяжелым течением в сравнении с двумя другими ( $p=0,005$ ). Спастико-атонический тип микроциркуляции, характеризующийся уменьшением притока и затруднением оттока крови в микроциркуляторном русле, чаще отмечен был у пациенток с легкой степенью течения ПЭС 52,8%; со средней степенью – у 20% ( $p_{1-2}=0,013$ ).

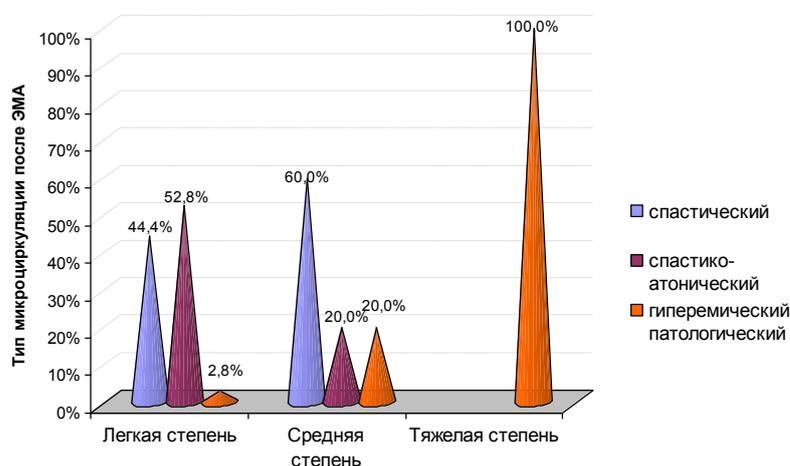


Рисунок 3.13. Распределение типов микроциркуляции у пациенток после ЭМА.

*Примечание:* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); критерий  $\chi^2=57,8$ ;  $p<0,001$ .

После ЭМА у пациенток с легкой и средней степенью тяжести развития ПЭС патологический гиперемический тип микроциркуляции развивается реже, чем при тяжелой степени ( $p<0,001$ ). Для патологического гиперемического типа микрокровотока характерно усиление притока крови в микроциркуляторное русло, увеличивается количество функционирующих капилляров (до ЭМА- «спящих»), повышается проницаемость сосудистой стенки, появляется интерстициальный отек: признаки воспаления.

### 3.5. Архитектоника миоматозных узлов и микроциркуляция.

Пациенток с гиперемическим типом микроциркуляции было большинство по сравнению с мезоемическим и гипоемическим типами ( $p < 0,001$ ). Похожие результаты о преобладании гиперемического типа микроциркуляции в популяции среди женщин с миомой матки получены и другими авторами [1].

По УЗИ диагностирована узловатая миома матки у 41 (50,6%) пациентки и множественная миома матки – у 40 (49,4%). Их распределение по типам микроциркуляции представлено в табл.3.16. Хотя и при сравнении трех групп по типам кровотока получены результаты с пограничным уровнем значимости ( $p = 0,056$ ), последующие сравнения групп попарно позволили найти достоверные отличия.

Таблица 3.16. Распределение характера миомы по типам микроциркуляции у пациенток.

Характеристика миомы матки	Типы микроциркуляции						$\chi^2$	p
	гипоемический		мезоемический		гиперемический			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Узловая	14	73,7	10	50,0	17	40,5	5,8	0,056
Множественная	5	26,3	10	50,0	25	59,5		

*Примечание:* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); критерий  $\chi^2$ , p.

При межгрупповом изучении достоверно чаще при гиперемическом типе микроциркуляторного русла встречается множественная миома матки по сравнению с гипоемическим ( $p_{1-3} = 0,034$ ). При объединении пациенток с умеренным и хорошим типом кожного кровотока в общую группу, мы статистически значимо выявили, что у пациенток с низким уровнем микроциркуляции одиночный узел встречается чаще по сравнению с другими пациентками ( $p = 0,042$ ).

По количеству миоматозных узлов при гипоемическом типе микроциркуляции встречались от 1 до 4 узлов; при мезоемическом типе - от 1 до 6 узлов (5 узлов – не было ни у кого); при гиперемическом – от 1 до 7 узлов (рис.3.14). При гиперемическом типе микроциркуляции кожи (что характеризует особенности микроциркуляции организма в целом) достоверно больше миоматозных узлов: коэффициент ранговой корреляции Спирмена между количеством узлов и типом микроциркуляции составил  $r_s = 0,27$ ;  $p = 0,014$ .

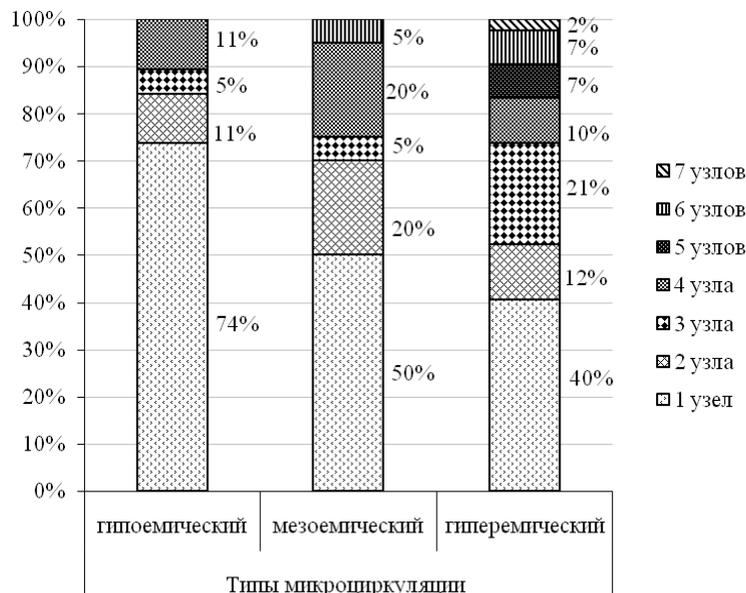


Рисунок 3.14. Распределение пациенток по количеству миоматозных узлов.  
Примечание: Данные представлены в виде относительного числа больных (%).

При изучении средних показателей в каждой группе было выявлено достоверно значимое большее среднее количество узлов у пациенток с высоким уровнем микроциркуляции относительно с низким (табл.3.17.). Средний размер миоматозных узлов и размеры матки у пациенток с различным типом микроциркуляции не отличались в группах ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.17. Средние показатели миомы матки.

	Типы микроциркуляции			p1-2	p1-3	p2-3	p ANOVA
	гипоэмический	мезоэмический	гиперэмический				
Среднее количество узлов, шт.	1,53±1,02	2,15±1,50	2,62±1,75	0,349	0,010*	0,624	0,042
Средний размер узла, мм.	58,32±17,30	55,60±22,10	54,76±17,70	0,963	0,843	0,998	0,791
Средний общий размер матки, недель	10,95±1,78	11,25±2,27	11,36±2,54	0,954	0,850	0,998	0,815

Примечание: Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (СКО); \* - данные статистически значимы при  $p = 0,01$ .

Согласно Классификации FIGO (2011г) у наших пациенток диагностирова-

ны узлы 2, 4, 5, 8 типов. Узлы 3, 4 типа включены в одну группу «4 тип» - как интрамуральные. При наличии множественной миомы – ориентировались на доминантный узел. С узлом «2 типа» (субмукозно-интерстициальным) среди исследуемых было 30 (37%) женщин; с узлом «4 типа» (интерстициальным) – 28 (34,6%); «5 тип» (субсерозно-интерстициальный) узла – у 15 (18,5%); с «8 типом» (в нашем случае- с перешеечным расположением узла) – 8 (9,9%). Локализация узлов в группах с разным типом микроциркуляции кожи достоверно не отличалась (табл.3.18).

Таблица 3.18. Локализация доминантного узла в зависимости от типа микроциркуляции до ЭМА.

Классификация миомы матки по FIGO 2011г	Типы микроциркуляции						$\chi^2$	p
	гипоемический		мезоемический		гиперемический			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
2 тип (интрамуральная, в полость матки до 50%)	9	47,4	7	35,0	14	33,3	4,7	0,587
4 тип (интрамуральная миома)	5	26,3	9	45,0	14	33,3		
5 тип (субсерозно-интрамуральная, до 50% в брюшную полость)	3	15,8	4	20,0	8	19,1		
8 тип (перешеечный узел)	2	10,5	-	-	6	14,3		

*Примечание:* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); критерий  $\chi^2$ , p.

При рассмотрении вопроса о расположении узлов в зависимости от развившегося впоследствии разной степени тяжести ПЭС, мы отметили, что статистически значимое преобладание интрамурального расположения узла у пациенток I (44,4%) над III (6,7%) группой ( $p_{1-3}=0,023$ ) и II (36,7%) над III (6,7%) группой с пограничным  $p_{2-3}=0,074$  (табл.3.19). Это объясняет более мягкое течение ПЭС в сравнении с III группой [44]. Миома матки с субсерозно-интрамуральной локализацией узлов – 40% исследуемых в III группе встречалась чаще, чем 8,3% в I группе ( $p=0,021$ ). А к увеличению количества и длительности от 2 до 4 недель кровянистых выделений (один из факторов тяжести ПЭС) приводят миомы матки с субмукозно-интерстициальным расположением узлов, которые преобладали в III группе (40%) в совокупности с увеличением капиллярного кровотока, увеличе-

нием скорости эритроцитов (см. Приложение 1; рис.3.13).

Таблица 3.19. Локализация доминантного узла в обследуемых группах.

Классификация миомы матки по FIGO, 2011г	Степень ПЭС (постэмболизационный синдром)						$\chi^2$	p
	I группа (n=36)		II группа (n=30)		III группа (n=15)			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
2 тип (интрамурально-субмукозная, в полость матки до 50%)	16	44,4	8	26,7	6	40,0	15,08	0,02
4 тип (интрамуральная миома)	16	44,4	11	36,7	1	6,7		
5 тип (субсерозно-мышечная, до 50% в брюшную полость)	3	8,3	6	20,0	6	40,0		
8 тип (перешеечный узел)	1	2,8	5	16,7	2	13,3		

*Примечание:* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%); критерий  $\chi^2$ , p.

Несмотря на аналогичное расположение узлов в I группе (44,4%) кровянистые выделения из половых путей отсутствовали или были скудными 1-2 недели, что мы связываем со снижением притока крови в микроциркуляторное русло у пациенток после ЭМА (см. Приложение 1; рис.3.13).

### 3.6. Дыхательная проба.

Для исследования адаптационных резервов системы микроциркуляции, оценки функционального состояния кровотока применяют функциональные пробы. Одной из них является высокоинформативная дыхательная проба, характеризующая нейрогенную регуляцию. Эту пробу впервые описали В. Bolton с соавторами в 1936 году, объяснившие, что при глубоком и быстром вдохе запускается вазомоторный рефлекс, вызывающий спазм артериол и кратковременное уменьшение кожного кровотока у людей [121].

Анализ состояния МЦ русла (табл.3.20; табл.3.21) в покое и во время проведения дыхательной пробы до и после эмболизации маточных артерий выявил в I и

во II группах в послеоперационном периоде снижение перфузии (ПМ ↓, δ ↓), что свидетельствовало о снижении компенсаторных возможностей микроциркуляторного русла [32].

Таблица 3.20. Параметры микроциркуляции у пациенток до и после ЭМА.

	I группа (n=36)	II группа (n=30)	III группа (n=15)	p1-2	p1-3	p2-3	pK-У
ПМ до ЭМА, пф.ед.	22,33 (12,98–24,03)	17,55 (10,38–9,15)	7,90 (5,40–15,60)	0,110	0,002	0,011	0,003
ПМ после ЭМА, пф.ед.	15,15 (8,14–18,33)	11,35 (8,78–14,40)	14,05 (11,13–19,45)	0,297	0,207	0,043	0,127
ПМ после –до ЭМА	-5,35 (-6,83... -4,50)	-3,90 (-7,13... -1,88)	+5,95 (+3,90... +8,13)	0,176	<0,001	<0,001	<0,001
Изменения показателя, %	-47,4%	-54,6%	+43,8%				
p парн	<0,001	0,006	0,002				

*Примечание.* ПМ- показатель микроциркуляции. Данные представлены в виде медиан и межквартилей. Результаты статистически значимы при  $p < 0,05$ .

У пациенток III группы отмечено увеличение перфузии (ПМ ↑, δ ↑) в микроциркуляторном русле после эмболизации сосудов матки (табл.3.20; табл.3.21). У женщин с тяжелым ПЭС выявлен патологический гиперемический тип микроциркуляции, характеризующийся снижением мышечного и нейrogenного тонуса и сопровождающегося ростом сердечных колебаний, приносящих в микроциркуляторное русло большой поток крови из артерий. Основным симптомом у пациенток в послеэмболизационном периоде в течение 1-2 суток явился болевой, выраженность которого оценивалась по визуально-аналоговой шкале ВАШ от 0 до 10 баллов. При болевом симптоме выделяются гистамин, кинины, которые вызывают вазодилатацию и повышение проницаемости сосудов. Отмечено увеличение температуры тела в группе с выраженным ПЭС выше  $38,1^{\circ}\text{C}$ , по сравнению с другими группами исследуемых. Повышение температуры тела также увеличивает пульсовую волну и повышает перфузию, т.е. происходит увеличение притока артериальной крови, что мы отмечаем при тяжелой степени ПЭС [32].

Таблица 3.21. Изменения СКО до и после ЭМА.

	I группа (n=36)	II группа (n=30)	III группа (n=15)	p1-2	p1-3	p2-3	pK-Y
СКО до ЭМА, $\delta$ , перф.ед.	1,70 (1,40–3,68)	1,25 (1,10–1,40)	3,35 (1,50–3,98)	<0,001	0,278	<0,001	<0,001
СКО после ЭМА, $\delta$ , перф.ед.	1,10 (0,90–1,28)	0,83 (0,70–1,13)	4,30 (2,15–4,65)	0,013	<0,001	<0,001	<0,001
SD после-до ЭМА	-0,50 (-2,48... -0,40)	-0,40 (-0,60... -0,20)	-0,70 (-0,33... -0,98)	0,004	<0,001	<0,001	<0,001
Измене-ния пока-зателя, %	-54,5%	-51,5%	+22,1%				
p парн	<0,001	0,003	0,013				

*Примечание.*  $\sigma$  – среднее квадратичное отклонение (СКО) отражает усредненную колебательность потока эритроцитов. Данные представлены в виде медиан и межквартилей. Результаты статистически значимы при  $p < 0,05$ .

До оперативного лечения при исследовании МЦР с дыхательной пробой у пациенток I и II групп показатель микроциркуляции (ПМ) составил 22,33 перф.ед. и 17,55 перф.ед. соответственно, а у III группы ПМ составил 7,90 перф.единиц, что в почти в 2,5 раза ниже (табл.3.20).

Снижение СКО (табл.3.21) в I и II группах статистически значимо и свидетельствует об угнетении активных вазомоторных механизмов модуляции кровотока и преобладании тонических симпатических влияний. Увеличение СКО в III группе на 22,1% связано с повышением амплитуды сердечного ритма, тем самым увеличивается приток эритроцитов по артериям в артериолы.

Таблица 3.22. Динамика изменений коэффициента вариации.

	I группа (n=36)	II группа (n=30)	III группа (n=15)	p1-2	p1-3	p2-3	pK-Y
$K_V$ до ЭМА	14,51 (10,15–17,98)	7,66 (6,62–10,46)	25,37 (21,13–35,83)	0,004	<0,001	<0,001	<0,001
$K_V$ после ЭМА	7,23 (6,53–14,94)	7,98 (4,57–13,87)	19,96 (13,18–29,30)	0,475	<0,001	<0,001	<0,001
$K_V$ после-до ЭМА	-2,32 (-8,87... +0,71)	-0,83 (-2,77... +2,12)	-7,97 (-17,19... +0,03)	0,101	0,111	0,019	0,033
Измене-ния пока-зателя, %	-100,8%	+4,1%	-27,1%				
p парн	0,004	0,478	0,034				

*Примечание.*  $K_v$  – коэффициент вариации. Данные представлены в виде медиан и межквартилей. Результаты статистически значимы при  $p < 0,05$ .

Коэффициент вариации в покое после операции снижается в I и III группах в сравнении с периодом до ЭМА, что означает ухудшение состояния микроциркуляторного русла (табл.3.22). При чем в I группе снижение статистически значимо и более выражено, чем в группе с тяжелым течением ПЭС, где отмечается увеличение М. У женщин I и II групп установлено достоверное снижение показателей СКО и  $K_v\%$  в I и III группах, что свидетельствует о нарушении вегетативной регуляции сосудистого тонуса.

Таблица 3.23. Показатели индекса дыхательной пробы (ИДП).

	I группа (n=36)	II группа (n=30)	III группа (n=15)	p1-2	p1-3	p2-3	pK-Y
ИДП% до ЭМА	46,58 (33,47–60,8)	44,78 (36,31–50,50)	64,88 (44,72–76,53)	0,797	0,024	0,018	0,043
ИДП% после ЭМА	28,40 (19,95–47,18)	32,50 (25,57–43,49)	33,22 (21,65–47,65)	0,315	0,886	0,666	0,618
ИДП% после- до ЭМА	-14,04 (-17,32... -11,40)	-14,00 (-16,56... -8,14)	-27,94 (-31,94... -22,96)	0,536	<0,001	<0,001	<0,001
Измене- ния по- казате- ля, %	-64,0%	-37,8%	-95,3%				
p парн	<0,001	<0,001	0,002				

*Примечание.* ИДП – индекс дыхательной пробы. Данные представлены в виде медиан и межквартилей. Результаты статистически значимы при  $p < 0,05$ .

ИДП – процент снижения кровотока (вазоконстрикция или активация адренергического звена) в ответ на глубокий вдох. Во всех группах статистически значимо снижение ИДП после ЭМА (табл.3.23).

### 3.7. Окклюзионная проба.

С помощью окклюзионной пробы, как самой приближенной к процедуре ЭМА, нам удалось изучить функциональные возможности и регуляцию микроциркуляции, резерв капиллярного кровотока, реактивность гладкомышечных клеток прекапиллярного звена [2, 35, 45].

В межгрупповом рассмотрении данные ПМ исх. во время проведения окк-

люзионной пробы до и после ЭМА значимо не отличались [45]. Однако, в I и во II группе до и после ЭМА - ПМ исх. снизился, а в III группе - увеличился ( $p < 0,05$ ). При рассмотрении изменений уровня «биологического нуля» ПМ min. отмечается, что до ЭМА в III группе он был наименьшим и составил 1,12 пф.ед., а после ЭМА увеличился до 2,13 пф.ед. (табл.3.24).

Таблица 3.24. Показатели микроциркуляции при окклюзионной пробе у пациенток с миомой матки до и после лечения методом ЭМА.

	I группа (n=36)	II группа (n=30)	III группа (n=15)	p1-2	p1-3	p2-3	p anova
ПМ исх., пф.ед., до ЭМА	19,18±7,26	21,95±9,77	14,14±9,63	0,492	0,222	0,048	0,022
ПМ исх., пф.ед., после ЭМА	15,06±6,59*	16,82±11,72*	18,67±9,81*	0,846	0,489	0,924	0,438
ПМ min., пф.ед., до ЭМА	1,59±0,66	2,14±1,10	1,12±0,71	0,061	0,109	0,002	0,001
ПМ min., пф.ед., после ЭМА	1,92±0,90*	1,30±0,70*	2,13±1,19*	0,008	0,895	0,063	0,005
ПМ восст., пф.ед., до ЭМА	23,14±8,31	21,81±9,01	14,05±9,27	0,901	0,009	0,037	0,004
ПМ восст., пф.ед., после ЭМА	16,77±8,69*	17,29±10,79*	20,45±10,61*	0,995	0,564	0,727	0,469

*Примечание:* Данные представлены в виде среднего значения M и стандартного отклонения СКО. \* - статистически значимы различия показателей в одной группе до и после ЭМА при  $p < 0,05$  (критерий Вилкоксона).

Благодаря показателю СКО ( $\sigma$ ) мы можем охарактеризовать состояние микроциркуляции и сохранность механизмов ее регуляции. До ЭМА у пациенток СКО I группы составило 10,38±3,72 пф.ед.; II группы - 9,87±3,34 пф.ед.; III группы - 7,32±4,54 пф.ед. После ЭМА отмечается увеличение СКО ( $\sigma$ ) у пациенток с тяжелым ПЭС, т.е. сниженным механизмами модуляции кровотока до ЭМА развился наиболее тяжелой степени ПЭС (табл.3.25).

Таблица 3.25. Динамика показателей микроциркуляции до и после ЭМА при окклюзионной пробе.

	I группа (n=36)	II группа (n=30)	III группа (n=15)	p1-2	p1-3	p2-3	p anova
$\sigma$ (СКО) до ЭМА, пф.ед	10,38±3,72	9,87±3,34	7,32±4,54	0,916	0,088	0,182	0,031
$\sigma$ (СКО) после ЭМА	7,85±3,68*	8,70±4,51	11,64±4,93*	0,788	0,041	0,176	0,017
$K_v$ до ЭМА	80,02±14,43	73,10±16,11	64,93±8,41	0,203	<0,001	0,088	0,003
$K_v$ после ЭМА	77,07±15,03	71,60±13,11	77,76±12,55*	0,314	0,998	0,351	0,212
РКК % до ЭМА	175,17±41,00	143,87±37,58	202,66±71,96	0,006	0,440	0,024	<0,001
РКК % после ЭМА	218,86±73,76*	245,70±111,02*	248,38±95,36*	0,595	0,639	1,000	0,414
T1/2, в сек. до ЭМА	14,03±14,16	11,12±9,56	10,43±12,62	0,690	0,753	0,997	0,519
T1/2, в сек. после ЭМА	14,95±13,97	19,45±16,19	15,97±5,27	0,551	0,974	0,639	0,409
$\alpha$ , угол альфа до ЭМА	61,83±11,29	55,95±11,51	41,45±11,32	0,118	<0,001	0,001	<0,001
$\alpha$ , угол альфа после ЭМА	61,10±12,67	63,15±8,34*	63,24±7,24*	0,816	0,833	1,000	0,670

*Примечание:* Данные представлены в виде среднего значения М и стандартного отклонения СКО. \* - статистически значимы различия показателей в одной группе до и после ЭМА при  $p < 0,05$  (критерий Вилкоксона).

Снижение  $K_v$  в I и во II группах после ЭМА на 4% и 2% соответственно указывает на угнетение вазомоторной активности микрососудов. В III группе увеличение  $K_v$  на 20% статистически значимо ( $p < 0,001$ ), что характеризует обратное, т.е. нарастание как активных (приток) так и пассивных (отток) механизмов модуляции тканевого кровотока [4, 33, 35].

Время полувосстановления кровотока (T1/2) характеризует реактивность микрососудов (гладкомышечных клеток) прекапиллярного звена [2]. Согласно литературным данным, показатель T1/2 у здоровых лиц в ходе проведения окклюзионной пробы достигает 25-40 с. Увеличение T1/2 свидетельствует о сниженной реактивности микрососудов прекапиллярного звена, т.е. более медленная нормализация кровотока (табл.3.25).

Параметр РКК, регистрируемый после трехминутной окклюзии, характеризует степень сохранности NO-синтазного механизма вазодилатации и составляет в норме, по мнению различных авторов, около 200% [32, 35]. В нашем исследова-

нии статистически значимо в каждой группе до и после ЭМА происходит увеличение РКК ( $p < 0,05$ ): в I группе - с 175,17 до 218,86% (на 25%); во II группе – с 143,87 до 245,70% (на 71%); в III – с 202,66 до 248,38% (на 23%). РКК показывает прирост тканевого кровотока при отмене окклюзии плечевой артерии к исходному состоянию [45]. Увеличение РКК происходит при увеличении притока крови в микроциркуляторном русле и явлениях стаза и застоя в венах [2, 35].

### **3.8. Регуляторные механизмы системы микроциркуляции.**

Благодаря неинвазивной методике ЛДФ, спектральному анализу кровотока стало возможным изучить регуляторные факторы, контролирующие гемодинамику. Дальнейшее изучение и понимание механизмов развития степени тяжести ПЭС с целью разработки своевременного лечения проявлений и улучшения переносимости процедуры, особенно при тяжелой степени. При увеличении процессов метаболизма необходима активация кровотока. С помощью метода ЛДФ мы проводили анализ оценки системы МЦ у пациенток до и после ЭМА [33, 35, 48, 196].

При исследовании методом ЛДФ оценивается тканевой кровотоки от минимального при пережатии манжеты до максимального значения в период реактивной гиперемии с использованием функциональной окклюзионной пробы, с помощью которой выявляется состояние механизмов регуляции тканевого кровотока [32, 33, 35, 48]. Существуют активные (эндотелиальные, нейрогенные и миогенные) и пассивные (кардиальные и дыхательные) механизмы регуляции микроциркуляции. Оценить микрососудистый тонус возможно при помощи вейвлет-преобразования, применив амплитудно-частотный анализ колебаний кровотока (вазомоций) [4, 33, 35].

С помощью ОП по стандартной методике и вейвлет-преобразования, мы оценивали реактивность гладкомышечных клеток прекапиллярного звена микроциркуляторного русла, изучили регуляцию микроциркуляции [2, 30, 33, 35, 48].

В различных диапазонах частот оценивали амплитудные показатели, отражающие активные механизмы МЦ: выраженность эндотелиальной ( $A_{\text{э}} - 0,019-0,021$  Гц), нейрогенной ( $A_{\text{н}} - 0,041-0,045$  Гц) и миогенной ( $A_{\text{м}} - 0,135-0,145$  Гц)

функции микрососудов (рис.3.15). Пассивные факторы регуляции представлены показателями венозного оттока, вызываемого дыхательными экскурсиями ( $A_d - 0,402-0,448$  Гц) и пульсовым кровотоком ( $A_c - 1,211-1,308$  Гц).

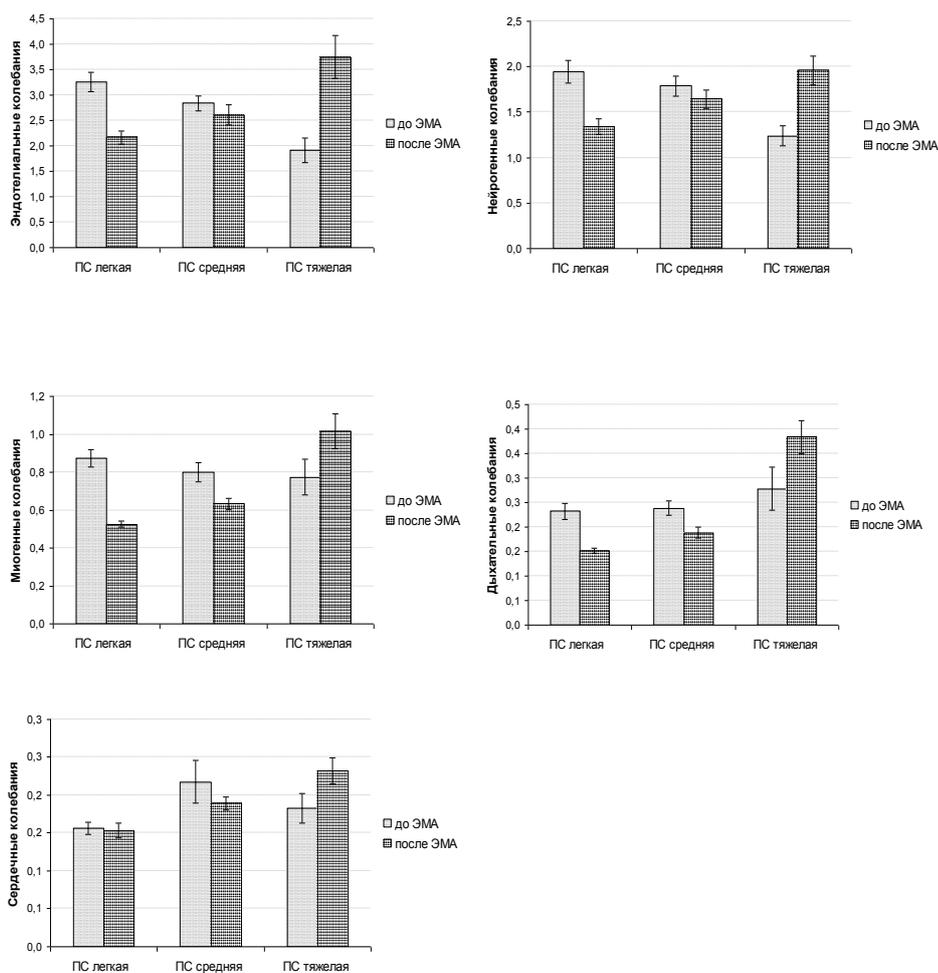


Рисунок 3.15. Динамика изменения показателей ритмических колебаний.

*Примечание:* Данные представлены в виде среднего значения  $M$  в пф.ед.

Эндотелиальные колебания ( $A_d$ ) до ЭМА были статистически значимо наибольшими у пациенток в I группе и составили  $3,26 \pm 1,10$  пф.ед., а наименьшими были в III группе  $1,91 \pm 0,94$  пф.ед. ( $p$  anova  $< 0,001$ ). При проведении ОП в момент

пережатия манжетой происходит уменьшение диаметра сосудов. Возрастают сдвиговые влияния на сосудистую стенку, что вызывает выброс вазодилатора NO эндотелием сосудов и снижает гипоксию тканей [154]. После ЭМА показатели Аэ увеличились от минимального значения в I группе до максимального в III группе ( $p_{anova} < 0,001$ ), т.е. имели обратный рост (рис.3.5.). При чем статистически значимо, в I группе Аэ уменьшились на 33%, а в III группе выросли на 96% ( $p < 0,001$ ). Показатели Аэ и Ам в каждой группе после ЭМА имели одинаковую тенденцию к снижению или увеличению. Эти активные факторы регуляции кровотока зависят друг от друга: уменьшение диаметра сосудов вследствие повышения миогенного тонуса прекапилляров, например, у пациенток III группы после ЭМА на 31% ( $p < 0,05$ ), способствует увеличению Аэ. Нейрогенные колебания (Ан) статистически значимо имели тенденцию до ЭМА к уменьшению от I группы к III группе, после ЭМА – наоборот ( $p < 0,05$ ). При сравнении динамики изменений в каждой группе до и после ЭМА статистически значимо в I и II группе исследуемых отмечалось уменьшение на 31% и 8% соответственно, а в III – увеличение на 59% ( $p < 0,05$ ) [35, 48]. Одним из механизмов развития гиперемии и увеличения показателя шунтирования (ПШ) является симпатическая вазодилатация. Во всех трех группах отмечается статистически не значимое увеличение ПШ после ЭМА: в I группе – на 12%, во II группе – на 14%, в III группе – на 10% [2, 33, 35, 183]. Происходит рост амплитуды дыхательной волны (Ад) на ЛДФ-грамме у исследуемых III группы на 38% и сердечных колебаний (Ас) на 27% ( $p < 0,001$ ) при одновременном увеличении показателя микроциркуляции с 14,4 до 18,6 пф.ед. ( $p < 0,05$ ), что наблюдается при воспалении и при появлении застойных явлений в МЦ (рис.3.15).

Общую мощность спектра определяли, как сумму квадратов показателей амплитуд ритмических составляющих:  $M = Aэ^2 + Ан^2 + Ам^2 + Ад^2 + Ас^2$ , а вклад отдельных ритмических составляющих в процентном отношении рассчитывали по следующей формуле:  $A^2/M \times 100\%$  [4, 33, 35, 48].

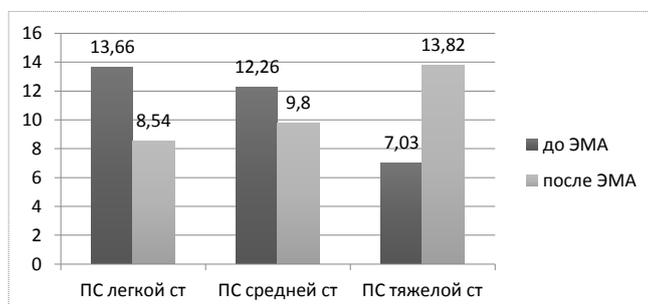


Рисунок 3.16. Общая мощность спектра флаксмоций при окклюзионной пробе у пациенток с миомой матки до и после ЭМА.

*Примечание:* Данные представлены в пф.ед. в виде медиан; уровень значимости по непараметрическому дисперсионному анализу Краскела-Уоллиса ( $p_{к.у} \leq 0,001$ ).

При анализе общей мощности спектра выявлено статистически значимое наименьшее значение в III группе по сравнению с I и II группами до проведения лечения миомы матки методом ЭМА ( $p_{к-у} < 0,001$ ). Так как в III группе до ЭМА преобладали пациентки с гипоемическим типом кровообращения, а после ЭМА – гиперемический патологическим типом. В раннем послеэмболизационном периоде происходит уменьшение общей мощности спектра у пациенток с легкой и средней степенью ПЭС, а в группе с тяжелой степенью - статистически значимое увеличение почти в 2 раза ( $p < 0,001$ ). Для сохранения нормальной функции микроциркуляции в условиях изменения метаболических потребностей организма при развитии тяжелой степени ПЭС (выраженные боли, повышение температуры, воспалительная реакция, интоксикация) происходит увеличение микроциркуляции и ее регуляции, в которую входят активные и пассивные компоненты с увеличенной амплитудой (рис.3.16).

Представленные в табл.3.26 данные свидетельствуют, что в процентном содержании наибольшее значение имеют эндотелиальные (61,2-73,93%), нейрогенные (21,02-27,82%) флаксмоции во всех трех группах до и после ЭМА [48]. В III группе исследуемых до ЭМА миогенные флаксмоции составили 11,64%; после ЭМА снизились до 4,41% ( $p < 0,05$ ) и приблизились к значениям I и II групп (табл.3.26).

Таблица 3.26. Общая мощность спектра М (пф.ед.) и вклад каждой составляющей до и после ЭМА в процентном отношении (%).

	I группа (n=36)	II группа (n=30)	III группа (n=15)	p1-2	p1-3	p2-3	p K-Y
М до ЭМА	13,66 (9,47–22,07)	12,26 (7,65–20,84)	7,03 (2,15–10,61)	0,268	0,001	0,002	0,001
М после ЭМА	8,54 (5,05–9,70)*	9,80 (6,91–15,83)	13,82 (10,37–35,99)*	0,062	<0,001	0,021	<0,001
Аэ% до ЭМА	70,34 (66,75–73,85)	66,16 (55,19–76,07)	61,20 (58,80–66,18)	0,119	<0,001	0,170	0,003
Аэ% после ЭМА	67,50 (64,33–69,62)	62,81 (57,99–74,47)	73,93 (68,19–75,70)*	0,321	0,057	0,092	0,107
Ан% до ЭМА	23,02 (20,46–27,12)	27,33 (21,04–31,52)	27,64 (19,43–34,33)	0,023	0,079	0,866	0,046
Ан% после ЭМА	27,82 (23,88–30,14)	25,18 (22,17–35,15)	21,02 (18,78–21,98)*	0,949	0,024	0,002	0,015
Ам% до ЭМА	4,11 (3,45–6,38)	5,61 (2,25–6,83)	11,64 (4,70–12,52)	0,918	0,007	0,025	0,025
Ам% после ЭМА	3,68 (2,30–5,98)	3,54 (2,55–5,84)	4,41 (3,24–12,41)*	0,738	0,321	0,155	0,399
Ад% до ЭМА	0,36 (0,19–0,55)	0,52 (0,22–0,78)	0,86 (0,53–2,53)	0,035	<0,001	0,003	<0,001
Ад% после ЭМА	0,33 (0,25–0,41)	0,32 (0,18–0,74)	0,87 (0,64–0,97)	0,918	0,002	0,008	0,007
Ас% до ЭМА	0,15 (0,12–0,18)	0,27 (0,12–0,35)	0,61 (0,34–0,75)	0,004	<0,001	0,002	<0,001
Ас% после ЭМА	0,27 (0,20–0,69)*	0,39 (0,20–0,61)	0,25 (0,17–0,47)*	0,520	0,664	0,312	0,597

*Примечание:* Аэ, Ан, Ам, Ад, Ас — амплитуды флуксуций эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и сердечного (пульсового) частотных диапазонов. Данные представлены в виде медиан и межквартильного размаха, оценка результатов по критерию Манна-Уитни-Вилкоксона, уровень значимости по непараметрическому дисперсионному анализу Краскела-Уоллиса ( $p_{K-Y}$ );

\* - статистически значимы различия показателей в одной группе до и после ЭМА при  $p < 0,05$  (критерий Вилкоксона).

Однако только в III группе мы наблюдаем статистически значимое увеличение вклада эндотелиальной составляющей и уменьшение пульсовых флуксуций после ЭМА. Это значит, что основную функцию обеспечения кровенаполнения МЦР на себя взял эндотелиальный фактор, и частично дыхательный. В I и во II группах на фоне снижения общей мощности спектра (в I – статистический значимо при  $p < 0,001$ ) вся регуляция МЦ после ЭМА осуществлялась за счет активных

(Аэ и Аи) и пассивных составляющих, несмотря на некоторое их угнетение (табл.3.26). В группе с тяжелой степенью течения ПЭС вклад всех составляющих статистически значимо уменьшился (нейрогенный, миогенный, пульсовой), кроме дыхательных флаксмаций, а эндотелиальный увеличился ( $p < 0,05$ ). У пациенток I группы статистически значимо ( $p < 0,001$ ) и во II группе отмечается увеличение процентного значения пульсовой волны после ЭМА, участвующей в регуляции обменных процессов в капиллярах [4, 35].

При рассмотрении индекса удельного потребления кислорода (UI) в ткани нами замечено, что до ЭМА значимых отличий в группах не было. Однако, после эмболии сосудов миомы матки в группе с тяжелым течением ПЭС значительно возросла потребность тканей в кислороде (рис.3.16).

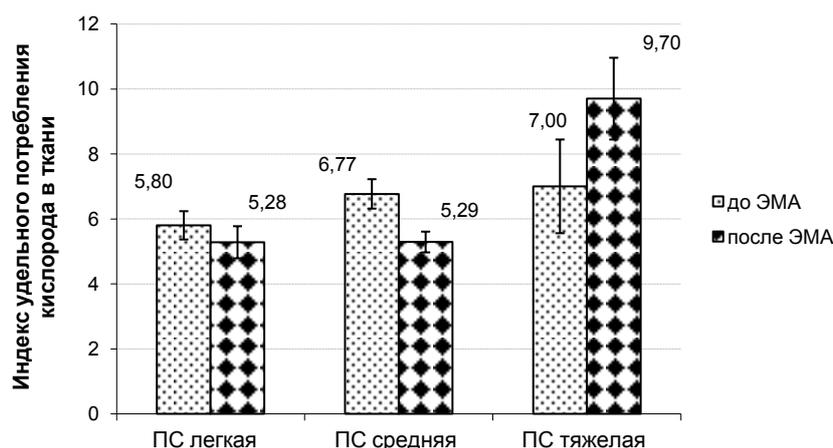


Рисунок 3.16. Индекс удельного потребления кислорода в ткани, отн.ед.

### 3.9. Эффективность ЭМА в целом и отдаленные результаты

ЭМА является эффективным методом лечения миомы матки [144, 178]. В ходе нашего исследования в настоящее время нам стали известны результаты лечения ЭМА через 3,6,12 месяцев (табл.3.27).

Таблица 3.27. Размеры узла (при множественной миоме – доминантного).

	Mean±SD
Размеры узла до ЭМА, мм	55,80±18,60
Размеры узла через 3 месяца после ЭМА, мм	45,49±17,60
Размеры узла через 6 месяцев после ЭМА, мм	34,22±16,28
Размеры узла через 12 месяцев после ЭМА, мм	30,04±16,89
p до - 3 мес	<0,001
p 3 мес - 6 мес	<0,001
p 6 мес-12 мес	<0,001

Оценка эффективности лечения проводилась по данным ультразвукового исследования, по которому в сравнении с УЗИ до лечения описывались размеры матки, узлов, и кровотоков в узлах; а также пациенткам осуществлялся гинекологический осмотр при очном приеме и анализ жалоб (табл. 3.28). Часть пациенток из-за дальности места жительства присылали данные УЗИ, осмотра гинеколога и описывали жалобы по электронной почте или по телефону (вайбер, ватсап).

Таблица 3.28. Размеры матки в динамике.

	Mean±SD
Размеры матки до ЭМА, недель	11,23±2,29
Размеры матки через 3 месяца после ЭМА, недель	9,23±2,11
Размеры матки через 6 месяцев после ЭМА, недель	8,22±1,90
Размеры матки через 12 месяцев после ЭМА, недель	7,38±1,77
p до - 3 мес	<0,001
p 3 мес - 6 мес	<0,001
p 6 мес-12 мес	<0,001

Лечение методом ЭМА показало хорошую клиническую эффективность у пациенток, настаивающих на сохранении матки. Основной симптом менометрорагии регрессировал через 6 месяцев у 93%, через 12 месяцев – у 95%; не жалуются на боли 95% (табл.3.29).

Таблица 3.29. Жалобы пациенток в динамике.

Анализ жалоб до и после лечения.	до ЭМА		спустя 6 мес		p
	абс	%	абс	%	
Мено-метрорагии	79	98%	6	7%	<0,001
Боли	21	26%	4	5%	0,001
Сдавление соседних органов	8	10%	1	1%	0,039
Учащенное мочеиспускание	6	7%	0	0%	0,031
Запоры	5	6%	0	0%	0,063

Примечание: Статистическую значимость отличий определяли по критерию знаков (качественный признак).

Что касается размеров миоматозных узлов, то через 6 месяцев они уменьшились на 40%, а к 12 месяцам - до 45% (рис.3.18).

Отсутствие эффекта в виде васкуляризации и роста узла отмечено у 3,7% больных. Беременность (непланируемая) наступила у 10% женщин, которые не использовали контрацепцию, так как до ЭМА не беременели некоторое время; остальные женщины используют контрацепцию.

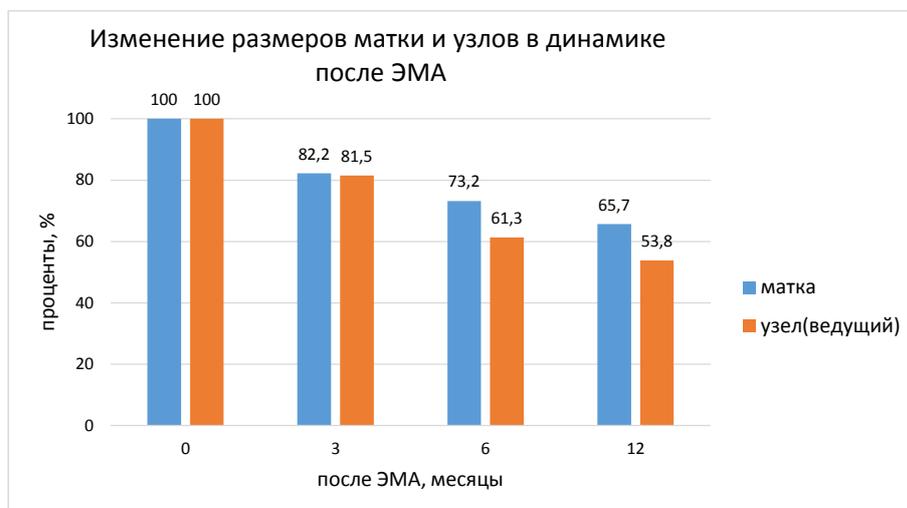


Рисунок 3.18. Изменение размеров матки и доминантного узла.

Оперативное лечение (миомэктомия) потребовалось 3 пациенткам через 1-1,5 года. Им всем выполнена миомэктомия с сохранением матки, так как планировалась беременность. Первая пациентка с множественной миомой матки с крупным доминантным узлом: после ЭМА доминантный узел 96 мм уменьшился в 2 раза в течении года до 48 мм; через 1,5 года отмечен по УЗИ вновь хороший кровоток и рост узла до 95 мм, выполнена лапаротомия. Вторая и третья пациентки с одиночным узлом; через год после предварительного уменьшения узла - отмечен рост; выполнена лапароскопическая миомэктомия; узлы: 50 мм и 78 мм. Одной пациентке выполнена гистерорезектоскопия через 7 месяцев после ЭМА в связи с самопроизвольной экспульсией миоматозного узла. Одной пациентке выполнена лапароскопическая ампутация матки в связи с сохранением менометроррагий, приводящих к анемии, у нее было сочетание множественной миомы матки с аде-

номиозом.

У другой пациентки в течении 3 месяцев отмечались скудные менструации по 1 дню, которые через 6 месяцев стали нормальными.

7 пациенткам выполнено прерывание беременности малых сроков, так как они были старше 40 лет и беременность не планировали, им предложены методы контрацепции. У 2 пациенток были неразвивающиеся беременности, планов на роды у них не было.

Одна пациентка, 38 лет, с бесплодием, после ЭМА отмечено уменьшение узла с 45 мм до 27 мм, планировала беременность: первая беременность – неразвивающаяся в 7 недель, вторая – закончилась срочными самопроизвольными родами, беременность протекала без особенностей. Вторая пациентка – срочные роды путем Кесарева сечения. Всего из исследуемых – 2 родов.

#### ГЛАВА 4. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ПОСТЭМБОЛИЗАЦИОННОГО СИНДРОМА

Проведенное сравнение групп больных с развившимся в последующем ПЭС различной степени тяжести выявило статистически значимые отличия в некоторых антропометрических характеристиках, а также показателях микрокровотока до вмешательства. Это послужило основанием для разработки прогностических моделей оценки тяжести ПЭС. Клинически наиболее важно дифференцировать женщин с тяжелой формой ПЭС. Поэтому задачей номер один для нас было найти прогностические критерии именно для этой категории больных.

В качестве математической модели была выбрана логистическая регрессия. Её преимуществом является удобная интерпретация вошедших в уравнение факторов риска — предикторов — в виде отношения шансов (ОШ), вычисляемых как экспоненциальные коэффициенты регрессии. Для предиктора с положительным коэффициентом регрессии ОШ получается больше 1, и такой признак трактуется как фактор риска. Причем степень влияния признака на исход определяется показателем ОШ (во сколько раз больше шансы исхода при увеличении данного признака на единицу). Вошедшие в модель признаки с отрицательным коэффициентом регрессии и соответственно ОШ меньше 1 трактуются как протективные.

Логистические регрессии строили пошаговым способом по алгоритму Вальда в среде статпакета SPSS. По результатам моделирования приведены в таблицах с параметрами модели (регрессионными коэффициентами и их ошибками), статистикой Вальда, отношением шансов и его 95% доверительным интервалом (95%ДИ), а также достигнутым уровнем значимости «р».

Для оценки качества полученных моделей рассчитывались показатели чувствительности и специфичности и выполнялся ROC-анализ. Как известно, ROC-кривая (англ. *receiver operating characteristic*, кривая операционной характеристики текста) это график, позволяющий оценить качество бинарной классификации. ROC-кривая отображает соотношение между долей верных положительных классификаций от общего числа положительных значений с долей ошибочных поло-

жительных классификаций от общего числа отрицательных значений при варьировании точки разделения (cut off).

Идеальная ROC-кривая проходит через верхний левый угол, в этом случае доля истинно положительных случаев составляет 100%, а доля ложно положительных результатов равна 0%. Поэтому, чем ближе ROC-кривая к верхнему левому углу, тем лучше тестируемая модель способна предсказать тяжелое течение ПЭС. Наоборот, чем ближе ROC-кривая расположена к диагонали, тем менее эффективна модель. Диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, т.е. полной неразличимости двух классов (степеней тяжести ПЭС в нашем случае). Количественную характеристику ROC-кривой даёт показатель AUC (*Area under curve*) — площадь под графиком ROC-кривой. AUC в диапазоне 0,5–0,6 характеризует качество классификации как очень низкое; 0,6–0,7 как низкое; 0,7–0,8 как неплохое; 0,8–0,9 как хорошее; а свыше 0,9 как очень хорошие.

При построении ROC-кривой в качестве точек разделения рассматривается совокупность средних значений из пар изучаемого признака, предварительно упорядоченного по возрастанию (если, чем больше значение признака, тем больше вероятность тяжелой степени ПЭС) По итогам математического моделирования и разработки различных классификаторов в работе приведены значения чувствительности и специфичности для точек разделения, в которых их суммы максимальны, а разности минимальны.

В работе приведены ROC-кривые не только для моделей логистической регрессии, но и для отдельных предикторов, вошедших в модель. Это позволяет увидеть преимущества многомерного подхода над одномерным.

#### **4.1. Прогностические критерии ПЭС (одномерные прогностические модели).**

Установлено, что у женщин с исходно низким кожным микрокровоотоком ПМ (7,90 пф. ед.) и высокой вариабельностью перфузии СКО (3,35 пф. ед.) после эмболизации развивается тяжелая степень ПЭС (табл. 4.1). Амплитудно-частотный спектр колебаний кровотока в покое не имеет диагностического значения, а при проведении ОП эндотелиальные и нейрогенные составляющие (актив-

ные механизмы микроциркуляции, связанные с притоком крови) могут быть предикторами тяжелого ПЭС. В частности, UVLF-колебания в ОП (эндотелиальные) в III группе исследуемых составили 1,76 пф. ед., что значительно ниже значений I группы (3,15 пф. ед.;  $p_{1-3} < 0,001$ ) и II группы (2,76 пф. ед.;  $p_{2-3} = 0,002$ ); и VLF-колебания в ОП (нейрогенные) в группе с тяжелым ПЭС ниже, чем в группах с легким ( $p_{1-3} = 0,001$ ) и средним ( $p_{2-3} = 0,006$ ) течением ПЭС [49].

Таблица 4.1. Антропометрические данные пациенток и параметры микроциркуляции в покое и при окклюзионной пробе до проведения ЭМА по группам ПЭС.

	I группа (n=36)	II группа (n=30)	III группа (n=15)	$p_{1-2}$	$p_{1-3}$	$p_{2-3}$	$p$ ANOVA
Возраст, лет*	39,72 ± 6,47	42,10 ± 5,70	35,07 ± 5,74	0,310	0,048	0,002	0,002
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	26,24 ± 3,41	27,86 ± 6,39	23,34 ± 3,14	0,515	0,020	0,008	0,013
<i>Показатели микроциркуляции в покое без проб</i>							
ПМ, пф. ед.	22,33 (12,98–4,03)	17,55 (10,38–19,15)	7,90 (5,40–15,60)	0,110	0,002	0,011	0,003
σ (СКО), пф. ед.	1,70 (1,40–3,68)	1,25 (1,10–1,40)	3,35 (1,50–3,98)	<0,001	0,278	<0,001	<0,001
VLF, пф. ед.	0,98 (0,57–1,02)	0,58 (0,31–0,74)	0,62 (0,52–0,74)	<0,001	0,005	0,268	<0,001
LF, пф. ед.	0,54 (0,45–0,81)	0,42 (0,28–0,69)	0,42 (0,38–0,54)	0,037	0,054	0,791	0,053
HF, пф. ед.	0,17 (0,14–0,19)	0,16 (0,13–0,22)	0,16 (0,14–0,17)	0,583	0,448	0,837	0,729
SF, пф. ед.	0,15 (0,14–0,24)	0,22 (0,13–0,37)	0,17 (0,14–0,26)	0,017	0,279	0,242	0,047
I в покое	9,45 (4,67–12,25)	10,93 (8,96–19,47)	3,88 (2,61–4,88)	0,017	<0,001	<0,001	<0,001
Rc в покое	0,19 (0,10–0,27)	0,38 (0,24–0,47)	0,18 (0,08–0,21)	<0,001	0,489	<0,001	<0,001
<i>Показатели кровотока в окклюзионной пробе (ОП)</i>							
ПМ в ОП, пф. ед.	15,00 (6,95–7,03)	12,55 (9,05–1,98)	14,80 (3,60–7,50)	0,567	0,166	0,097	0,220
δ (СКО) в ОП	11,40 (7,55–3,63)	10,25 (7,73–2,25)	8,30 (2,60–9,40)	0,463	0,042	0,089	0,097
РКК, % в ОП	166,21 (139,95–219,05)	136,31 (128,33–174,04)	220,09 (134,40–245,11)	0,008	0,414	0,013	0,008
Угол α в	65,89	50,22	41,11	0,051	<0,001	<0,001	<0,001

ОП	(54,19–9,27)	(48,35–5,73)	(34,92–8,22)				
UVLF в ОП, пф. ед.	3,15 (2,63–3,72)	2,76 (2,29–3,74)	1,76 (1,21–2,65)	0,241	<0,001	0,002	<0,001
VLF в ОП	1,75 (1,46–2,61)	1,75 (1,23–2,41)	1,33 (0,81–1,64)	0,312	0,001	0,006	0,003
LF в ОП	0,78 (0,63–1,13)	0,95 (0,46–1,01)	1,00 (0,32–1,09)	0,279	0,282	0,981	0,432
HF в ОП	0,23 (0,13–0,32)	0,23 (0,17–0,32)	0,27 (0,12–0,44)	0,588	0,694	0,923	0,843
CF в ОП	0,15 (0,13–0,19)	0,16 (0,11–0,24)	0,16 (0,12–0,23)	0,380	0,413	0,904	0,592
I в ОП	5,90 (4,33–7,28)	7,77 (4,68–8,42)	4,68 (1,82–9,20)	0,039	0,942	0,253	0,125
Rc в ОП	0,04 (0,03–0,04)	0,04 (0,03–0,07)	0,06 (0,05–0,09)	0,124	<0,001	0,004	<0,001

Примечание: \* — данные представлены в виде  $M \pm SKO$ , в остальных случаях — в виде медианы и межквартильного размаха.

Выявленные статистически значимые различия в антропометрических характеристиках (возраст, ИМТ), а также показателях кожного микрокровотока (ПМ в покое, SKO в покое, РКК в ОП, угол  $\alpha$  в ОП, UVLF в ОП, VLF в ОП, Rc в ОП) до вмешательства послужили основой для выявления наиболее существенных факторов риска и предикторов (табл.4.1.). Математическим инструментом для оценки степени влияния изучаемых протективных факторов на ПЭС была логистическая регрессия. Прогнозирование риска развития тяжелой формы ПЭС по сравнению с легкой или средней степенью тяжести осуществляли, не разделяя последние две категории. На первом этапе были построены одномерные модели для основных показателей кровотока методом принудительного включения предикторов (табл.4.2.).

Таблица 4.2. Оценка прогностических способностей антропометрических показателей и особенности микроциркуляции для прогнозирования тяжелого ПЭС по данным одномерных логистических регрессий.

Предиктор в модели	ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
<i>Антропометрические показатели</i>		
Возраст, лет	0,87 (0,79–0,96)	0,005
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,77 (0,63–0,94)	0,010

<i>Показатели микроциркуляции в покое</i>		
ПМ, пф.ед.	0,83 (0,74–0,92)	0,001
СКО, $\delta$	1,70 (1,09–2,64)	0,019
VLF	0,38 (0,05–3,20)	0,375
LF	0,23 (0,02–3,16)	0,271
HF (шаг 0,1)*	0,50 (0,15–1,63)	0,248
CF	0,15 (0,00–20,14)	0,452
I	0,58 (0,42–0,80)	0,001
Rc (шаг 0,1)*	0,58 (0,35–0,96)	0,033
<i>Показатели микроциркуляции в окклюзионной пробе (ОП)</i>		
ПМ, пф. ед.	0,94 (0,86–1,03)	0,166
СКО, $\delta$	0,82 (0,71–0,96)	0,014
РКК, %	1,02 (1,00–1,03)	0,008
Угол $\alpha$	0,85 (0,78–0,93)	< 0,001
UVLF	0,23 (0,10–0,53)	0,001
VLF	0,14 (0,04–0,53)	0,004
LF	0,46 (0,07–3,18)	0,430
HF (шаг 0,1)*	1,41 (0,85–2,32)	0,179
CF	0,87 (0,00–183,07)	0,959
I	1,07 (0,91–1,26)	0,422
Rc** (шаг 0,01)	1,68 (1,27–2,21)	< 0,001

Примечание: \* — отношение шансов рассчитано на увеличение данного предиктора на 0,1;  
 \*\* — отношение шансов рассчитано на увеличение данного предиктора на 0,01.

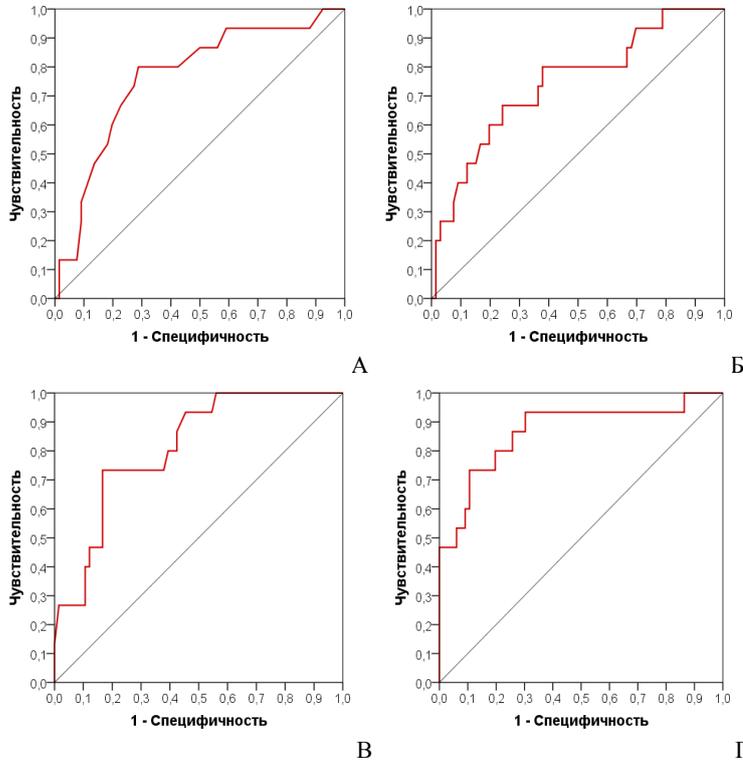
В ходе проведенного исследования нам удалось выделить ряд прогностических критериев развития тяжелого течения ПЭС в раннем послеоперационном периоде после проведения ЭМА. Среди антропометрических признаков статистически значимыми факторами, влияющими на течение ПЭС, оказались возраст женщины и ИМТ. У обоих показателей отношения шансов меньше единицы: для возраста ОШ = 0,87 (0,79–0,96), а для ИМТ ОШ = 0,77 (0,63–0,94), что позволяет характеризовать их как протективные факторы. Согласно построенным математи-

ческим моделям, чем больше возраст и чем больше ИМТ пациентки, тем меньше у нее риск ПЭС (рис.4.1.А; рис.4.1.Б). Для того чтобы выяснить, какие именно пороговые значения изучаемых признаков наилучшим образом прогнозируют развитие ПЭС, а также для количественной оценки предиктивных способностей каждого из изученных признаков были построены ROC-кривые (рис.4.1.), проанализированы их координаты и соответствующие значения чувствительности и специфичности.

Установлено, что возраст женщины 38,5 лет и младше является фактором риска тяжелой ПЭС с чувствительностью 80% и специфичностью 71%. Следующим фактором риска развития тяжелого ПЭС является ИМТ. Согласно полученным данным, женщины с нормальной массой тела и с дефицитом массы тела оказываются в группе риска по тяжелому течению ПЭС. При пороговом значении ИМТ, равном  $25 \text{ кг/м}^2$ , чувствительность прогнозирования тяжелого ПЭС составила 80%, специфичность — 62%. Площадь под графиком характеристической кривой для возраста составила  $0,76 \pm 0,068$  ( $p = 0,002$ ), для ИМТ —  $0,74 \pm 0,073$  ( $p = 0,003$ ).

Из особенностей кровотока в покое высокоинформативным оказался показатель микроциркуляции ПМ, площадь под ROC-кривой для которого составила  $0,81 \pm 0,05$  ( $p < 0,001$ ). Анализ координат ROC-кривой для ПМ показал, что хорошей пороговой точкой является значение 9,55 пф. Ед. (рис.4.1.В). У женщин с показателем перфузии в покое до планируемого вмешательства ниже 9,55 пф. ед. можно ожидать тяжелую форму ПЭС с чувствительностью 73% и специфичностью 83%.

Проведение ОП, позволяющее моделировать ответ организма на острую гипоксию, показало высокий прогностический потенциал угла восстановления  $\alpha$  (площадь под ROC-кривой  $0,87 \pm 0,059$ ;  $p < 0,001$ ) (рис.4.1Г). Быстрое восстановление после трехминутной окклюзии уменьшает риск тяжелого ПЭС (ОШ = 0,85 (0,78–0,93);  $p < 0,001$ ). Оптимальной пороговой точкой, на наш взгляд, является значение  $\alpha$ , равное 48, при котором чувствительность и специфичность прогноза равна 80%.



**Рис. 4.1.** ROC-кривые прогностической способности возраста (А) и ИМТ (Б), показателя перфузии в состоянии покоя (В), угла восстановления кровотока  $\alpha$  (Г)

Выделение отдельных колебаний в микроциркуляторном русле с помощью вейвлет-анализа в состоянии покоя без дополнительных проб прогностической ценности для диагностики тяжелого ПЭС не имело.

#### 4.2. Прогнозирование тяжелой степени ПЭС (многомерные прогностические модели).

На следующем этапе были разработаны многомерные прогностические модели логистической регрессии с помощью пошагового отбора потенциальных предикторов (табл. 4.3).

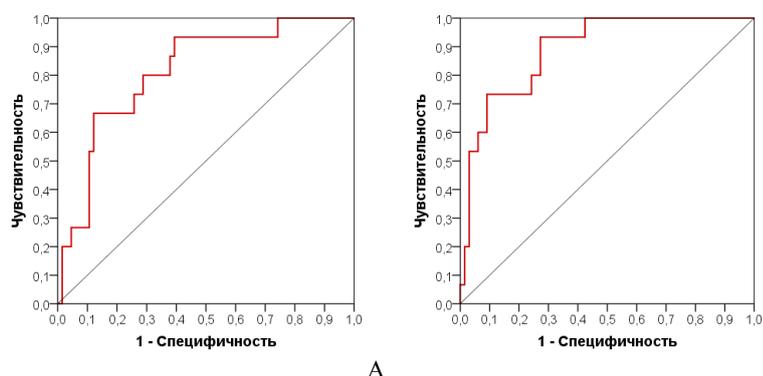
Таблица 4.3. Оценка возможности использования антропометрических показателей и особенностей микроциркуляции для прогнозирования тяжелого ПЭС по данным многомерных логистических регрессий

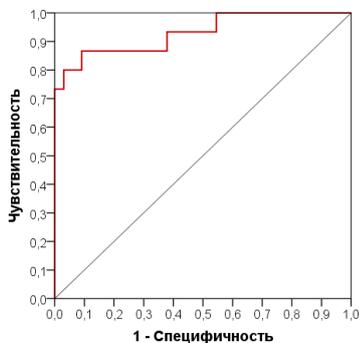
Переменные в модели	Коэффициент регрессии, $b$	SE $b$	Статистика Вальда	ОШ (95% ДИ)	$p$
<i>Модель 1</i>					

ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,19	0,1	3,83	0,83 (0,69–1,00)	0,05
Возраст, лет	-0,11	0,05	4,44	0,89 (0,81–0,99)	0,035
Константа	7,49	2,68	7,82	–	0,005
<i>Модель 2</i>					
ПМ в покое	-0,23	0,07	11,04	0,80 (0,70–0,91)	0,001
Возраст, лет	-0,17	0,06	8,17	0,84 (0,75–0,95)	0,004
Константа	7,71	2,53	9,28	–	0,002
<i>Модель 3</i>					
Угол $\alpha$ в ОП	-0,19	0,06	9,02	0,82 (0,73–0,94)	0,003
РКК в ОП, %	0,03	0,01	5,62	1,03 (1,00–1,05)	0,018
Возраст, лет	-0,16	0,08	4,41	0,85 (0,74–0,99)	0,036
Константа	9,42	3,91	5,81	–	0,016
<i>Модель 4</i>					
UVLF в ОП, пф. ед.	-2,35	0,81	8,42	0,09 (0,02–0,47)	0,004
I в ОП	0,56	0,21	6,81	1,74 (1,15–2,64)	0,009
Rc в ОП**	62,64	23,22	7,28	1,87 (1,19–2,95)	0,007
Возраст, лет	-0,18	0,08	5,12	0,83 (0,71–0,98)	0,024
Константа	3,91	3,7	1,12	–	0,290
<i>Модель 5</i>					
UVLF в ОП, пф. ед.	-2,50	0,72	12,03	0,08 (0,02–0,34)	0,001
HF в ОП**, пф. ед.	12,69	4,38	8,40	1,14 (1,04–1,24)	0,004
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	-0,21	0,11	3,87	0,81 (0,65–1,00)	0,049
Константа	6,67	2,79	5,72	–	0,017

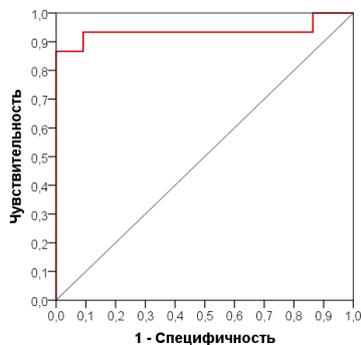
Примечание: \*\* — отношение шансов рассчитано на изменение данного предиктора на 0,01 ед.

Поскольку различные показатели кровотока получаются из обработки одного сигнала, а некоторые являются производным от первичных показателей, то все они в той или иной степени взаимосвязаны. Поэтому предложено несколько моделей сопоставимого качества (рис.4.2).

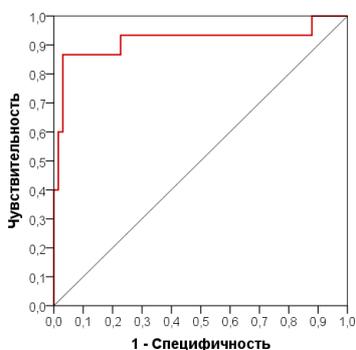




В



Г



Д

**Рис. 4.2.** ROC-кривые прогностической способности многомерных моделей 1 (А), 2 (Б), 3 (В), 4 (Г), 5 (Д).

*Модель 1.* Построена только по антропометрическим данным.

Качество модели в целом:  $\chi^2=14,4$ ;  $p=0,001$ . Качество прогнозирования при пороговой вероятности 0,25: чувствительность — 67%, специфичность — 88%. Оба признака имеют ОШ меньше единицы, следовательно, высокие их значения являются прогностическими факторами (рис.4.2А).

Практический расчет вероятности тяжелой формы ПЭС, оцененной по логистической регрессионной модели удобно выполнять в два этапа.

1. Вычисляем промежуточную величину  $z$ .

$$z = -0,19 \cdot \text{ИМТ} - 0,11 \cdot \text{Возраст} + 7,49. \quad (4.1)$$

2. Вычисляем вероятность тяжелой формы ПЭС:

$$p = e^z / (1 + e^z). \quad (4.2)$$

Клинический пример в числах:

1. Женщина 32 года, ИМТ=19 кг/м<sup>2</sup>.

$$z = -0,19 * 19 - 0,11 * 32 + 7,49 = 0,325.$$

$$p = e^{0,325} / (1 + e^{0,325}) = 0,58.$$

Полученная вероятность выше пороговой (больше 0,25), вероятность тяжелой формы ПЭС — повышенная.

2. Женщина 43 года, ИМТ=26 кг/м<sup>2</sup>.

$$z = -0,19 * 26 - 0,11 * 43 + 7,49 = -2,23.$$

$$p = e^{-2,23} / (1 + e^{-2,23}) = 0,097.$$

Полученная вероятность ниже пороговой (меньше 0,25), вероятность тяжелой формы ПЭС — небольшая.

Согласно полученным данным, женщины с нормальной массой тела и с дефицитом массы тела оказываются в группе риска по тяжелому течению ПЭС. На одном графике видно, что качество прогноза *Модели 1* немного лучше, чем у ее составляющих, взятых по отдельности (рис.4.3).

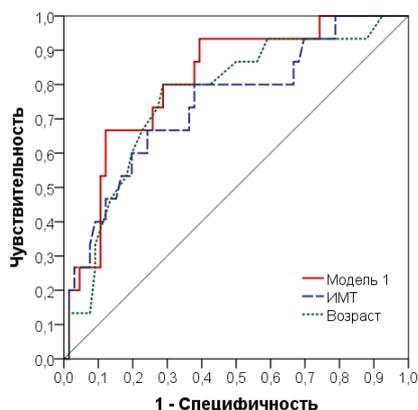


Рис. 4.3. ROC-кривая прогностической способности возраста, ИМТ, и модели 1

*Модель 2* построена по антропометрическим данным и по состоянию фонового микрокровотока в покое (табл. 4.3). В результате пошагового отбора в нее были включены только возраст и ПМ. Качество модели в целом:  $\chi^2=27,3$ ,  $p<0,001$ . Качество прогнозирования при пороговой вероятности 0,35: чувстви-

тельность — 73%; специфичность — 89%; AUC —  $0,89 \pm 0,04$  ( $p < 0,001$ ). Из данной модели следует, что факторами риска тяжелой формы ПЭС являются низкая перфузия ОШ=0,80 (95% ДИ: 0,70–0,91) и молодой возраст ОШ=0,84 (95% ДИ: 0,75–0,95). То есть женщины с фоновым гипоемическим типом микроциркуляции (рис.4.2.Б).

*Модель 3* построена по антропометрическим данным и неспектральным показателям ОП (углу  $\alpha$  и РКК). Качество модели в целом:  $\chi^2=40,9$ ,  $p < 0,001$  (рис.4.2.В). Качество прогнозирования при пороговой вероятности 0,25: чувствительность — 87%, специфичность — 91%; AUC —  $0,93 \pm 0,042$  ( $p < 0,001$ ). Поскольку функциональные пробы, к числу которых относится и ОП, позволяют больше узнать о резервных возможностях организма в системной микроциркуляции, можно предположить, что оцениваемые в ней показатели будут обладать хорошей прогностической способностью для оценки тяжести ПЭС (табл. 4.3.). Из таблицы со сводкой модели следует, что наиболее сильно влияющим на исход признаков является угол альфа: его снижение ассоциировано с повышением риска тяжелой форсы ПЭС — ОШ= 0,82 (95%ДИ: 0,73–0,94). Следует отметить, что РКК сам по себе не обладает прогностическими качествами, его роль проявляется только в многомерной модели.

Таблица 4.4. Количественные характеристики ROC-кривых *Модели 3*.

Вариант	AUC	SE AUC	P	95% ДИ <sub>ниж</sub>	95% ДИ <sub>верх</sub>
<i>Модель 3</i>	0,93	0,042	0,000	0,85	1,00
Угол альфа	0,87	0,059	0,000	0,75	0,98
РКК	0,64	0,097	0,082	0,45	0,83

*Модель 4* близка по сути к модели 3. Для ее создания в качестве потенциальных предикторов использованы спектральные показатели ЛДФ в ОП по результатам вейвлет-анализа исходного сигнала (табл. 4.3.). Качество модели в целом:  $\chi^2=45,1$ ,  $p < 0,001$ . Качество прогнозирования при пороговой вероятности 0,25: чувствительность — 87%, специфичность — 98%; AUC —  $0,94 \pm 0,056$  ( $p < 0,001$ ) (рис.4.2.Г). Согласно данной модели, наиболее существенным протективным фактором являются эндотелиальные колебания (UVLF): их высокие значения снижают риск тяжелого формы ПЭС: ОШ — 0,09 (95% ДИ: 0,02–0,47), что хорошо со-

гласуется с выявленным ранее аналогичным эффектом угла  $\alpha$ , который также отражает интенсивность восстановления кровотока после ОП. Повышают риск тяжелого ПЭС высокие значения I (индекс употребления кислорода) с ОШ=1,74 (95%ДИ: 1,15–2,64) и Rс (внутрисосудистое сопротивление) с ОШ<sub>корректир</sub>=1,87 (95%ДИ: 1,19–2,95).

*Модель 5* построена по антропометрическим данным и по спектральным показателям ЛДФ в ОП (вейвлет-анализ). В данной модели рассматриваются дыхательные колебания (табл.4.3.). Качество модели в целом:  $\chi^2=37,8$ ,  $p<0,001$ . Качество прогнозирования при пороговой вероятности 0,25: чувствительность — 87%; специфичность — 97%; AUC —  $0,92 \pm 0,058$  ( $p < 0,001$ ). ROC -кривая для данной модели приведена на рис. 4.2.Д.

Таблица 4.5. Количественные характеристики ROC-кривой *Модели 5*.

AUC	SE AUC	p	95% ДИ <sub>ниж</sub>	95% ДИ <sub>верх</sub>
0,92	0,058	0,000	0,80	1,00

Итак, из одномерных моделей созданы многомерные прогностические модели с хорошим качеством прогнозирования (табл. 4.6.). С помощью логистической регрессии был разработан классификатор, позволяющий прогнозировать тяжелое течение ПЭС [49].

Таблица 4.6. Сводка различных моделей и их аналитические характеристики

Показатель качества прогнозирования	1 По антропометрическим данным	2 По антропометрическим данным и по состоянию фонового кровотока в покое	3 По антропометрическим данным и по несектральным показателям окклюзионной пробы	4 По антропометрическим данным и по спектральным показателям ЛДФ в окклюзионной пробе	5 По антропометрическим данным и по спектральным показателям ЛДФ в окклюзионной пробе
Чувствительность, Se	67%	73%	87%	87%	87%
Специфичность, Sp	88%	89%	91%	98%	97%
Точность прогнозирования	84%	86%	90%	96%	95%
Площадь под графиком ROC-привой, AUC	$0,81 \pm 0,058$	$0,89 \pm 0,040$	$0,93 \pm 0,042$	$0,94 \pm 0,056$	$0,92 \pm 0,058$

На следующем этапе нашего исследования мы поставили задачу найти предикторы течения ПЭС средней степени тяжести по сравнению с легкой формой.

#### 4.3. Прогнозирование средней и легкой степени ПЭС.

Для это также использовался метод логистической регрессии. Использование только антропометрических и общеклинических данных оказалось нецелесообразным — матмодель по ним не построилась. Приемлемое качество прогнозирования получено при использовании результатов ЛДФ в состоянии покоя без дополнительных проб. Переменные в полученной *Модели 6* приведены в табл.4.7.

Таблица 4.7. Количественная оценка составляющих *Модели 6* прогнозирования легкого и среднего ПЭС.

Переменные в <i>Модели 6</i>	Коэффициент регрессии, b	SE b	Статистика Вальда	ОШ (95% ДИ)	p
СКО	-2,39	0,75	10,17	0,09 (0,02–0,40)	0,001
VLF (нейрогенные колеб), пф.ед.	-4,59	2,02	5,16	0,01 (0,00–0,53)	0,023
ИФМ (индекс флаксмоций)	-1,88	0,69	7,47	0,15 (0,04–0,59)	0,006
Константа	9,68	2,52	14,81	16023,50	0,000

Качество модели в целом:  $\chi^2=42,3$ ,  $p<0,001$ . Качество прогнозирования при пороговой вероятности 0,5: чувствительность — 80%, специфичность — 89%.

Все выявленные объясняющие переменные вошли в регрессионное уравнение с отрицательными знаками. Это означает, что большие их значения в состоянии покоя до ЭМА будут ассоциироваться с более лёгкой формой ПЭС [49]. И наоборот, более низкие их значения в покое являются факторами риска более тяжелого течения ПЭС. Для удобства количественной оценки этого риска рассчитали отношения шансов не для увеличения уровня предикторов, как получается в логистической регрессии по умолчанию, а для их снижения. Так, снижение СКО в покое на каждые 0,1 соответствует увеличению риска средней степени тяжести ПЭС: ОШ=1,27 (95% ДИ:1,10–1,47), снижение мощности спектра в области VLF на каждые 0,1 пф.ед. увеличивает риск ПЭС с ОШ=1,58(95%ДИ: 1,06–2,35) и, наконец, снижение ИФМ на каждую единицу увеличивает риск ПЭС с ОШ = 6,52 (95%ДИ: 1,70–25,03). Оценка прогностической способности построенной *Модели*

б по ROC-кривой, а также отдельных показателей ЛДФ, входящих в её состав, приведена на рис 4.5.

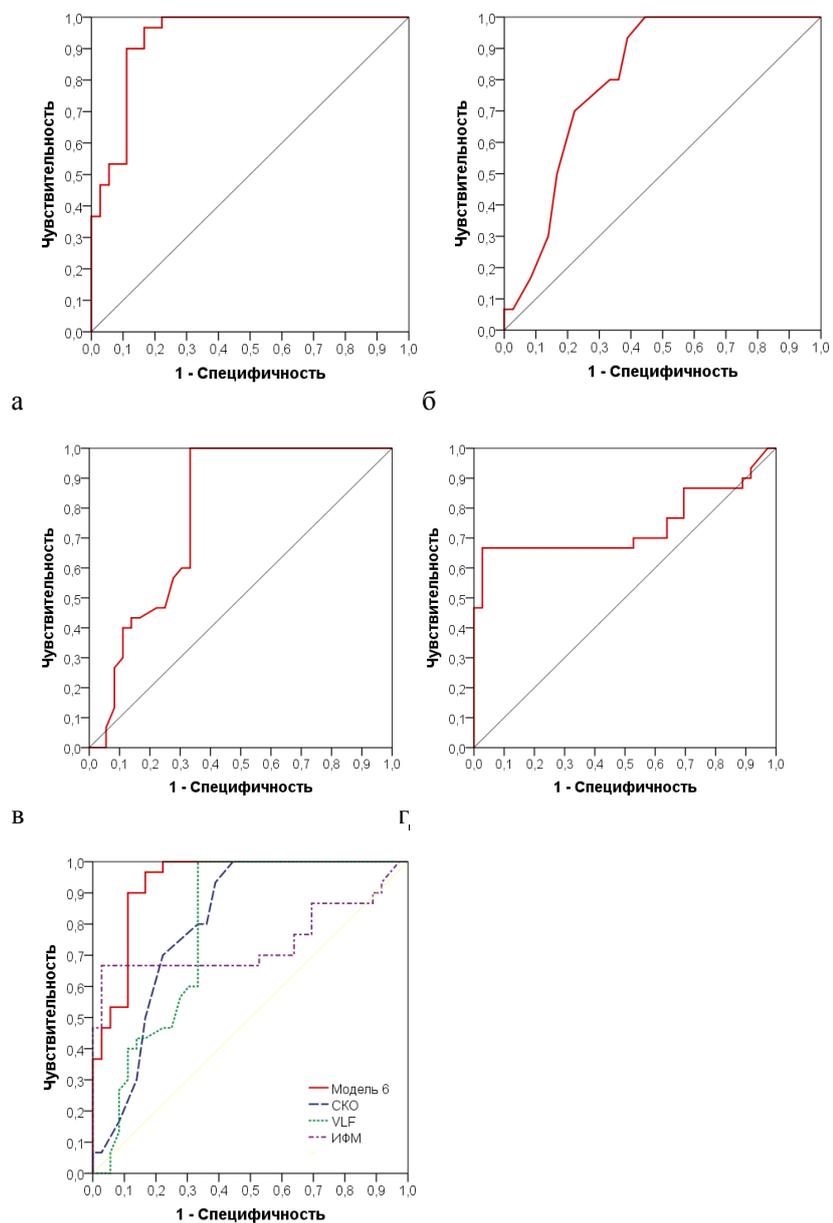


Рисунок 4.5. ROC-кривая прогностической способности модели 6 (а), SKO (б), VLF (в), индекса флаксмоций (г) всех графиков одновременно (д).

Полученная модель 6 имеет AUC в диапазоне выше 0,9 и расценивается как очень хорошая, ее составляющие имеют AUC в диапазоне 0,7-0,8, что считается, не плохим прогностическим качеством (табл. 4.8.).

Таблица 4.8. Количественная характеристика площади под графиками Модели 6 и ее составляющих.

Вариант	AUC	SE AUC	p	95% ДИ <sub>нижн</sub>	95% ДИ <sub>верх</sub>
Модель 6	0,93	0,03	<0,001	0,87	0,99
СКО	0,80	0,06	<0,001	0,70	0,91
VLF	0,79	0,06	<0,001	0,67	0,90
ИФМ	0,74	0,07	0,001	0,61	0,88

На основании разработанных матмоделей предлагается следующий **алгоритм** оценки предполагаемой степени тяжести ПЭС (рис. 4.6.).

1. Вначале на основании данных о возрасте и характеристики изменения кровотока в ОП с помощью логистической регрессии модели №4 рассчитывают вероятность тяжелой формы ПЭС.

- Если рассчитанная вероятность оказывается *выше* пороговой точки (cut off=0,25 в данном случае), то считают вероятность тяжелой степени тяжести ПЭС повышенной. Можно приступить к профилактике осложнений ЭМА и лечению ПЭС тяжелой степени.
- Если рассчитанная вероятность оказывается *ниже* пороговой точки (cut off=0,25), то считают вероятность тяжелой степени тяжести ПЭС небольшая и переходят к шагу 2.

2. На основании данных о кровотоке в покое и состоянии регуляторных систем с помощью логистической регрессии модели №6 рассчитывают вероятность средней степени тяжести ПЭС.

- Если рассчитанная вероятность оказывается *выше* пороговой точки (cut off=0,50 в данном случае), то вероятна форма течения ПЭС средней степени тяжести.
- Если рассчитанная вероятность оказывается *ниже* пороговой точки (cut off=0,50), то вероятна легкая форма течения ПЭС.

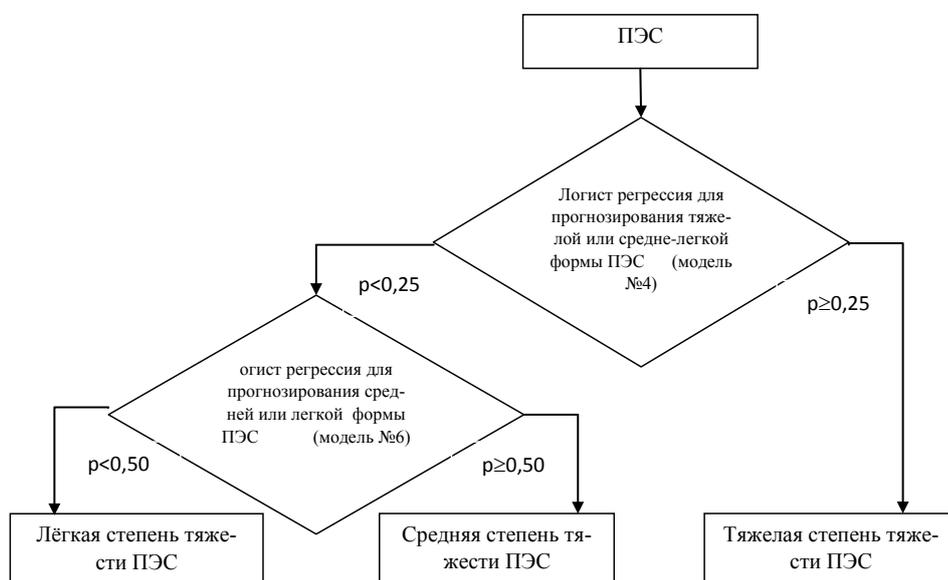


Рисунок 4.6. Прогностический алгоритм оценки тяжести ПЭС.

На основании двух логистических регрессий разработана компьютерная программа прогноза течения ПЭС. Внешний вид окна ввода данных в калькулятор - см. Приложение 2.

#### 4.4. Оценка эффективности на основании методов доказательной медицины.

Используя принципы доказательной медицины мы оценили эффективность предложенной методики [22]. На этапе внедрения лечебно-диагностических мероприятий пролечено 40 пациенток (IV группа). Из 40 женщин – у 1 развился ПЭС тяжелой степени (табл. 4.9).

Таблица 4.9. Таблица сопряженности.

	Эффект лечения	
	Осложнение есть (тяжелая степень ПЭС)	Осложнений нет (легкая или средняя степень ПЭС)
IV группа основная (новое лечение — с учетом кровотока и разработанной стратегии профилактики), n=40	1	39
Контрольная (традиционное ведение больных с ЭМА), n=81	15	66

Частота ПЭС тяжелой степени течения снизилась с 18,5% (ЧИК) в период сбора материала и лечения по традиционному протоколу до 2,5% (ЧИЛ) в период времени после введения профилактических мер в группе риска (рис.4.7).

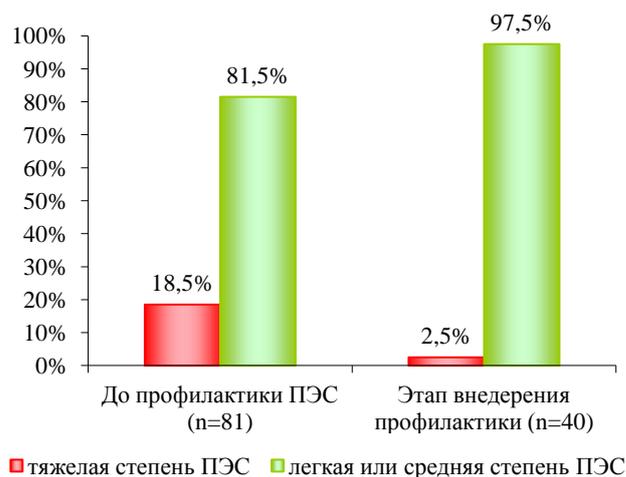


Рисунок 4.7. Эффективность лечения ПЭС.

При применении разработанной схемы профилактики риск тяжелого течения ПЭС снижается с ОШ=0,11 (95% ДИ: 0,01-0,89), что статистически значимо при  $p=0,031$ .

ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР, %	САР, %	ЧБНЛ	ОШ	$\chi^2$	p
2,5 (0,4-12,9)	18,5 (11,6-28,3)	86,5 (1,2-98,2)	16 (3,5-26,0)	6 (4-28)	0,11 (0,01-0,89)	4,67	0,031

Примечание: В скобках 95% доверительные интервалы

Необходимо пролечить 6 пациенток (ЧБНЛ) по предложенной методике, чтобы гарантированно помочь избежать тяжелый ПЭС одной дополнительной женщине (95% ДИ: 4-28).

ЧИЛ, %	Частота исхода в группе лечения
ЧИК, %	Частота исхода в группе контроля
СОР, %	Снижение отн риска
САР, %	Снижение абс риска
ЧБНЛ	Число больных, которых необходимо лечить
ОШ	Отношение шансов
$\chi^2$	хи-квадрат (с поправкой Йетса)
p	p

#### 4.5. Оптимизация ведения пациенток до и после ЭМА.

При прогнозировании легкой или средней степени течения ПЭС мы действовали согласно рекомендациям клинического протокола по лечению миомы матки и клиническим рекомендациям: после ЭМА в I и 2 группе – лечение осуществляется в течении от 6-24 часов до 1-3 дней и состоит из анальгетиков, НПВС, спазмолитиков, таблетированных форм антибактериальной терапии (по показаниям).

При прогнозировании тяжелой степени течения ПЭС (в III группе): с профилактической целью в день ЭМА перед операцией за 1-2 часа мы проводили внутривенное капельное введение изотонического раствора хлорида натрия с цефалоспоридами (для инактивации анаэробной флоры в условиях будущей гипоксии и ишемии). Сразу после ЭМА, не дожидаясь развития болевого синдрома (при отсутствии противопоказаний), мы назначали препараты группы НПВП (желательно, селективные). Назначение селективных НПВП (блокируют ЦОГ-2) связано с тем, чтобы побочные эффекты не усугубили клинику ПЭС. НПВП обладают обезболивающим, противовоспалительным, жаропонижающим эффектом, способностью восстановления нарушенной микроциркуляции, вызывая вазодилатацию. В группе с тяжелым течением ПЭС отмечен низкий ПМ до ЭМА и для улучшения микроциркуляции (вазодилатации) показано внутривенное капельное введение спазмолитиков на 200 мл изотонического раствора хлорида натрия. Совместное назначение НПВП и спазмолитиков способствует активации регуляторных механизмов, обеспечивающих быстрые адаптивные приспособительные реакции организма в экстремальных условиях нарушения гомеостаза. Применение наркотических анальгетиков в/м или в/в; антикоагулянтов; противорвотных препаратов производилось по показаниям (согласно клинического протокола). Госпитализация 4-10 дней.

## ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Обсуждение полученных результатов

В соответствии с поставленной целью, задачей исследования на первом этапе нашей работы явилось формирование группы практически здоровых пациенток без заболеваний, влияющих на МЦ кожи. Для того чтобы, после ЭМА формирование групп по тяжести развития ПЭС было равнозначным по показателям до лечения. Особенностью пациенток, участвующих в исследовании являлось то, что после исключения из группы пациенток с заболеваниями сердечно-сосудистой и других систем средней и тяжелой степени тяжести, с неудачными ЭМА, в группе остались соматически практически здоровые женщины с симптомной миомой матки со стандартно выполненной методикой ЭМА. Количество пациенток с сопутствующими заболеваниями составило менее половины, а точнее 40 женщин (49,38%). Возраст от 19 до 50 лет, размеры миомы матки от 7 до 17 недель. До лечения миомы матки методом ЭМА у 79 (97,5%) пациенток основной жалобой были обильные менструации; боли внизу живота, не связанные с менструацией, у 21 (25,9%), сочетанные жалобы у 30 (37%) женщин. В исследование включались женщины только с узлами 2,3-4,5,8 –типами (Классификация миомы матки по FIGO, 2011г), так как с другими типами предлагались следующие методики: при 0 и 1 типах – гистерорезектоскопия; при 6 и 7 типах – лапароскопия. Исключения – проведение ЭМА как этапа в лечении миомы матки, но они в исследовании не участвовали.

Подводя итоги, значимых различий в анамнезе, жалобах, данных обследования, размерах миомы у пациенток трех групп не выявлено (кроме: ИМТ ниже в III группе и расположения узлов), но по признакам ПЭС статистически значимы все различия между группами ( $p < 0,001$ ), т.е. со схожими признаками перед ЭМА, у них развился достоверно разной степени тяжести ПЭС.

Рассмотрим, были ли различия до ЭМА между группами по типу микроциркуляции.

Сосудистые нарушения в патогенезе развития гинекологических заболева-

ний, оценка состояния МЦ у пациенток с различными видами патологии играют важную роль при получении новых данных о развитии заболевания, выборе тактики и оценки эффективности проводимого лечения, определения прогноза заболевания. Изучены вопросы системной и локальной МЦ методом ЛДФ. Системную МЦ изучили у пациенток с преэклампсией, с внутриутробной задержкой развития плода [15, 31, 109, 110, 119]. Провели исследования изменений МЦ при аденомиозе; при гиперпластических процессах эндометрия; при сочетанной гинекологической и урологической патологии, при поликистозе яичников, при пролапсе половых органов, с лейкоплакией шейки матки, хронических гинекологических воспалительных заболеваниях [1, 6, 10, 68, 69, 79, 84, 243, 244].

Во всех проводимых ранее исследованиях методом ЛДФ оценивался кровоток при хронических или длительно протекающих гинекологических заболеваниях. Изучение нарушений МЦ у пациенток с острыми процессами в гинекологии ранее не были предметом углубленного исследования. ПЭС – является остро развивающимся системным процессом в организме и изменений в микроциркуляторном русле.

В популяции при изучении индивидуальных особенностей МЦ крови в коже у здоровых людей с помощью биомикроскопии и ЛДФ выявлены разные типы, т.е. с различным уровнем базального тканевого кровотока: у женщин чаще встречается мезоемический тип кровотока – 57% случаев; гиперемический тип – 14%; гипоемический тип микроциркуляции – 29% случаев [35]. При изучении МЦ у наших пациенток с миомой матки, было выявлено, что распределение по типу микроциркуляции отличается и составляет: гипоемический тип – у 19 (23,5%) женщин; мезоэмический тип – у 20 (24,7%); гиперемический тип – у 42 (51,8%) пациенток - преобладает.

Возможно, миома матки, чаще множественная, в большей степени возникает у женщин с гиперемическим типом кровотока, чем при других типах ( $p < 0,001$ ). Это отметили и другие авторы [1]. Достоверно чаще при гиперемическом типе микроциркуляции выявляется множественная миома матки по сравнению с гипоемическим ( $p_{1-3} = 0,034$ ), а при низком уровне кожного кровотока одиночный

миоматозный узел встречается чаще по сравнению с пациентками с другими типами микроциркуляции ( $p=0,042$ ). При гиперемическом типе микроциркуляции кожи (что характеризует особенности микроциркуляции организма в целом) достоверно больше миоматозных узлов: коэффициент ранговой корреляции Спирмена между количеством узлов и типом микрокровотока составил  $r_s=0,27$ ;  $p=0,014$  [44].

В связи с выше изложенным, можно предположить, что гиперемический тип кровотока у женщин является предиктором развития миомы матки в будущем. Если ЛДФ проводить как скрининговое исследование в возрасте 18-21 год, то можно было бы консультировать девушек с гиперемическим типом кровотока о высоком риске развития миомы матки в будущем и рекомендовать им не откладывать материнство «на потом» и регулярно ежегодно проходить обследование УЗИ на предмет ранней выявляемости, контроля роста и своевременного лечения миомы матки.

Все наблюдаемые пациентки согласно имеющейся классификации ПЭС [42, 102] после проведения ЭМА были разделены на 3 группы по степени тяжести течения постэмболизационного синдрома: легкой степени - I группа ( $n=36$ ) 44,44% женщин; умеренной степени - II группа ( $n=30$ ) 37,04%; тяжелой степени III группа ( $n=15$ ) 18,52%. Максимальная клиническая картина ПЭС развивается в первые 8-36 часов после окклюзии сосудов миомы матки. Во время проведения ЭМА с помощью эмболизатов блокируется просвет сосудов, тем самым нарушается питание узлов, возникает ишемия. При ишемии образуются физиологически активные вещества (брадикинин, субстанция P, биогенные амины), вызывающие раздражение нервных окончаний и имеющие большое значение в механизме возникновения парестезии и боли [32, 61].

По нашим наблюдениям боль максимальной интенсивности диагностирована через 8-12 часов после ЭМА, средняя продолжительности болевого симптома составила 31,4 ч, что соответствует данным других авторов [194]. С третьих суток ПЭС болевые ощущения постепенно уменьшались. К 5 суткам послеэмболизационного периода боли стихали (табл.3.14). У одной пациентки с множествен-

ной миомой матки 14-15 недель боли слабой интенсивности сохранялись 4 недели. Боли «сильной» интенсивности регистрировались у 100% пациенток с тяжелым течением ПЭС; со средним течением – у 46,7% и с легким течением только у 8,3% (1 пациентка); различия между группами статистически значимы ( $p \leq 0,001$ ).

Доля пациенток со скудными кровянистыми выделениями в I и II группах весомо не отличались между собой ( $p = 0,492$ ), но значимые различия были с III группой ( $p < 0,001$ ). Умеренные кровянистые выделения были у 4 (3,13%) II группы и не различимы с I группой ( $p = 0,081$ ). А исследуемые с III группы по этому симптому значимо отличались от I и II групп ( $p < 0,001$ ), несмотря на то, что в I группе у 44,4% и в III группе у 40% женщин схожее субмукозно-интерстициальное расположение узлов. Это, возможно, объясняется появлением у пациенток с тяжелым ПЭС патологического гиперемического типа микровотока, то есть увеличение функционирующих капилляров и скорости эритроцитов в организме, а с легким течением - снижение притока крови в микроциркуляторное русло у пациенток после ЭМА [46]. Обильные кровянистые выделения в течение недели, а затем умеренно-скудные с длительностью до месяца беспокоили 1 (6,7%) пациентку с тяжелым ПЭС и статистически не значимо отличались от других групп ( $p > 0,05$ ).

Температура статистически значимо зависела от тяжести ПЭС: чем тяжелее протекал ПЭС, тем выше температура тела. Выше  $38^{\circ}\text{C}$  - диагностирована у 1 (3,3%) пациентки со средней степенью ПЭС ( $p = 0,928$  относительно II группы) и у 8 (53,3%) пациенток из III группы ( $p < 0,001$  в сравнении с I и II группой). Уровень лейкоцитоза в пределах от 9 до  $11 \times 10^9/\text{л}$  статистически значимо между группами не отличался ( $p > 0,05$ ); также не отмечались различия при уровне лейкоцитов крови =  $11-14 \times 10^9/\text{л}$  ( $p_{1-2, 2-3} > 0,05$ ) и лейкоцитов крови  $> 14 \times 10^9/\text{л}$  ( $p_{1-2, 2-3} > 0,05$ ). Лейкоцитоз крови увеличивался к более тяжелому течению ПЭС и сочетался с высокой температурой тела [185]. По повышению уровня фибриногена крови статистических различий между I и II группами не выявлено ( $p_{1-2} > 0,05$ ), но III группа достоверно отличалась от других ( $p_{1-3, 2-3} \leq 0,001$ ) увеличенным фибриногеном (табл.14.1.).

Со стороны мочевыделительной системы жалобы отсутствовали у 30 (37%) пациенток. «Тяжесть в области мочевого пузыря» отмечали пациентки всех групп, статистических значимых различий по этому признаку между ними не было ( $p_{1-2, 1-3, 2-3} > 0,05$ ). Нарушения мочеиспускания в течение 1 суток отмечалось у 26 (32,15%) пациенток. Достоверных отличий между женщинами II группы с I и III не выявлено ( $p_{1-2, 2-3} > 0,05$ ), а пациентки из группы с тяжелым течением ПЭС статистически значимо различны с легким течением ПЭС ( $p_{1-3} < 0,05$ ). Катетеризация мочевого пузыря катетером Фолея потребовалась 2 пациенткам из III группы ( $p > 0,05$ ).

Основной жалобой со стороны ЖКТ у 37 (45,7%) наших исследуемых было вздутие живота и тошнота. Парез кишечника со рвотой развился у большинства женщин из III группы – 9(60%), у которых мы также отметили до 40% женщин с субсерозно-интерстициальным расположением узлов. Преобладание субсерозно-интрамуральной локализации узлов в группе с тяжелым течением ПЭС, является фактором, раздражающим брюшину (ишемия и некроз узла), приводящие к тошноте и рвоте, вздутию живота и другим признакам желудочно-кишечных нарушений после ЭМА, тем самым утяжеляя течение ПЭС в раннем послеоперационном периоде ( $p < 0,05$ ). Более «мягкое» течение ПЭС у женщин I и II групп объясняется статистически значимым преобладанием интрамурального расположения узла у пациенток I (44,4%) над III (6,7%) группой ( $p_{1-3} = 0,023$ ) и II (36,7%) над III (6,7%) группой с пограничным  $p_{2-3} = 0,074$ .

По сердечно-сосудистой системе мы оценивали пульс пациенток. Было выявлено, чем тяжелее развился постэмболизационный синдром и выше температура тела, тем чаще пульс ( $p < 0,001$ ).

В III группе у пациенток выраженный болевой симптом (8-10 баллов по шкале ВАШ) купировался анальгетиками наркотического и ненаркотического действия. Температура повышалась  $38^{\circ}\text{C}$  и выше, лейкоцитоз  $11,0 \times 10^9/\text{л}$  и выше. Диагностировалась гиперфибриногемия, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, сердечнососудистой системы в виде тахикардии. Таким пациенткам активно проводилась инфузионная терапия,

применялись нестероидные противовоспалительные препараты, антибактериальные средства, антикоагулянты, метаклопрамид. Двум пациенткам была выполнена катетеризация мочевого пузыря.

Искусственное нарушение МЦ в миоатозных узлах рефлекторно и через медиаторы вызывает изменения МЦ в других органах и тканях, что характеризует тяжесть течения ПЭС. В настоящее время МЦР кожи используется в качестве адекватной модели для исследования микроциркуляторного кровотока в организме в целом [221, 223]. Данные, полученные с помощью лазерного диагностического комплекса ЛАКК-М, позволили нам оценить перфузию тканей у пациентов с ПЭС, рассчитать величины нейрогенного, миогенного и эндотелий-зависимого, дыхательного и сердечного тонуса микрососудов, а также потребление тканями кислорода [33].

При капилляроскопии во всех трех группах отмечалось увеличение периваскулярной зоны, при чем, чем выше степень тяжести ПЭС, тем выше значения этого показателя [23]. В I группе периваскулярная зона увеличилась на 18,1%; во II группе – на 24,8%; в III группе – на 56,3%. Полученные данные свидетельствуют, что чем больше интоксикация организма, тем более выражен отек в МЦР. Отек интерстиция развивается вследствие нарушения механизма поддержания гидростатического давления в капиллярах. Патологический процесс, характеризующийся объемным дефицитом капиллярного кровотока, приводит к повреждению механизмов регуляции гемодинамики в капиллярах, от которых зависит транкапиллярный массоперенос. Снижение интенсивности капиллярного кровотока приводит к развитию капиллярного стаза в нутритивном звене микроциркуляторного русла, снижается капиллярная перфузия, уменьшается функционирующая поверхность обменных микрососудов, развивается тканевая гипоксия. Все эти патофизиологические механизмы нарушения МЦ приводят в дальнейшем к изменениям энергетического метаболизма в клетках, развивается ацидоз интерстициального и клеточного компартментов [29]. В группе с тяжелым течением ПЭС по данным капилляроскопии на 2 сутки отмечалось увеличение краевой плотности капиллярной сети на 11,2% и уменьшение площадной плотности ка-

пиллярной сети на 26,7%. Нами было зарегистрировано незначительное увеличение диаметров сосудов венозного отдела на 6,56% и снижение на 5,5% диаметров артериального отдела от исходных значений до ЭМА. Сужение артериального колена капиллярной сети во II и III группах служит компенсаторной реакцией на развивающийся венозный застой [29]. Во II и III группах наблюдаемых женщин установлена прямая корреляционная зависимость от уровня повышения температуры тела, степени интоксикации - увеличение скорости кровотока в венозном отделе на 20,9% во II группе и на 32,5% в III группе; в артериальном отделе на 0,93% в III группе.

Методом ЛДФ исследовали микрокровоток до ЭМА и его изменения в остром периоде развития ПЭС, т.е. 1-2 сутки после операции. Гипоемический тип кровотока до ЭМА статистически значимо чаще был у женщин с тяжелой формой ПЭС в последующем по сравнению с легкой: 53,3% против 11,1% ( $p=0,004$ ). Спастический тип микроциркуляции сопровождается уменьшением притока крови (спазм артериол), снижением числа функционирующих капилляров, снижением скорости эритроцитов. Данный тип микрокровотока отсутствовал в группе с тяжелым течением в сравнении с двумя другими ( $p=0,005$ ). Спастико-атонический тип микроциркуляции, характеризующийся уменьшением притока и затруднением оттока крови в МЦР, чаще отмечен был у пациенток с легкой степенью течения ПЭС 52,8%; со средней степенью – у 20% ( $p_{1-2}=0,013$ ). После ЭМА у пациенток с легкой и средней степенью тяжести развития ПЭС патологический гиперемический тип микроциркуляции развивается реже, чем при тяжелой степени ПЭС ( $p<0,001$ ). Для патологического гиперемического типа микрокровотока характерно усиление притока крови в микроциркуляторное русло, увеличивается количество функционирующих капилляров (до ЭМА- «спящих»), повышается проницаемость сосудистой стенки, появляется интерстициальный отек: признаки воспаления. Этим объясняется то, что у пациенток с гиперемическим и мезоемическим типом кровотока компенсаторные возможности при возникновении ситуации с увеличением метаболизма, связанного с всасыванием продуктов распада миомы матки вследствие некроза, развиты больше. А у пациенток со сниженным крово-

током на  $1 \text{ мм}^3$  биоткани необходимо «подключить резерв», то есть увеличение микрокровотока за счет спящих капилляров (в которых нет необходимости при обычном гомеостазе) и возникает патологический тип микроциркуляции на 2 сутки, который совпадает с улучшением состояния пациенток. Когда сниженный кровоток и к нему присоединяется состояние после ЭМА – у пациенток тяжелое состояние, и здесь необходимо наше участие, лечебная коррекция. Она нужна только до процесса развития патологической гиперемии. В ходе проведенного нами исследования на 5 сутки состояние МЦ у каждой пациентки возвращается в норму, так как локальная всасываемость продуктов метаболизма некроза значительно уменьшается, и процесс из некроза постепенно переходит в фиброз и гиалиноз.

Мы провели функциональные пробы для исследования и оценки функционального состояния и адаптационных резервов системы микроциркуляции. Мы проводили 2 пробы.

Первая из них – дыхательная проба. ИДП (индекс дыхательной пробы) – процент снижения кровотока (вазоконстрикция или активация адренергического звена) в ответ на глубокий вдох. При развитии ПЭС с эндотоксикозом отмечается снижение ИДП ( $p=0,001-0,002$ ), т.е. реакции со стороны микроциркуляции на вдох [9]. До ЭМА в III группе исследуемых пациенток ИДП наиболее высокий, так как в этой группе 42,8% женщин с гипоемическим типом микроциркуляции, в I группе – 11,2%, во II – 22,2%, где ведущую роль играет нейрогенный компонент тканевого кровотока [4]. В раннем послеоперационном периоде у пациенток с тяжелым течением ПЭС происходит снижение уровня ИДП на 95,3% и нейрогенного тонуса на 21,4%, что указывает на снижение тонических симпатических адренергических влияний и активности нейрогенного компонента, релаксации прекапилляров и увеличению артериального притока крови в микрососуды. В связи с этим после ЭМА в первые-вторые сутки у 100% пациенток с выраженным ПЭС мы регистрировали патологический гиперемический тип кровотока.

Уровень микроциркуляции ПМ исх. во время проведения окклюзионной пробы до и после ЭМА между группами исследуемых значимо не отличался. При

анализе ПМ исх. по каждой группе до и после ЭМА было выявлено статистически значимо, что в I и во II группе исходный уровень микроциркуляции снизился, а в III группе увеличился ( $p < 0,05$ ). Уровень «биологического нуля» ПМ min. до ЭМА в III группе был наименьшим и составил 1,12 пф.ед., после ЭМА стал 2,13 пф.ед.-наибольшим по сравнению с I и II группой в связи с развитием компенсаторной гиперемии ( $p < 0,05$ ).

Увеличение ПМ min. в III группе в раннем послеоперационном периоде, несмотря на увеличение ПМ (количества функционирующих капилляров), связано с отеком периваскулярной зоны, о которой мы писали ранее. В норме в популяции имеется часть здоровых людей, у которых некоторое количество капилляров не функционирует, они выключены из общего кровотока. При возникновении увеличенных метаболических потребностей организма (стресс, повышение температуры тела, интоксикация продуктами ишемии и некроза) эти капилляры открываются и тем самым приводят к увеличению интенсивности кровотока и обмена. У женщин с тяжелым ПЭС наиболее выраженный болевой симптом, что ведет к выбросу гистамина, кинина, которые вызывают вазодилатацию, повышают проницаемость сосудов. Повышение температуры тела более  $38^{\circ}\text{C}$  у пациенток III группы увеличивает пульсовую волну, скорость кровотока и приток артериальной крови [35]. СКО  $\sigma$  характеризует состояние МЦ и сохранность механизмов ее регуляции. До ЭМА у пациенток СКО наиболее максимальным было у пациенток I группы и наименьшим – в III группе, т.е. у пациенток со сниженным механизмами модуляции кровотока развился наиболее тяжелой степени ПЭС. После проведения ЭМА чем тяжелее протекал послеоперационный период, тем больше СКО, что указывало на компенсаторное преобладание активных вазомоторных механизмов модуляции кровотока над пассивными [4, 33, 35].

Статистически значимы значения угла альфа в группах в зависимости от ПЭС в группах до ЭМА: чем меньше угол альфа до ЭМА, тем тяжелее протекает послеоперационный период ( $p \leq 0,001$ ). После ЭМА статистически значимое увеличение угла  $\alpha$  произошло у пациенток III группы на 53% ( $p < 0,001$ ), что характерно при ухудшении микроциркуляции в виде застоя крови, сгущении (гипер-

фибриногенемия) и ишемии [50].

Оценка функционального резерва системы микроциркуляции с помощью окклюзионной пробы, показала, что наибольший РКК (возможность наполнения капиллярной сети при необходимости) у женщин с самым низким базальным кровотоком до ЭМА [35].

Регуляция кровотока в сосудах МЦ является сложной и многокомпонентной [124, 205, 245]. В первую очередь, это собственный базальный (вазомоторный, миогенный) тонус, создаваемый за счет внутриклеточных и мембранных механизмов. Миогенный тонус модулируется различными метаболитами, накапливающимися в интерстициальном пространстве при интенсивной работе клеток ткани, а также биологически активными веществами, приносимыми с кровотоком. Выраженное влияние на состояние гладкомышечных клеток оказывают соединения, продуцируемые эндотелиальными клетками при изменении напряжения сдвига и действии на них ряда биологически активных веществ [199, 205, 222]. Мелкие артерии, артериолы и прекапиллярные сфинктеры имеют хорошо выраженную симпатическую иннервацию, за счет которой осуществляется как изменение величины, так и перераспределение потока крови в тканях [205]. Кроме этого, на состояние миоцитов оказывают определенное влияние и нервные ноцицептивные капсаицин-чувствительные С-волокна, иннервирующие микрососуды и выделяющие в своих окончаниях нейрональный NO и нейропептиды [33]. Интенсивный метаболизм сопряжен с активацией кровотока. Изменение кровотока от минимального при пережатии манжеты до максимального значения в период реактивной гиперемии дает нам возможность оценить весь диапазон регуляторных механизмов при окклюзионной пробе у пациенток с разной степенью выраженности ПЭС [32, 33, 35, 50].

В регуляции МЦ участвуют активные (эндотелиальные, нейрогенные, миогенные) и пассивные (кардиальные, дыхательные) механизмы. Для оценки состояния регуляторных механизмов в МЦ кожи пациенток с миомой матки мы использовали вейвлет-анализ ЛДФ-грамм, записанных при исследовании микрокровотока в эпонихии 3 пальца руки, так как в этом участке кожи функционируют

нервная, миогенная и эндотелий зависимая модуляция микрокровотока [33, 124, 245].

Системная микроциркуляция III группы по ПЭС характеризуется сниженным  $PM_{исх.}$  ( $PM_1=22,33$ ;  $PM_2=17,55$ ;  $PM_3=7,90$ ;  $p_{1-2}=0,110$ ;  $p_{1-3}=0,002$ ;  $p_{2-3}=0,011$ ;  $p_{К-У}=0,003$ ) и снижением регуляторных механизмов до ЭМА (амплитуды эндотелиальных волн  $Aэ$   $p_{1-3,2-3}<0,05$ ; нейрогенных  $Ан$   $p_{1-3,2-3}<0,05$ ).

В группах с легким и средним течением ПЭС до ЭМА активные механизмы регуляции микрокровотока были выше, чем в группе с тяжелым ПЭС, в которой преимущество было у пассивных механизмов. После ЭМА наблюдается рост регуляторных механизмов в группе с тяжелым течением ПЭС и снижение в группах с легким и средним [48]. При проведении ОП после ЭМА в момент пережатия манжетой происходит уменьшение диаметра сосудов. Возрастают сдвиговые влияния на сосудистую стенку, что вызывает выброс вазодилатора NO эндотелием сосудов и снижает гипоксию тканей. Затем под воздействием NO снижается миогенный тонус (прямо пропорционального уровню амплитуды миогенных осцилляций), что приводит к расширению диаметра сосудов. Для сохранения нормальной функции МЦ в условиях изменения метаболических потребностей организма при развитии тяжелой степени ПЭС (выраженные боли, повышение температуры, воспалительная реакция, интоксикация) происходит увеличение МЦ и ее регуляции, в которую входят активные и пассивные компоненты с увеличенной амплитудой. У пациенток с тяжелой степенью ПЭС увеличение  $Am$  тонуса после ЭМА также является физиологической защитой ткани от развивающегося отека при воспалении и снижение на 5,5% диаметров артериального отдела от исходных значений до ЭМА, который мы наблюдали при проведении капилляроскопии. У пациенток III группы в раннем послеоперационном периоде развивается патологический гиперемический тип кровотока, для которого характерно увеличение амплитуды  $Ан$  (симпатическая вазодилатация) [35]. Также увеличение миогенной активности после ЭМА в группе с тяжелой ПЭС к увеличению вазодилаторной способности прекапиллярного звена.

В послеоперационном периоде отмечается увеличение общего спектра и

каждого вида флаксмоций в III группе, особенно статистически значимы активные механизмы, что соответствовало увеличению параметров микроциркуляции, подключении к кровотоку «спящих капилляров» и развитию у них патологического гиперемического типа кровотока в ответ на гипоксию и накопление продуктов метаболизма не только, связанных с пережатием манжеты, но и с распадом продуктов метаболизма в обескровленном миомагном узле. Это подтверждается тем, что до ЭМА в III группе преобладали пациентки с гипоемическим типом кровотока, что явилось неблагоприятным фоном для развития тяжелой степени ПЭС, а после ЭМА у них развивается патологический гиперемический типа кровотока и увеличивается индекс удельного потребления кислорода в ткани с  $7,00 \pm 5,59$  отн.ед. до  $9,70 \pm 4,88$  отн.ед. ( $p < 0,05$ ). В механизмах регуляции микроциркуляторного кровотока у пациенток с тяжелым течением ПЭС отмечается повышенный вклад эндотелиальных, миогенных и нейрогенных вазомоций, что в период до ЭМА указывает на спазм микрокапилляров, низкой перфузии и низкой общей мощности спектра флаксмоций по сравнению с I и II группами ( $p < 0,001$ ). Увеличение притока в МЦР артериальной крови и увеличение объема крови, протекающей по расширенным артерио-венозным путям, приводит к ухудшению оттока крови по веноулярному звену [2, 33, 35, 196]. Такая реакция осуществляется в интересах системного кровообращения. Происходит рост амплитуды дыхательной волны (Ад) на ЛДФ-грамме у исследуемых III группы и сердечных колебаний (Ас) ( $p < 0,001$ ) при одновременном увеличении ПМ в ОП с 14,4 до 18,6 пф.ед. ( $p < 0,05$ ), что наблюдается при воспалении и при появлении застойных явлений в МЦ.

Анализируя отдаленные результаты лечения методом ЭМА отмечена клиническая эффективность: снижение числа пациенток с мено- и метроррагиями с 98% до 7% (в 12 раз),  $p < 0,001$ ; с болями внизу живота с 26% до 5% (в 5 раз),  $p < 0,001$ ; с сочетанными симптомами 36% до 6% (в 6 раз),  $p < 0,05$ . Наступление беременности у 10% женщин. Роды – у 2 женщин, неразвивающиеся беременности – у 2 женщин, аборт (не планировали, старше 40 лет) – 7, которые не использовали контрацепцию, так как до ЭМА не беременели некоторое время. От-

существование эффекта через год отмечено у 4(4,9%) пациенток в связи с вновь появившемся ростом и васкуляризацией узлов после временного регресса: 3 – выполнена миомэктомия, 1 –ампутация матки. Для них рекомендуется проведение повторной процедуры ЭМА, для эмболизации сосудов неоангиогенеза, но по желанию пациенток выполнено оперативное лечение с возможностью гистологического исследования.

На основании полученных данных были разработаны одномерные и многомерные прогностические модели логистической регрессии по прогнозированию тяжести ПЭС: 1 матмодель по прогнозированию трех степеней тяжести ПЭС (программа ЭВМ), 1 модель по прогнозированию легкого и среднего ПЭС, и 4 многомерные модели по прогнозированию тяжелого ПЭС (представлены в главе 4).

Группа риска по тяжелой степени тяжести течения ПЭС: женщины с ИМТ менее  $25 \text{ кг/м}^2$  ( $p=0,003$ ); возраст женщины менее 38,5 лет ( $p=0,002$ ); с исходно низким фоновым кожным микрокровоотоком до ЭМА при ПМ менее 9,55 пф.ед. ( $p=0,003$ ); с исходно высокой вариабельностью перфузии до ЭМА в покое при СКО более 3,35 пф.ед. ( $p<0,001$ ).

Возможность прогнозирования ПЭС позволяет нам поэтапно провести профилактику развития тяжелой степени тяжести: в день ЭМА перед операцией внутривенно капельное введение физраствора с профилактической дозой антибиотика (цефалоспорины), сразу после ЭМА, не дожидаясь развития болевого симптома, препараты НПВП (желательно, селективные); а затем инфузионное введение спазмолитиков. Применение наркотических анальгетиков в/м или в/в; антикоагулянтов; противорвотных препаратов производилось по показаниям (согласно клинического протокола). Дифференцированный подход в лечении необходим, чтобы не применять антибактериальные средства и НПВП всем пациенткам, а только - с прогнозом тяжелого течения, в связи с наличием побочного эффекта.

## ВЫВОДЫ

1. Для пациенток с миомой матки, имеющих показания к ЭМА, характерны следующие клинические признаки: расположение узлов 2,3,4,5,8-типов (по FIGO, 2011г); возраст 19-50 лет; сочетанные и изолированные мено- метроррагии у 97,5%; болевой синдром у 25,9%; сочетанные жалобы у 37%; нарушение репродуктивной функции-бесплодие I у 9,88%; хроническая анемия у 33,3%; желание сохранить орган.

2. По данным метода ЛДФ у 51,8% исследуемых пациенток отмечается гиперемический тип микрокровотока, у 24,7% - мезоемический, у 23,5% - гипоемический. У женщин с гиперемическим типом микроциркуляции риск развития миомы матки выше ( $p<0,001$ ) и чаще развивается множественная миома ( $p=0,014$ ).

3. После проведения ЭМА в течении 8-36 часов наблюдается максимальная клиническая картина развития ПЭС: легкой степени (I группа) – у 36 (44,44%) женщин; умеренной степени (II группа) – у 30 (37,04%); тяжелой степени (III группа) - у 15 (18,52%). Основным симптомом ПЭС были боли: сильной интенсивности (8-10 баллов по шкале ВАШ) – констатированы у 100% пациенток III группы и составили в среднем  $9,33\pm 0,90$  балла; в I группе боли по шкале ВАШ оценены в  $4,92\pm 1,83$  балла; во II группе -  $7,00\pm 1,53$  балла ( $p<0,001$ ).

4. При капилляроскопии отмечено увеличение периваскулярной зоны в зависимости от степени тяжести ПЭС: I группе - на 18,1%; во II группе – на 24,8%; в III группе – на 56,3%. При проведении дыхательной пробы выявлено, что в раннем послеоперационном периоде у пациенток с тяжелым течением ПЭС происходит снижение уровня ИДП на 95,3% и нейрогенного тонуса на 21,4%. Оклюзионная проба демонстрирует активацию кровотока у пациенток III группы увеличение ПМ с 7,03 до 13,82 пф.ед, за счет увеличения всех составляющих (Аэ, Ан, Ам, Ас, Ад), в большей степени эндотелиальной и нейрогенной амплитуд. У 100% пациенток с тяжелым течением ПЭС ( $p<0,001$ ) развился патологический гиперемический тип микроциркуляции, в этой группе до ЭМА статистически значимо были снижен средний ПМ до 7,9 пф.ед., чем в I группе – ПМ ср.=22,33 пф.ед.; во

II группе – ПМ ср.=17,55 пф.ед. ( $p_{к-у}=0,003$ ).

5. Моделирование логистической регрессии и ROC-анализ позволяют прогнозировать степень тяжести развития ПЭС. К группе риска развития тяжелого ПЭС относятся: возраст менее 38,5 лет ( $p<0,05$ ); ИМТ менее 25 кг/м<sup>2</sup> ( $p <0,05$ ); ПМ до ЭМА — менее 9,55 пф. ед. ( $p = 0,001$ ); СКО более 3,35 пф.ед ( $p<0,001$ ); угол альфа в ОП менее 48 ( $p = 0,003$ ). Высокие значения I в ОП, Rc в ОП, РКК в ОП ( $p <0,05$ ); низкие показатели UVLF и VLF в ОП ( $p = 0,004$ ) в моделях также ведут к повышенному риску развития тяжелого ПЭС.

6. Изучение результатов лечения методом ЭМА показало следующую клиническую эффективность: снижение числа пациенток с мено-метроррагиями с 98% до 7% ( $p <0,001$ ); с болями внизу живота с 26% до 5% ( $p <0,001$ ); с сочетанными симптомами с 36% до 6% ( $p <0,05$ ). Наступление беременности констатировано у 10% женщин. Отсутствие эффекта через год отмечено у 4(4,9%) пациенток.

7. Эффективность разработанной нами комплексной программы профилактики развития тяжелого ПЭС подтверждается высокой специфичностью и диагностической точностью, снижением относительного риска (COP=86,5(1,2-98,2) %), абсолютного риска (CAP=16(3,5-26)%) при ОШ=0,11(95% ДИ: 0,01-0,89), ЧБНЛ=6(4-28); ЧИЛ=2,5(0,4-12,9)%; ЧИК=18,5(11,6-28,3)%, что статистически значимо при  $p=0,031$ .

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. . У пациенток репродуктивного и пременопаузального периодов с симптомной миомой матки, настаивающих на сохранении органа, одним из методов выбора является лечение методом ЭМА.

2. При планировании лечения миомы матки методом ЭМА, на дооперационном этапе помимо общеклинического предоперационного обследования рекомендуется исследование МЦ методом ЛДФ. При проведении ЛДФ целесообразно проведение функциональных проб для анализа механизмов регуляции, оценки адаптационных резервов микроциркуляторного русла, эндотелиальной дисфункции. При прогнозировании тяжелого ПЭС – необходимо взвесить послеоперационного риски, провести беседу с пациенткой о возможном развитии тяжелого ПЭС для принятия окончательного решения по методу лечения миомы матки.

3. При прогнозировании развития тяжелого течения ПЭС необходимо с целью профилактики предусмотреть назначение внутривенного введения цефалоспоринов до ЭМА за 1-2 часа; сразу после ЭМА, не дожидаясь выраженной клинически болевой синдрома для предотвращения развития острой боли, начать раннее применение препаратов группы НПВП и спазмолитической терапии, что способствует уменьшению частоты и тяжести клинических проявлений.

4. После выписки из стационара пациентки должны поддерживать контакт с лечащим врачом путем телефонной связи, электронной почты, приемов для получения консультации по купированию возникших симптомов ПЭС.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Проведенное исследование не решает все вопросы по проблеме лечения миомы матки, выбора того или иного метода лечения, который сохранит не только орган, но и его функции, в частности репродуктивную. Возможно дальнейшее продолжение работы по эффективности метода эмболизации маточных артерий в лечении миомы матки в зависимости от типа микроциркуляции пациентки. Следует также конкретизировать при каких типах микрокровотока регресс миоматозных узлов наиболее выражен и наименее возможен рецидив роста узлов в будущем, что будет способствовать более точному отбору пациенток для лечения методом ЭМА.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- ЭМА - эмболизация маточных артерий  
ПЭС - постэмболизационный синдром  
МРТ - магнитно-резонансная томография  
УЗИ - ультразвуковое исследование  
ИМТ – индекс массы тела  
ОП - окклюзионная проба  
ДП - дыхательная проба  
пф.ед. – перфузионные единицы  
ESGE - Европейская ассоциация гинекологов эндоскопистов  
РКИ - рандомизированные клинические исследования  
ACOG - Американское общество акушеров-гинекологов  
ЛДФ - лазерная доплеровская флоуметрия  
ЛАКК - многофункциональный лазерный диагностический комплекс  
ФАВ - физиологически активные вещества  
МЦ - микроциркуляция  
МЦР - микроциркуляторное русло  
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт  
аГнРГ - агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона  
КОК - комбинированные оральные контрацептивы  
СМПР - селективных модуляторов прогестероновых рецепторов  
УПА - улипристал ацетат  
ВМС - внутриматочная спираль  
ФУЗ-абляция - фокусированная ультразвуковая абляция  
АМН СССР - Академия медицинских наук СССР  
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон  
АМГ - антимюллеров гормон  
ВАШ - визуальная аналоговая шкала (оценка боли)  
НПВС(П) - нестероидные противовоспалительные средства(препараты)  
ПВА(PVA) - поливинилалкоголь (вид эмболизирующего вещества)

TAGM - трисакрил-желатиновые микросферы (эмболы)

ПМ – показатель микроциркуляции

$\sigma$  (СКО) – среднее квадратичное отклонение

ПМ исх. – исходный ПМ перед окклюзионной пробой

ПМ min. - уровень биологического нуля

РКК % – резерв капиллярного кровотока

T 1/2 (с) – время полувосстановления кровотока

ПМ восст. – ПМ после ОП в период восстановления кровотока

угол  $\alpha$  – угол подъема кривой реактивной гиперемии

$K_v$  – коэффициент вариации

ИДП – индекс дыхательной пробы

ИФМ – индекс флаксмоций

АЧС – амплитудно-частотный спектр

Аэ, Ан, Ам, Ад, Ас — амплитуды флаксмоций эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и сердечного частотных диапазонов

М – общая мощность спектра

Аэ%, Ан%, Ам%, Ад%, Ас% - вклад каждого типа флаксмоций в общую мощность спектра в %

UVLF, VLF, LF, HF, CF - с помощью вейвлет-преобразования показатели колебания кровотока соответственно эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного, сердечного частотных диапазонов

I — индекс удельного потребления кислорода в ткани

Rc — внутрисосудистое сопротивление

ОШ –отношение шансов

AUC – область под графиком ROC кривой

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адамян, Л. В. Лазерная доплеровская флоуметрия в изучении состояния микроциркуляторного русла у гинекологических больных / Л. В. Адамян, Т. Ю. Смольнова, В. В. Сидоров // Проблемы репродукции. – 2006. – № 1. – С. 21–30.
2. Азизов, Г. А. Функциональные пробы в оценке нарушений микроциркуляции в оценке заболеваний сосудов нижних конечностей / Г. А. Азизов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – Т. 5. – С. 37–43.
3. Алиева, А. А. Непосредственные результаты эмболизации маточных артерий в лечении миомы матки : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : специальность 14.00.27 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Алиева Айбениз Абилловна. – Москва, 2005. – 22 с.
4. Ананченко, М. Н. Кожная микроциркуляция в условиях функциональной нагрузки у испытуемых с различными типологическими особенностями под влиянием низкоинтенсивного миллиметрового излучения / М. Н. Ананченко, Е. Н. Чуян // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2011. – Т. 24(63), № 2. – С. 30–49.
5. Антропова, Е. Ю. Оценка постэмболизационного синдрома у пациенток с миомой матки / Е. Ю. Антропова, В. В. Коробов // Медицинский альманах. – 2011. – № 6. – С. 134–137.
6. Бабков, К. В. Применение низкоэнергетического лазерного излучения в комплексном лечении больных аденомиозом : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бабков Кирилл Владимирович. – Москва, 2005. – 20 с.
7. Билан, М. И. Рентгеноэндоваскулярная окклюзия маточных артерий гидрогелем у больных миомой матки : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : специальность 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» :

автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Билан Михаил Иванович. – Челябинск, 2004. – 22 с.

8. Ближайшие результаты рентгенохирургического лечения миом матки – эмболизации маточных артерий, выполненного в ОКБ ХМАО–Югры / Р. Ю. Кипров, П. И. Павлов, В. В. Аксенов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 5. – С. 48–52.
9. Брискин, Б. С. Оценка состояния микроциркуляции при остром панкреатите методом лазерной доплеровской флоуметрии / Б. С. Брискин, В. Н. Букатко // Сибирское медицинское обозрение: Ежеквартальный медицинский журнал. – 2002. – № 4. – С. 8–10.
10. Бушкова, А. С. Состояние микроциркуляции у больных с лейкоплакией шейки матки после локальных методов деструкции : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бушкова Анастасия Сергеевна. – Москва, 2011. – 23 с.
11. Буянова, С. Н. Современные аспекты роста миомы матки / С. Н. Буянова, Н. В. Юдина, С. А. Гукасян // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 42–48.
12. Вихляева, Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева. – Москва : МЕДпресс–информ, 2004. – 399 с.
13. Возможности сохранения репродуктивной функции женщины с вращением плаценты благодаря использованию эмболизации маточных артерий / Белоконева Т.С., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. [и др.] // Врач. – 2019. – Т. 30, №8. – С. 41-44.
14. Воронина, Л. П. Клинико–диагностическое значение исследования кожной микроциркуляции и уровня плазменного эндотелина–1 у больных бронхиальной астмой : специальность 14.00.05 «Внутренние болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Воронина Людмила Петровна. – Астрахань, 2006. – 23 с.
15. Гаджиева, П. Х. Опыт применения лазерной доплеровской флоуметрии в

оценке гемодинамических нарушений микроциркуляции фетоплацентарного комплекса / П. Х. Гаджиева, Л. В. Дикарева // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 12. – С. 161–165.

16. Гридасова, В. Е. Роль сосудистых факторов в патогенезе миомы матки : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гридасова Виктория Евгеньевна. – Москва, 2003. – 23 с.
17. Гришин, И. И. Эмболизация маточных артерий – постэмболизационный синдром. Тактика ведения : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гришин Игорь Игоревич. – Москва, 2007. – 26 с.
18. Динамика маркеров стресс-реакции при эмболизации маточных артерий / Хабаров Д.В., Сюткина И.П., Королева Е.Г. [и др.] // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2017.- № 16 (3). – С. 156–165.
19. Доброкачественные заболевания матки / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, В. М. Пашков [и др.]. – Москва : ГЭОТАР, 2011. – 281 с.
20. Доброхотова, Ю. Э. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редуцирующей терапии / Ю. Э. Доброхотова, А. С. Хачатрян, Д. М. Ибрагимов // *Доктор.Ру*. – 2013. – № 7–1(85). – С. 29–32.
21. Доброхотова, Ю. Э. Синдром постгистерэктомии. Диагностика и лечение / Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2017. – 208 с.
22. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика : монография / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель. 2-е изд., доп. и перераб. - Москва : ГЭОТАР – Медиа, 2012. - 242 с.
23. Завалко, А. Ф. Динамические показатели микроциркуляции у женщин после эмболизации сосудов миомы матки / А. Ф. Завалко, Э. Т. Нурмухаметова, Е. В. Антипов // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, врач и здоровье*. – 2017. – № 6(30). – С. 154–158.
24. Завалко, А. Ф. Оценка состояния микроциркуляторного кровотока при эмболизации маточных артерий методом капилляроскопии / А. Ф. Завалко, Э. Т.

- Нурмухаметова, Е. В. Антипов // Морфологические ведомости. – 2018. – Т. 26, № 3. – С. 14–17.
25. Идентификация форменных элементов крови в капиллярном русле на основе анализа видеоизображений высокого разрешения / В. В. Баранов, С. М. Клеинин, М. И. Кузнецов [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. – 2006. – № 2. – С. 69–74.
26. Изменение состояния микроциркуляторного русла у пациенток с хроническим эндометритом под влиянием контрастного массажа / А. Х. Гайдарова, Н. В. Котенко, Д. Б. Кульчицкая [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2015. – № 2. – С. 36–40.
27. Ипполитов, Ю. А. Оценка поведения нелинейной динамической системы микроциркуляторного русла тканей пародонта в фазовом пространстве при диагностике методом лазерной доплеровской флоуметрии / Ю. А. Ипполитов, В. В. Коровкин, А. Н. Коровкина. – Текст : электронный // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2015. – № 2. – С. 2–19. – URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5180.pdf> (дата обращения: 30.06.2018).
28. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / под ред. В. Н. Серов, Г. Т. Сухих. – 4 е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-МЕДИА, 2014. – 1024 с. : ил.
29. Козлов, В. И. Капилляроскопия в клинической практике : монография / В. И. Козлов. – Москва : Практическая медицина, 2015. – 232 с.
30. Козлов, В. И. Механизм модуляции кровотока в системе микроциркуляции и его расстройство при гипертонической болезни / В. И. Козлов // Материалы III Всеросс. симп. «Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике». – Москва, 2000. – С. 5–15.
31. Кораблина, Н. А. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови у беременных высокого риска развития гестоза / Н. А. Кораблина, В. В. Парейшвили, М. А. Еремина // Вестник РУДН. Серия «Медицина». – 2009. – № 6. – С. 262–267.

32. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови : руководство для врачей / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – Москва : Медицина, 2005. – 126 с.
33. Крупаткин, А. И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно–тканевых систем: колебания, информация, нелинейность : руководство для врачей / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – Москва : Либроком, 2013. – 496 с.
34. Кузнецова, И. В. Миома матки и фертильность / И. В. Кузнецова, Л. В. Евсюкова // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 54–60.
35. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состоянии и расстройств микроциркуляции крови : методическое пособие РУДН / В. И. Козлов, Г. А. Азизов, О. А. Гурова [и др.]. – Москва, 2012. – 32 с.
36. Леваков, С. А. Миома матки : учебное пособие / С. А. Леваков, О. В. Зайратьянц, Х. Р. Мовтаева. – Москва : Группа МДВ, 2019. – 168 с.
37. Лечение субмукозных миоматозных узлов методом эмболизации маточных артерий / И. И. Гришин, А. С. Хачатрян, Д. М. Ибрагимова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 48–51.
38. Лечение шеечной беременности высокотехнологичными методами (клинический пример) / Блюмина И.З., Зубковская Е.В., Севостьянова С.А. [и др.] // Здоровье женщины – основа здоровья будущих поколений: материалы научно-практической конференции, посвященной открытию Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина: сборник статей. – 2016. – С. 29-33.
39. Макаренко, Т. А. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. Этиология, патогенез, клиника, принципы дифференцированной терапии : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Макаренко Татьяна Александровна. – Новосибирск, 2013. – 35 с.
40. Мархабуллина, Д.Ш., Хасанов А.А. Допплерометрия сосудов матки – метод оценки пролиферативной активности миоматозных узлов / Д.Ш. Мархабул-

лина, А.А. Хасанов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. - № 3. – С. 8-13.

41. Миома матки: альтернативные методы лечения / Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина, Д. М. Ибрагимова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 83–87.
42. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева, Н. В. Артымук [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № S6. – С. 503–552.
43. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: Клинические рекомендации (протокол лечения). М., Минздрав России. - 2015. – 349 с.
44. Нурмухаметова, Э. Т. Архитектоника миоматозных узлов у женщин, поступивших на лечение методом эмболизации маточных артерий / Э. Т. Нурмухаметова, М. Е. Шляпников, О. Б. Неганова // Вестник медицинского института «Реавиз»: Реабилитация, врач и здоровье. – 2019. – № 2(38). – С. 48–54.
45. Нурмухаметова, Э. Т. Диагностическая значимость оценки состояния периферического кровотока после эмболии маточных артерий / Э. Т. Нурмухаметова, М. Е. Шляпников // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 8. – С. 106–110.
46. Нурмухаметова, Э. Т. Исследование капиллярного кровотока в раннем послеэмболизационном периоде при лечении миомы матки / Э. Т. Нурмухаметова, М. Е. Шляпников // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 92–96.
47. Нурмухаметова, Э. Т. Миома матки: органосохраняющие методы лечения. Роль эмболизации маточных артерий (обзор) / Э. Т. Нурмухаметова // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 1–2. – С.
48. Нурмухаметова, Э. Т. Применение лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния регуляторных механизмов микроциркуляции кожи у пациенток с миомой матки в раннем послеэмболизационном периоде / Э. Т. Нурмухаметова, М. Е. Шляпников // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 4. – С. 56–63.

49. Нурмухаметова, Э.Т. Прогностические критерии развития тяжелого постэмболизационного синдрома у пациенток с миомой матки / Нурмухаметова Э.Т., Шляпников М.Е // Вестник РГМУ 1, 2020 BULLETIN OF RSMU 1, 2020 VESTNIKRGMU.RU. - С.70–78. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.006
50. Оклюзионная проба у больных стабильной стенокардией напряжения III функционального класса в процессе стационарного лечения при ЛДФ-тестировании / Т. В. Прокофьева, О. С. Полунина, М. К. Яценко [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 12–1. – С. 129–131.
51. Опыт проведения органосохраняющей операции при вращении плаценты в сроке до 22 недель гестации / Сресели Г.М., Тезикова Т.А., Ванина Н.С. [и др.] // Инновационные технологии в многопрофильном стационаре. Сборник тезисов III Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 110-летию Самарской областной клинической больницы имени В.Д. Середавина. – 2018. – С. 39-41.
52. Особенности микроциркуляции и церебральной гемодинамики у пациентов молодого возраста с венозной дисгемией в сочетании артериальной гипертензией / В. В. Макурова, Е. Н. Дьяконова, Н. В. Воробьева [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 34–39.
53. Особенности морфогенеза и ангиогенеза лейомиом матки / О. В. Зайратьянц, И. С. Сидорова, С. А. Леваков [и др.] // Архив патологии. – 2005. – № 3. – С. 29–31.
54. Особенности течения постэмболизационного синдрома у пациенток, перенесших эмболизацию маточных артерий по поводу миомы матки / Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Юсупова Р.Р. [и др.] // Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи: актуальные вопросы гематологии: сборник научных работ научно-практической конференции. – 2017. – С. 236-240.
55. Оценка состояния микроциркуляторного русла до и после проведения сеанса HIFU-терапии в лечении локализованного рака предстательной железы с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и цветового доплеровского кар-

- тирования / В. П. Лёвин, А. И. Неймарк, М. А. Тачалов [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – № 1–9. – С. 1861–1863.
56. Пальцев, М. А. *Патологическая анатомия : учебник*. В 2 томах. Т. 1 / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков. – Москва : Медицина, 2000. – 528 с. : ил.
57. Патент № 2129266 С1 Российская Федерация, МПК G01N 21/00 (2006.01), G01N 21/01 (2006.01), G01N 33/48 (2006.01) Устройство для автоматической регистрации динамических характеристик протекания процесса : № 98109374/13 : заявл. 15.05.1998 : опубл. 20.04.1999 / Ю. И. Гурфинкель, В. Л. Воейков, С. Э. Кондаков, О. А. Король. – Бюл. – 6 с.
58. Патент № 2289415 С1 Российская Федерация, МПК А61К 35/14 (2006.01), А61К 47/48 (2006.01), А61Р 15/00 (2006.01), А61М 25/01 (2006.01) Способ лечения миомы матки : № 2006104719/14 : заявл. 16.02.2006 : опубл. 20.12.2006 / Т. В. Горюнова, В. К. Агапов, В. В. Цвиркун [и др.]. – Бюл. № 35. – 7 с.
59. Патент № 2364335 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/1473 (2006.01), А61К 49/12 (2006.01), А61К 49/18 (2006.01), А61Р 43/00 (2006.01) Способ профилактики послеоперационных осложнений эмболизации маточных артерий при миомах матки : № 200812411/14 : заявл. 19.05.2008 : опубл. 20.08.2009 / В. И. Пирогова, З. М. Галанова, Р. М. Гарипов [и др.]. – Бюл. № 23. – 6 с.
60. *Патофизиология : [в 2 томах] / под редакцией В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой*. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР–Медия, 2009. – 2 т.
61. *Патофизиология. Клиническая патофизиология : учебник для курсантов и студентов военно–медицинских вузов*. В 2 томах. Т. 1. Патофизиология / под ред. проф. В. Н. Цыгана. – Санкт–Петербург : СпецЛит, 2018. – 430 с.
62. *Персонализированный подход к ведению пациенток с миомой матки / С. А. Леваков, П. В. Буданов, О. В. Зайратьянц [и др.] // Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 12. – С. 174–182.
63. Письмо Минздравсоцразвития РФ от 05.05.2012 № 14–3/10/1–2819. Методи-

ческие рекомендации содержат описание организации оказания медицинской помощи населению в центрах здоровья / принявший орган Минздравсоцразвития РФ : дата принятия 01.01.1979 : ред. 05.05.2012. – Текст : электронный // [Zakonbase.ru](http://Zakonbase.ru) [сайт]. – URL: <https://zakonbase.ru/content/base/272114> (дата обращения: 10.01.2020).

64. Подавление ангиогенеза и продукции факторов роста в сочетании с индукцией активности металлопротеиназ в лейомиомах матки после курса терапии улипристалом / Л. В. Адамян, О. В. Зайратьянц, И. Б. Манухин [и др.] // Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – С. 28–34.
65. Постгистерэктомический синдром: эффективность комплексной программы профилактики с применением гравитационной и магнитно-инфракрасно-лазерной терапии / Линева О.И., Яшков А.В., Веревкина О.М. [и др.] // Физиотерапевт. – 2018. - № 3(129). – С. 4-10.
66. Постэмболизационный синдром при эндоваскулярном лечении миомы матки / С. А. Капранов, Ю. Э. Доброхотова, Б. Ю. Бобров [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2005. – № 7. – С. 24.
67. Преобладание гиперемического типа микроциркуляторного русла у больных с нелеченным сахарным диабетом 2 типа / Х. В. Исикова, М. А. Воробьева, Е. А. Троицкая [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7(6), прил. 1. – С. 158.
68. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки микроциркуляции крови у больных с гиперпластическими процессами эндометрия / М. М. Дамиров, З. З. Муртазалиева, Т. Н. Полетова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – № 5. – С. 40–45.
69. Применение лазерной доплеровской флоуметрии и биологической обратной связи с целью профилактики эрозий сетчатого протеза / И. И. Мусин, И. Б. Фаткуллина, Г. Х. Газизова [и др.] // Практическая медицина. – 2019. – № 17(4). – С. 88–91.
70. Проблема выбора лечебной тактики у пациенток с миомой матки, планирующих беременность (обзор литературы) / Н. В. Башмакова, И. Д. Щедрина,

- О. А. Мелкозерова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 34–41.
71. Прогнозирование и профилактика тромботических осложнений у больных с миомой матки после эмболизации маточных артерий и гистерэктомии / Ю. Э. Доброхотова, М. Г. Бенедиктова, С. Г. Леонтьев [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. – Т. 1. – С. 35–39.
72. Прогностические признаки выраженности болевого синдрома после эмболизации маточных артерий у женщин с лейомиомой матки / С. А. Сосин, В. В. Приворотский, И. Е. Зазерская [и др.] // Гинекология. – 2017. – № 19(5). – С. 30–33.
73. Радзинский, В. Е. Миома матки: проблемы и перспективы начала века / В. Е. Радзинский, М. П. Архипова // Медицинский совет. – 2014. – № (9). – С. 30–33.
74. Разработка и внедрение в практику органосохраняющих операций при нарастании предлежащей плаценты у пациенток с рубцом на матке / Г. М. Савельева, М. А. Курцер, И. Ю. Бреслав [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Авг. 27, спец. вып. – С. 693–698.
75. Результаты эмболизации маточных артерий при лечении больных миомой матки / Тетелютина Ф.К., Толстолицкая Е.А., Соловьева М.Е. [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. - № 3(12). – С. 89-91.
76. Репродуктивные проблемы оперированной матки / В. И. Краснопольский, Л. С. Логутова, С. Н. Буянова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 1. – С. 78–81.
77. Ретроспективный анализ осложнений при эмболизации маточных артерий / А. С. Хачатрян, И. И. Гришин, С. А. Капранов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8–1. – С. 15–19.
78. Савицкий, Г. А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) / Г. А. Савицкий. – Санкт-Петербург, 2000. – 236 с. : ил.
79. Салов, И. А. Использование лазерной доплеровской флоуметрии в оценке

- эффективности лечения больных с хроническими воспалительными заболеваниями женских половых органов / И. А. Салов, Л. С. Хаертдинова, Е. Г. Микульская // Методология флуометрии. – 2001. – № 5. – С. 115–120.
80. Сахаутдинова, И. В. Эмболизация маточных артерий–органосохраняющий метод лечения миомы матки / И. В. Сахаутдинова, Л. В. Адамян, С. А. Мышенкова // Пермский медицинский журнал. – 2006. – № 23(3). – С. 126–36.
81. Сидорова, И. С. Клинико–морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки / И. С. Сидорова, М. Б. Агеев // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2013. – № 13(6). – С. 34–38.
82. Ситкин, И. И. Эмболизация маточных артерий– эффективный и безопасный метод лечения миомы матки / И. И. Ситкин // Вестник репродуктивного здоровья. – 2011. – № 2. – С. 11–17.
83. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, М. Б. Агеев [и др.] // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 25.
84. Современные подходы к диагностике нарушений микроциркуляции в гинекологической практике (обзор литературы) / М. М. Дамиров, О. Б. Шахова, З. И. Саттарова [и др.] // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н. В. Склифосовского. – 2016. – Т. 1. – С. 40–44.
85. Современный взгляд на патогенез миомы матки / И. С. Сидорова, С. А. Леваков, О. В. Зайратьянц [и др.] // Акушерство и гинекология. Приложение. – 2006. – Прил. – С. 30–33.
86. Сохранение репродуктивной функции при шеечной беременности путем применения эмболизации маточных артерий / Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Блюмина И.З. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2016. - № 6. – С. 8
87. Спиридонова, Н. В. Оценка клинической эффективности эмболизации маточных артерий и темпов регрессии миоматозных узлов в качестве оператив-

- ного метода лечения миомы матки / Н. В. Спиридонова, Е. И. Басина, Е. П. Шатунова // Материалы VII Междунар. конгр. по репродуктивной медицине. Сб. тез. – Москва, 2013. – С. 378–380.
88. Стрижаков, А.Н. Возможности и перспективы консервативной миомэктомии с позиций сохранения репродуктивной функции женщины / Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Чочасва Е.М // Анналы Хирургии. 2016. - № 21(1-2). – с. 32-41.
89. Тихомиров, А. Л. Контрацепция у больных миомой матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // РМЖ. – 2012. – № 4. – С. 213.
90. Тихомиров, А. Л. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2002. – № 2. – С. 83–85.
91. Улипристала ацетат в лечении миомы матки. Как медикаментозное лечение меняет существующие парадигмы? / Н. М. Подзолкова, В. В. Коренная, Р. Э. Кузнецов [et al.] // Consilium Medicum. – 2019. – № 21(6). – С. 22–27.
92. Фертильность пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий / В. Г. Бреусенко, Р. И. Шалина, И. А. Краснова [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 32–35.
93. Цхай, В. Б. Миома матки и репродуктивная функция женщины. Связь миомы матки с бесплодием / В. Б. Цхай, Е. А. Штох // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – Т. 8, № 4. – С. 42–47.
94. Чернух, А. М. Микроциркуляция / А. М. Чернух, П. Н. Александров, О. В. Алексеев. – Москва : Медицина, 1984. – С. 421–447.
95. Шамугия, Н. М. Комплексное лечение миомы матки у женщин позднего репродуктивного возраста : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шамугия Натия Малхазовна. – Москва, 2015. – 24 с.
96. Шаповалова, А. И. Лейомиома матки и репродукция / А. И. Шаповалова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – № 68(1). – С. 93–101.

97. Шатунова, Е.П. Современные аспекты этиологии и патогенеза миомы матки / Е.П. Шатунова, Е.С. Каторкина // Наука и инновации в медицине. Самара. - 2017. - № 1(5). – С. 6-12.
98. Эмболизация маточных артерий – постэмболизационный синдром / Э. Ю. Доброхотова, С. А. Капранов [и др.] // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2005. – Т. 5, № 2. – С. 44–49.
99. Эмболизация маточных артерий в практике акушера–гинеколога / под ред. Ю. Э. Доброхотова, С. А. Капранов. – Москва : Литтера, 2011. – 96 с.
100. Эмболизация маточных артерий и беременность: дискуссионные вопросы / Ю. Э. Доброхотова, И. Г. Кнышева, Э. М. Джобава [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 42–47.
101. Эмболизация маточных артерий при миоме матки как альтернатива хирургическому лечению / Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, И. А. Краснова [и др.] // Международный медицинский журнал. – 2005. – № 1. – С. 74–79.
102. Эмболизация маточных артерий. Новые технологии в оперативной гинекологии и акушерстве / [Капранов С. А. и др.] ; под ред. Ю. Э. Доброхотовой. – Санкт–Петербург : Экстен Медикал, 2013. – 109 с. : ил.
103. Эмболизация маточных артерий–малоинвазивный метод лечения миомы матки / К. Д. Мурватов, И. С. Обельчак, С. А. Мышенкова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2004. – № 6. – С. 43–50.
104. Эффективность и профилактика возможных осложнений ЭМА при лечении миомы / Г. М. Савельева, И. А. Краснова, В. Г. Бреусенко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 11. – С. 74–79.
105. Юдина, Т. А. Оптимизация постэмболизационного периода у больных миомой матки / Т. А. Юдина, И. Б. Манухин, А. Л. Тихомиров // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 12. – С. 110–114.
106. A Multicenter Study Evaluating the Effect of Ulipristal Acetate during Myomectomy / A. Murji, M. Wais, S. Lee [et al.] // J. Minim Invasive Gynecol. – 2018. – Mar.–Apr., Vol. 25(3). – P. 514–521.
107. A multi–centre retrospective cohort study comparing the efficacy, safety and cost

- effectiveness of hysterectomy and uterine artery embolization for the treatment of symptomatic uterine fibroids. The HOPEFUL study / A. Hirst, S. Dutton, O. Wu [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2008. – Mar., Vol. 12(5). – P. 241–248.
108. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of preemptive oral oxycodone with morphine patient-controlled anesthesia for postoperative pain management in patients undergoing uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids / A. H. Konstantatos, H. Kavnoudias, J. R. Stegeman [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2014. – Oct., Vol. 37(5). – P. 1191–1197.
109. Abnormal endothelium-dependent microvascular dilator reactivity in pregnancies complicated by normotensive intrauterine growth restriction / C. M. Koopmans, J. Blaauw, M. G. van Pampus [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Jan., Vol. 200(1). – P. 66.e1–66.e6.
110. Abnormal endothelium-dependent microvascular reactivity in recently preeclamptic women / J. Blaauw, R. Graaff, M. G. van Pampus [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Mar., Vol. 105(3). – P. 626–632.
111. Active and passive modulation of cutaneous red cell flux as measured by laser Doppler anemometry / H. Schmid-Schönbein, S. Ziege, W. Rütten [et al.] // *Vasa Suppl.* – 1992. – Vol. 34. – P. 38–47.
112. Al-Fozan, H. Factors affecting early surgical intervention after uterine artery embolization / H. Al-Fozan, T. Tulandi // *Obstet. Gynec. Surv.* – 2002. – Vol. 57, N 12. – P. 810–815.
113. Almond, N. Laser Doppler Flowmetry and theory and practice / N. Almond // *Laser Doppler* / ed.: G. Belcaro, U. Hoffman, A. Bollinger [et al.]. – London : AND: Med-Orion, 1994. – P. 17–31.
114. Analysis of presurgical uterine artery embolization (PUAE) for very large uterus myomatosus; patient's desire to preserve the uterus; case series and literature review / D. Schnapauff, M. Russ, T. Kröncke [et al.] // *Fortschr. Röntgenstr.* – 2018. – Vol. 190. – P. 616–622.
115. Angiographic Detection of Utero-Ovarian Anastomosis and Influence on Ovarian Function After Uterine Artery Embolization / G. T. Sheikh, A. Najafi, M. Cunier

- [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2020. – Feb., Vol. 43(2). – P. 231–237.
116. Assessment of cutaneous microcirculation by laser Doppler flowmetry in type 1 diabetes / M. Sorelli, P. Francia, L. Bocchi [et al.] // *Microvasc. Res.* – 2019. – Jul., Vol. 124. – P. 91–96.
117. Assessment of Regional Perfusion and Organ Function: Less and Non-invasive Techniques / W. Huber, R. Zanner, G. Schneider [et al.] // *Front Med. (Lausanne)*. – 2019. – Mar. 22, Vol. 6. – P. 50.
118. Baranov, V. S. Pathogenomics of Uterine Fibroids Development / V. S. Baranov, N. S. Osinovskaya, M. I. Yarmolinskaya // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Dec. 6, Vol. 20(24). – P. E6151.
119. Beinder, E. Skin flux during reactive hyperemia and local hyperthermia in patients with preeclampsia / E. Beinder, D. Schlembach // *Obstet. Gynecol.* – 2001. – Aug., Vol. 98(2). – P. 313–318.
120. Bilhim, T. The Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in the Management of the Post-Embolization Symptoms after Uterine Artery Embolization / T. Bilhim, J. M. Pisco // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2010. – May 26, Vol. 3(6). – P. 1729–1738.
121. Bolton, B. Vasoconstriction following deep inspiration / B. Bolton, E. A. Carmichael, G. Sturup // *J. Physiol.* – 1936. – Vol. 86. – P. 83–94.
122. Bračić, M. Wavelet based analysis of human blood flow dynamics / M. Bračić, A. Stefanovska // *Bull. Math. Biol.* – 1998. – Vol. 60, № 5. – P. 919–935.
123. Bradley, L. D. Uterine fibroid embolization: a viable alternative hysterectomy / L. D. Bradley // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 201(2). – P. 127–135.
124. Braverman, I. M. The cutaneous microcirculation / I. M. Braverman // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* – 2000. – Vol. 5, N 1. – P. 3–9.
125. Bulun, S. E. Uterine fibroids / S. E. Bulun // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1344–1355.
126. Capillaroscopy: A Valuable Diagnostic Tool / S. S. Ocampo-Garza, M. A. Villarreal-Alarcón, A. V. Villarreal-Treviño [et al.] // *Actas Dermosifiliogr.* – 2019. – Jun., Vol. 110(5). – P. 347–352.

127. Cell type specific actions of progesterone receptor modulators in the regulation of uterine leiomyoma growth / S. Yoshida, N. Ohara, Q. Xu [et al.] // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 28. – P. 260–273.
128. Changes in blood coagulation markers associated with uterine artery embolization for leiomyomata / B. Nikolic, C. M. Kessler, H. M. Jacobs [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2003. – Sep., Vol. 14(9 Pt. 1). – P. 1147–1153.
129. Cline, B. Uterine artery embolisation for IVC syndrome and severe lower extremity oedema secondary to IVC compression from massive fibroids / B. Cline, J. G. Martin // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Nov. 24, Vol. 12(11). – P. e231718.
130. Clough, G. F. Vascular responses in human skin / G. F. Clough, M. K. Church // *Microvascular Research* / ed. D. Shepro. – Elsevier Academic Press, 2006. – Vol. II. – P. 565–569.
131. Comparison of embolic agents used in uterine artery embolisation: a systematic review and meta-analysis / R. Das, R. Champaneria, J. P. Daniels [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2014. – Vol. 37(5). – P. 1179–1190.
132. Comparison of four embolic materials at uterine artery embolization by using postprocedural MR imaging enhancement / S. D. Abramowitz, G. M. Israel, S. M. McCarthy [et al.] // *Radiology.* – 2009. – Vol. 250(2). – P. 482–487.
133. Comparison of Pain Within 24 h after Uterine Artery Embolization with Tris-Acryl Gelatin Microspheres Versus Gelatin Sponge Particles for Leiomyoma / T. Katsumori, H. Arima, S. Asai [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2017. – Nov., Vol. 40(11). – P. 1687–1693.
134. Comparison of the efficacy of the embolic agents acrylamido polyvinyl alcohol microspheres and tris-acryl gelatin microspheres for uterine artery embolization for leiomyomas: a prospective randomized controlled trial / R. L. Worthington-Kirsch, G. P. Siskin, P. Hegener [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2011. – Vol. 34(3). – P. 493–501.
135. Comparison of the influence of three fibroid treatment options: supracervical hysterectomy, ulipristal acetate and uterine artery embolization on ovarian reserve – an observational study / P. Czuczwar, A. Stepniak, P. Milart [et al.] // *J. Ovarian*

- Res. – 2018. – Jun. 1, Vol. 11(1). – P. 45.
136. Complicated abdominal hysterectomy subsequent to uterine embolization for large fibroids / I. Korkontzelos, N. Gkioulekas, C. Stamatopoulos [et al.] // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 39(1). – P. 122–123.
137. Das, R. Comparison of embolic agents used in uterine artery embolisation: a systematic review and meta-analysis / R. Das, R. Champaneria, J. P. Daniels [et al.] // *Cardiovasc Intervent. Radiol.* – 2014. – Oct., Vol. 37(5). – P. 1179–1190.
138. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization / D. A. Leung, J. E. Goin, C. Sickles [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2001. – Vol. 12. – P. 321–332.
139. Different effects of epidermal growth factor on smooth muscle cells derived from human myometrium and from leiomyoma / Y. Ren, H. Yin, R. Tian [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2011. – Vol. 96, N 4. – P. 1015–1020.
140. Duhan, N. Current and emerging treatments for uterine myoma – an update / N. Duhan // *Int. J. Women Health.* – 2011. – № 3. – P. 231–241.
141. Efficacies of uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids using gelatin sponge: a single-center experience and literature review / A. Toda, K. Sawada, K. Osuga [et al.] // *International Journal of Women's Health.* – 2016. – Vol. 8. – P. 397–404.
142. Embolic agents used for uterine fibroid embolization / G. P. Siskin, M. Englander, B. F. Stainken [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2000. – Vol. 175(3). – P. 767–773.
143. Epidural analgesia versus patient-controlled analgesia for pain relief in uterine artery embolization for uterine fibroids: a decision analysis / S. M. Van der Kooij, L. M. Moolenaar, W. M. Ankum [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2013. – Vol. 36. – P. 1514–1520.
144. Evaluation of Uterine Artery Embolization on Myoma Shrinkage: Results from a Large Cohort Analysis / T. Ukybassova, M. Terzic, J. Dotlic [et al.] // *Gynecol. Minim Invasive Ther.* – 2019. – Oct. 24, Vol. 8(4). – P. 165–171.
145. Farquhar, C. M. Hysterectomy rates in the United States 1990–1997 / C. M. Farquhar, C. A. Steiner // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 99. – P. 229–234.

146. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review / K. Karlsen, A. Hrobjartsson, M. Korsholm [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. –2018. – Jan., Vol. 297(1). – P. 13–25.
147. Fertility after uterine artery embolization for symptomatic multiple fibroids with no other infertility factors / A. Torre, A. Fauconnier, V. Kahn [et al.] // Eur. Radiol. – 2017. – Jul., Vol. 27(7). – P. 2850–2859.
148. First Impressions Can Be Deceiving: Surgical Outcomes of Laparoscopic Myomectomy in Patients Pretreated with Ulipristal Acetate / C. Frascà, A. Arena, E. Degli Esposti [et al.]. – Text : electronic // J. Minim Invasive Gynecol. – 2019. – Aug. 13. – P. S1553–4650(19)30373–5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31419494> (date of access: 26.11.2019).
149. Five-year clinical outcomes of uterine artery embolization for symptomatic leiomyomas: An analysis of risk factors for reintervention / J. K. Yoon, K. Han, M. D. Kim [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2018. – Dec., Vol. 109. – P. 83–87.
150. French Society of Interventional and cardiovascular Imaging (SFICV) research group. Evaluation of Changes in Sexual Function Related to Uterine Fibroid Embolization (UFE): Results of the EFUZEN Study / H. V. Kovacsik, D. Herbreteau, S. Bommart [et al.] // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2017. – Aug., Vol. 40(8). – P. 1169–1175.
151. Gao, Y. Tri-acryl gelatin microsphere is better than polyvinyl alcohol in the treatment of uterine myomas with uterine artery embolization / Y. Gao, F. Jiang, X. Wang // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2015. – Vol. 8, N 6. – P. 8749–8757.
152. Guarnaccia, M. M. Traditional surgical approaches to uterine fibroids: abdominal myomectomy and hysterectomy / M. M. Guarnaccia, M. S. Rein // Clin. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 44(2). – P. 385–400.
153. Guideline No. 389–Medical Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas – An Addendum / P. Y. Laberge, A. Murji, G. A. Vilos [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2019. – Oct., Vol. 41(10). – P. 1521–1524.
154. Impaired 0.1 – Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes / M. F. Mayer, C. J. Rose,

- J. O. Hulsmann [et al.] // *Microvascular Research*. – 2003. – Vol. 65. – P. 88–95.
155. Incidence and predictive factors for complications after uterine leiomyoma embolization / G. Tropeano, S. Amoroso, C. Di Stasi [et al.] // *Hum Reprod*. – 2014. – Sep., Vol. 29(9). – P. 1918–1924.
156. Initial experience of uterine fibroid embolization using porous gelatin sponge particles / T. Katsumori, T. Kasahara, M. Oda [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. – 2011. – Vol. 34(3). – P. 513–521.
157. Interest of uterine artery embolization with gelatin sponge particles prior to myomectomy for large and/or multiple fibroids / N. Butori, H. Tixier, L. Filipuzzi [et al.] // *Eur. J. Radiol*. – 2011. – Jul., Vol. 79(1). – P. 1–6.
158. Intra-Arterial Lidocaine Administration for Anesthesia after Uterine Artery Embolization with Trisacryl Gelatin Microspheres for Leiomyoma / T. Katsumori, H. Miura, T. Yoshikawa [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol*. – 2020. – Jan., Vol. 31(1). – P. 114–120.
159. Is uterine artery embolization for patients with large myomas safe and effective? A retrospective comparative study in 323 patients / H. J. Choi, G. S. Jeon, M. D. Kim [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol*. – 2013. – Vol. 24(6). – P. 772–778.
160. Itkin, M. Uterine fibroid embolization for the treatment of symptomatic leiomyomata / M. Itkin, R. Shlansky-Goldberg // *Appl. Radiol*. – 2002. – Vol. 31(10). – P. 9–17.
161. Kaump, G. R. The impact of uterine artery embolization on ovarian function / G. R. Kaump, J. B. Spies // *J. Vasc. Interv. Radiol*. – 2013. – Apr., Vol. 24(4). – P. 459–467.
162. Keung, J. J. Uterine artery embolization: A review of current concepts / J. J. Keung, J. B. Spies, T. M. Caridi // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. – 2018. – Jan., Vol. 46. – P. 66–73.
163. Kim, M. D. Uterine Artery Embolization for Leiomyomas and Adenomyosis: A Pictorial Essay Based on Our Experience from 1300 Cases / M. D. Kim // *Korean J. Radiol*. – 2019. – Oct., Vol. 20(10). – P. 1462–1473.
164. Laparoscopic myomectomy versus uterine artery embolization: long-term impact

- on markers of ovarian reserve / R. Arthur, J. Kachura, G. Liu [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2014. – Vol. 36. – P. 240–247.
165. Laser Doppler imaging for assessment of microcirculation in juvenile systemic sclerosis / D. G. Piotto, M. J. Correa, V. B. Miotto e Silva [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2014. – Jan., Vol. 53(1). – P. 72–75.
166. Leiomyoma infarction after uterine artery embolization: a prospective randomized study comparing tris–acryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol microspheres / G. Siskin, A. Beck, M. Schuster [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2008. – Vol. 19, N 1. – P. 58–65.
167. Mc Lucas, B. Pregnancy following uterine artery embolization: An update / B. Mc Lucas // *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* – 2013. – Vol. 22(1). – P. 39–44.
168. Mc Lucas, B. The effectiveness of combined abdominal myomectomy and uterine artery embolization / B. Mc Lucas, W. D. Voorhees // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2015. – Sep., Vol. 130(3). – P. 241–243.
169. Mulinos, M. G. Vasoconstriction in the hand from a deep inspiration / M. G. Mulinos, I. Shulman // *Am. J. Physiol.* – 1939. – Vol. 125. – P. 310–322.
170. Myomectomy decreases abnormal uterine peristalsis and increases pregnancy rate / O. Yoshino, O. Nishii, Y. Osuga [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. – 2013. – Vol. 19(1). – P. 63–67.
171. Necrotic leiomyoma and gram–negative sepsis eight weeks after uterine artery embolization / M. Aungst, M. Wilson, K. Vournas [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Nov., Vol. 104(5 Pt 2). – P. 1161–1164.
172. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage / P. C. Arck, A. Slominski, T. C. Theoharides [et al.] // *J. Investing. Dermatol.* – 2006. – Vol. 126. – P. 1697–1704.
173. Nilsson, G. E. Laser–Doppler methods for the assessment of microcirculatory blood flow / G. E. Nilsson, T. Tenland, P. Ake Oberg // *Transactions of the Institute of Measurement and Control*. – 1982. – Vol. 4(2). – P. 102–112.
174. No morphine sparing effect of ketamine added to morphine for patient–controlled intravenous analgesia after uterine artery embolization / L. L. Jensen, G. Handberg,

- H. S. Helbo–Hansen [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2008. – Apr., Vol. 52(4). – P. 479–486.
175. Noninvasive assessment of cutaneous vascular function in vivo using capillaroscopy, plethysmography and laser–Doppler instruments: Its strengths and weaknesses / G. B. Yvonne–Tee, A. H. Ghulam Rasool, A. Sukari Halim [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* – 2006. – N 34. – P. 473–457.
176. Ochmanek, E. Fibroid Expulsion after Uterine Artery Embolization / E. Ochmanek, M. A. Brown, P. J. Rochon // *Semin. Intervent. Radiol.* – 2019. – Jun., Vol. 36(2). – P. 126–132.
177. Oliver, J. Jr. Selective embolization to control massive hemorrhage following pelvic surgery / J. Jr. Oliver, J. Lance // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1979. – Vol. 135. – P. 431–432.
178. Outpatient uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: Experience in 49 patients / G. P. Siskin, B. F. Stainken, K. Dowling [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2000. – Vol. 11. – P. 305–311.
179. Pain after uterine artery embolization for leiomyomata: can its severity be predicted and does severity predict outcome? / A. R. Roth, J. B. Spies, S. M. Walsh [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2000. – Sep., Vol. 11(8). – P. 1047–1052.
180. Pain after uterine fibroid embolisation is associated with the severity of myometrial ischaemia on magnetic resonance imaging / A. Ruuskanen, P. Sipola, M. Hippeläinen [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2009. – Vol. 19(12). – P. 2977–2985.
181. Patient care and uterine artery embolization for leiomyomata / R. Andrews, J. Spies, D. Sacks [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2009. – Jul., Vol. 20(7 Suppl). – P. S307–S311.
182. Payne, J. F. Embolic microspheres within ovarian arterial vasculature after uterine artery embolization / J. F. Payne, S. J. Robboy, A. F. Haney // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Nov., Vol. 100(5 Pt 1). – P. 883–886.
183. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery / J. Donnez, T. F. Tatarchuk, P. Bouchard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Feb. 2, Vol. 366(5). – P. 409–420.

184. PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate / J. Donnez, F. Vazquez, J. Tomaszewski [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 101. – P. 1565–1573.
185. Postembolization syndrome: changes in white blood cell counts immediately after uterine artery embolization / S. Ganguli, S. Faintuch, G. M. Salazar [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2008. – Mar., Vol. 19(3). – P. 443–445.
186. Predicting the Fibroid–Migratory Impact of UAE: Role of Pre–embolization MRI Characteristics / L. Mailli, E. Y. Auyoung, S. A. Angileri [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2020. – Mar., Vol. 43(3). – P. 453–458.
187. Pregnancy after embolization of uterine myoma: report of 12 cases / J. H. Ravina, N. C. Vigneron, A. Aymard [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2000. – Vol. 73. – P. 1241–1243.
188. Pregnancy after uterine artery embolization for the treatment of myomas: a case series / M. Jr. Redecha, M. Mižičková, V. Javorka [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013. – Vol. 287(1). – P. 71–76.
189. Pregnancy after uterine artery embolization in uterine myoma / M. Kostál, J. Tosner, J. Náteková [et al.] // *Ceská Gynekol.* – 2004. – Vol. 69(1). – P. 48–50.
190. Pregnancy success and outcomes after uterine fibroid embolization: updated review of published literature / P. E. Ludwig, T. J. Huff, M. M. Shanahan [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2020. – Jan., Vol. 93(1105). – P. 20190551.
191. Preoperative embolization of uterine fibroma. Preliminary results (10 cases) [letter, in French] / J. H. Ravina, J. J. Merland, D. Herbreteau [et al.] // *Pres. Med.* – 1994. – Vol. 23. – P. 1540.
192. Quality improvement guidelines for uterine artery embolization for symptomatic leiomyomata / D. M. Hovsepia [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2009. – Vol. 20, N 7, suppl. – P. S193–S199.
193. Randomized comparison of uterine artery embolization (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): subanalysis of 5–year MRI findings / G. Ananthakrishnan, L. Murray, M. Ritchie [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2013. – Jun., Vol. 36(3). – P. 676–681.

194. Recovery after uterine artery embolization for leiomyomas: a detailed analysis of its duration and severity / J. Bruno, K. Sterbis, P. Flick [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2004. – Vol. 15(8). – P. 801–807.
195. Reduction of postembolization syndrome after ablation of renal angiomyolipoma / J. J. Bissler, J. Racadio, L. E. Donnelly [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39. – P. 966–971.
196. Respiration–dependence of cutaneous laser Doppler flow motion / M. E. Mack–Weymann, H. P. Albrecht, D. Hiller [et al.] // *Vasa.* – 1994. – Vol. 23(N4). – P. 299–304.
197. Risk of intrauterine infectious complications after uterine artery embolization / D. K. Rajan, J. R. Beecroft, T. W. Clark [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2004. – Dec., Vol. 15(12). – P. 1415–1421.
198. Robotic surgery in gynecology / R. Sinha, M. Sanjay, B. Rupa [et al.] // *J. Minim Access Surg.* – 2015. – Vol. 11(1). – P. 50–59.
199. Role of nitric oxide and other endothelium–derived factors. [Article in Lithuanian] / E. Stankevicius, E. Kevelaitis, E. Vainorius [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2003. – Vol. 39(4). – P. 333–341.
200. Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids / B. C. Fauser, J. Donnez, P. Bouchard [et al.] // *PLoS ONE.* – 2017. – Mar. 7, Vol. 12(3). – P. e0173523.
201. Safety and Effectiveness of UFE in Fibroids Larger than 10 cm / V. Bérczi, E. Valseva, D. Kozics [et al.] // *Cardiovasc Intervent. Radiol.* – 2015. – Vol. 38, № 5. – P. 1152–1156.
202. Salvage utilization of selective and super selective embolization in emergency by use of a–magnetic coil and nano–particles in gynecology / A. Tinelli, R. Prudenzano, M. Torsello [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2011. – Sep., Vol. 15(9). – P. 1101–1106.
203. Samama, Ch. M. Prevention of venous thromboembolism / Ch. M. Samama, M. M. Samama // *Congress of European Society of Anaesthesiology.* – Netherlands, Amsterdam, 1999. – P. 39–43.

204. Schirf, B. E. Complications of Uterine Fibroid Embolization / B. E. Schirf, R. L. Vogelzang, H. B. Chrisman // *Semin. Intervent. Radiol.* – 2006. – Jun., Vol. 23(2). – P. 143–149.
205. Segal, S. S. Regulation of blood flow in the microcirculation / S. S. Segal // *Microcirculation.* – 2005. – Vol. 12, N 1. – P. 33–45.
206. Seldinger, S. I. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography / S. I. Seldinger // *Acta radiol.* – 1953. – May, Vol. 39(5). – P. 368–376.
207. Sex-related differences in forearm skin microvascular reactivity of young healthy subjects / A. Stupin, M. Stupin, L. Baric [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2019. – Vol. 72(4). – P. 339–351.
208. Simplified pain-control protocol after uterine artery embolization / J. M. Ryan, M. Gainey, J. Glasson [et al.] // *Radiology.* – 2002. – Vol. 224. – P. 610–611.
209. Skin vasomotor reflexes during inspiratory gasp: standardization by spirometric control does not improve reproducibility / P. W. Du Buf-Vereijken, P. M. Netten, H. Wollersheim [et al.] // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* – 1997. – Vol. 17(2). – P. 86–92.
210. Spencer, E. B. Clinical and Periprocedural Pain Management for Uterine Artery Embolization / E. B. Spencer, P. Stratil, H. Mizones // *Semin. Intervent. Radiol.* – 2013. – Dec., Vol. 30(4). – P. 354–363.
211. Spherical versus conventional polyvinyl alcohol particles for uterine artery embolization / P. Rasuli, I. Hammond, B. Al-Mutairi [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2008. – Vol. 19, N 1. – P. 42–46.
212. Spies, J. B. Recovery after uterine artery embolization: understanding and managing short-term outcomes / J. B. Spies // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2003. – Vol. 14(10). – P. 1219–1222.
213. Stefanovska, A. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique / A. Stefanovska, M. Bracic, H.D. Kvernmo // *IEEE Trans Biomed Eng.* – 1999. – Vol. 46, N 10. – P. 1230–1239.
214. Submucous myomas and their implications in the pregnancy rates of patients with otherwise unexplained primary infertility undergoing hysteroscopic myomectomy:

- a randomized matched control study / T. Shokeir, M. El-Shafei, H. Yousef [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94. – P. 724–729.
215. Subramaniam, K. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review / K. Subramaniam, B. Subramaniam, R. A. Steinbrook // *Anesth. Analg.* – 2004. – Aug., Vol. 99(2). – P. 482–495.
216. Superior hypogastric nerve block for pain control in outpatient uterine artery embolization / P. Rasuli, E. E. Jolly, I. Hammond [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2004. – Vol. 15(12). – P. 1423–1429.
217. Tal, R. The role of angiogenetic factors in fibroid pathogenesis : potential implications for future therapy / R. Tal, J. Segas // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol. 20, N 2. – P. 194–216.
218. The acute impact of local cooling versus local heating on human skin microcirculation using laser Doppler flowmetry and tissue spectrophotometry / D. Bender, S. Tweer, F. Werdin [et al.] // *Burns.* – 2020. – Feb., Vol. 46(1). – P. 104–109.
219. The conservative and interventional treatment of fibroids / A. Boosz, P. Reimer, M. Matzko [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2014. – Vol. 111, № 51–52. – P. 877–883.
220. The frequency histogram, a new method for evaluation of laser Doppler flux motion / U. Hoffman, A. Yanar, U. K. Franzeck [et al.] // *Microvasc. Res.* – 1990. – Vol. 40, N 3. – P. 293–301.
221. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function / L. A. Holowatz, C. S. Thompson–Torgerson, W. L. Kenney [et al.] // *Journal of Applied Physiology Published.* – 2008. – Vol. 105, N 1. – P. 370–372.
222. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond / D. D. Gutterman, D. S. Chabowski, A. O. Kadlec [et al.] // *Circ. Res.* – 2016. – Vol. 118, N 1. – P. 157–172.
223. The investigation of skin blood flowmotion: a new approach to study the microcirculatory impairment in vascular diseases? / M. Rossi, A. Carpi, F. Galetta [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 60. – P. 437–442.

224. The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis / E. T. Shamy, S. Amer, A. A. Mohamed [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2020. – Jan., Vol. 99(1). – P. 16-23.
225. The management of uterine leiomyomas / G. A. Vilos, C. Allaire, P. Y. Laberge [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2015. – Feb., Vol. 37(2). – P. 157–178.
226. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fibroids / G. Pron, J. Bennett, A. Common [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2003. – Vol. 791, N 1. – P. 120–127.
227. The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body / by Matthew Baillie M.D.F.R.S., Fellow of the royal college of physicians, and physician of st. George's Hospital. – London : Printed for J. Johnson, St. Paul's, Church–Yard [et al.], 1793. – 538 p.
228. Thoracic epidural analgesia is effective in perioperative pain relief for uterine artery embolization / T. Nagao, T. Ohwada, M. Kitazono [et al.] // *Masui.* – 2005. – Vol. 54. – P. 156–159.
229. Tolerance, hospital stay, and recovery after uterine artery embolization for fibroids: the Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial / G. Pron, E. Mocarski, J. Bennett [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 1243–1250.
230. Uterine Artery Embolisation for Women with Giant Versus Non–giant Uterine Fibroids: A Systematic Review and Meta–analysis / O. Llewellyn, N. R. Patel, D. Mallon [et al.]. – Text : electronic // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2019. – Dec. 2. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31792586> (date of access: 26.10.2019).
231. Uterine artery embolization and surgical methods for the treatment of symptomatic uterine leiomyomas: a systemic review and meta–analysis followed by indirect treatment comparison / M. C. M. Fonseca, R. Castro, M. Machado [et al.] // *Clin. Ther.* – 2017. – Jul., Vol. 39(7). – P. 1438–1455.
232. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids (Review) / J. K. Gupta, A. Sinha, M. A. Lumsden [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* –

2014. – Dec. 26, Vol. (12). – P. CD005073.
233. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry / S. C. Goodwin, J. B. Spies, R. Worthington-Kirsch [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 111(1). – P. 22–33.
234. Uterine artery embolization in patients with a large fibroid burden: long-term clinical and MR follow-up / A. J. Smeets, R. J. Nijenhuis, W. J. van Rooij [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2010. – Oct., Vol. 33(5). – P. 943–948.
235. Uterine artery embolization under electroacupuncture for uterine leiomyomas / J. M. Pisco, M. Tsuchiya, T. Bilhim [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 863–870.
236. Uterine artery embolization using a transradial approach: initial experience and technique / N. J. Resnick, E. Kim, R. S. Patel [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2014. – Mar., Vol. 25(3). – P. 443–447.
237. Uterine artery embolization–inpatient and outpatient therapy: A comparison of cost, safety, and patient satisfaction / M. O. Baerlocher, M. R. Asch, E. Z. Hayeems [et al.] // *Can. Assoc. Radiol. J.* – 2006. – Vol. 57. – P. 95–105.
238. Uterine artery embolization for fibroids does not have adverse effects on ovarian reserve in regularly cycling women younger than 40 years / G. Tropeano, C. Di Stasi, K. Litwicka [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2004. – Vol. 81, N 4. – P. 1055–1061.
239. Uterine Fibroid vascularization and clinical relevance to uterine fibroid embolization / J. P. Pelage, J. Cazejust, E. Pluot [et al.] // *Radiographics.* – 2005. – Oct., 25 Suppl 1. – P. S99–S117.
240. Uterine fibroids increase time to pregnancy: a cohort study / K. Karlsen, O. Mogensen, P. Humaidana [et al.] // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* – 2019. – Dec. 10. – P. 1–6.
241. Uterine Necrosis after Uterine Artery Embolization for Symptomatic Fibroids / S. K. Mutiso, F. M. Oindi, N. Hacking [et al.]. – Text : electronic // *Case Rep Obstet. Gynecol.* – 2018. – May 28, Vol. 2018. – Article ID 9621741. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/criog/2018/9621741> (date of access:

26.10.2019).

242. Uterine-sparing management of pyomyoma after uterine fibroid embolization / Q. Yu, G. Gabriel, M. Hoffman [et al.] // Radiol. Case Rep. – 2019. – Jun. 12, Vol. 14(8). – P. 1031–1035.
243. Wenner, M. M. Endothelin B receptor contribution to peripheral microvascular function in women with polycystic ovary syndrome / M. M. Wenner, H. S. Taylor, N. S. Stachenfeld // J. Physiol. – 2011. – Vol. 589, Pt. 19. – P. 4671–4679.
244. Wenner, M. M. Peripheral microvascular vasodilatory response to estradiol and genistein in women with insulin resistance / M. M. Wenner, H. S. Taylor, N. S. Stachenfeld // Microcirculation. – 2015. – Vol. 22, N 5. – P. 391–399.
245. Zweifach, B. W. Microcirculation / B. W. Zweifach // Annu. Rev. Physiol. – 1973. – Vol. 35. – P. 117–150.

**Приложение 1. Показатели микроциркуляции кожи по данным компьютерной капилляроскопии.**

Группы по степени тяжести постэмболизационного синдрома		I группа			II группа			III группа		
		до ЭМА	1-2 сут после ЭМА	изменения показателей, %	до ЭМА	1-2 сут после ЭМА	изменения показателей, %	до ЭМА	1-2 сут после ЭМА	изменения показателей, %
Плотность капиллярной сети (1 на мм <sup>2</sup> )	Краевые капилляры (норма 7-11)	9,25±0,25	7,98±1,05*	-13,8	8,7±0,83	6,8±1,23* <sup>Λ1-2</sup>	-22,3	7,77±1,69	8,63±2,03 <sup>Λ1-3 Λ2-3</sup>	+11,2
	Площадная плотность (30-50)	46,5±0,96	46±5,42	-1,1	45±6,01	44,4±7,7	- 1,2	53,23±12,91	39±15* <sup>Λ1-3 Λ2-3</sup>	- 26,7
Ширина периваскулярной зоны (норма 80-100 мкм)		99,3±9,14	117,3±8,52*	+18,1	104,2±3,12	129,8±3,31* <sup>Λ1-2</sup>	+24,8	94,97±7,83	148,43±11,43*	+56,3
Диаметр капилляра (мкм)	Артериальный отдел (норма 8-10)	9,08±2,12	6,88±1,86*	- 24,2	8,8±1,68	8,5±0,84	- 3,2	7,27±1,13	6,87±0,85 <sup>Λ1-3 Λ2-3</sup>	-5,5
	Переходный отдел (норма 11-15)	15,88±3,65	9,33±1,46*	- 41,3	15,2±4,07	13,3±1,07*	- 12,9	13,73±2,8	13,4±4,89 <sup>Λ1-3</sup>	-2,4
	Венозный отдел (норма 11-14)	14±4,22	10,55±4,86*	- 24,6	12,2±1,39	14,4±1,89* <sup>Λ1-2</sup>	+14,3	11±0,2	11,7±0,44* <sup>Λ1-3 Λ2-3</sup>	+ 6,4
Скорость эритроцитов (мкм/с)	Артериальный отдел (норма жен 500-700)	512±95,08	427,75±68,01*	- 16,5	618,8±74,6	605,9±84,3 <sup>Λ1-2</sup>	- 2,1	482,9±104,78	487,4±82,2 <sup>Λ2-3</sup>	+ 0,9
	Венозный отдел (норма жен 400-600)	423,75±102,9	354,28±104,8*	- 16,4	366,1±45,88	442,3±22,9* <sup>Λ1-2</sup>	+20,9	333,6±72,72	441,9±41,94* <sup>Λ1-3</sup>	+32,5

*Примечание:* Данные представлены в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (СКО); \* - статистически значимы в одной группе до и после ЭМА  $p < 0,05$ ; <sup>Λ</sup> - статистически значимы между группами до и после ЭМА  $p < 0,05$ .

**Приложение 2.** Внешний вид окна ввода данные программы ЭВМ ««Прогнозирование тяжести постэмболизационного синдрома после эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки» (Свидетельство №2019665953 от 03.12.2019г. о государственной регистрации).

**Калькулятор прогнозирования тяжести постэмболизационного синдрома после эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки**

Возраст, лет

**Показатели кровотока в состоянии покоя**

СКО, среднеквадратичное отклонение

Амплитуда низкочастотных колебаний VLF, пф.ед.

Амплитуда низкочастотных колебаний LF, пф.ед.

Амплитуда высокочастотных колебаний HF, пф.ед.

Амплитуда высокочастотных колебаний CF, пф.ед.

**Показатели кровотока в окклюзионной пробе**

СКО, среднеквадратичное отклонение

Индекс удельного потребления кислорода, отн.ед.

Амплитуда ультранизкочастотных колебаний UVLF

Амплитуда высокочастотных колебаний HF, пф.ед.

Амплитуда высокочастотных колебаний CF, пф.ед.

**Рассчитать**